



HAL
open science

La fibrillation auriculaire : physiopathologie et prise en charge selon les nouvelles recommandations de l'ESC 2010 et ses mises à jour de 2012

François-Xavier Dattin

► To cite this version:

François-Xavier Dattin. La fibrillation auriculaire : physiopathologie et prise en charge selon les nouvelles recommandations de l'ESC 2010 et ses mises à jour de 2012. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01171983

HAL Id: dumas-01171983

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01171983>

Submitted on 6 Jul 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 19/06/2015

par

François-Xavier Dattin

Né le 05/07/1985

à Harfleur

***La fibrillation auriculaire :
Physiopathologie et prise en charge selon les
nouvelles recommandations de l'ESC 2010 et ses mises
à jour de 2012.***

Président du jury : - Bonnet, Jean-Jacques, Enseignant chercheur

Membres du jury : - Dubus, Isabelle, Enseignant chercheur

- Saumon, Alicia, Pharmacien d'officine

- Coquais, Olivier, Médecin généraliste

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier M. Jean-Jacques Bonnet qui a accepté d'encadrer mon travail, et grâce à qui j'ai pu me lancer pleinement dans le sujet choisi. Sans vos critiques et vos précieux conseils, je n'aurais pas pu mener à bien cette thèse. Je tiens donc à vous témoigner toute ma reconnaissance pour votre aide et votre implication.

Je remercie également Mme Isabelle Dubus, Mme Saumon Alicia, et M. Olivier Coquais d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie sincèrement pour votre lecture attentive, et pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.

Je remercie chaleureusement le cardiologue Lotfi Larouchi qui m'a permis d'affiner mon travail en m'invitant à assister à une ablation de la fibrillation auriculaire à l'hôpital de Bayonne. Je vous remercie pour votre soutien et votre aide inestimable. J'en profite pour remercier le docteur Christophe D'Ivernois et son équipe du bloc opératoire pour leur accueil, et pour toutes les explications qu'ils ont pris le temps de m'apporter.

Je remercie le docteur Alain Blanc, cardiologue à Bayonne, pour le temps qu'il m'a consacré. M'accueillir chez vous à des heures tardives pour parler de mon sujet, et me prêter des ouvrages pour compléter mon travail, fait aussi partie des jolis soutiens que l'on a pu me témoigner sur place.

Je remercie le personnel de la scolarité pour leur réactivité et leur disponibilité.

Enfin, je remercie tout particulièrement ma famille pour leur inébranlable soutien durant toutes ces années d'études. Vous avez toujours cru en moi, même dans les moments difficiles. Sans vous je n'aurais pas pu être là où je suis. Un immense merci à mes parents ainsi qu'à ma femme, Sophie, pour m'avoir toujours poussé plus loin dans l'accomplissement de mes projets.

Résumé en français :

La fibrillation auriculaire est le trouble du rythme cardiaque le plus rencontré en médecine de ville. La prise en charge de ces patients est donc également très fréquente en officine. C'est un trouble assez mal connu mais qui pourtant mériterait que l'on s'y intéresse, puisqu'une personne sur dix risque d'en souffrir tôt ou tard. De plus, la FA est à l'origine de nombreux AVC. Les AVC sont dans les pays occidentaux, une cause majeure de handicap acquis, et la troisième cause de mortalité chez l'adulte. Le suivi des patients en FA est donc primordial, en regard de la gravité de ses conséquences, et des dépenses de santé qu'elle peut induire.

Dans ce travail bibliographique seront abordés la physiopathologie de la FA, la prise en charge de la maladie, depuis la première consultation jusqu'au traitement de dernière intention, en passant par le diagnostic, les examens secondaires, les traitements conventionnels et les nouveaux traitements médicamenteux comme les nouveaux anticoagulants oraux, porteurs de nombreux espoirs. Enfin ce travail traite des dernières recommandations par l'ESC concernant la prise en charge de la FA, qui ont fait évoluer la pratique médicale ces trois dernières années.

Titre en anglais :

Atrial fibrillation: Path physiology, support according to new recommendations from the ESC 2010.

Résumé en anglais:

Atrial fibrillation (AF) is a heart rhythm disorder more experienced in general practice. The management of these patients is also very common in pharmacies. It is a misunderstood disorder but it deserves our attention because one in ten people could suffer from the AF. Another, the AF is the cause of many strokes. In Western countries, stroke is a major cause of acquired disability, and the third leading cause of death in adults. Monitoring of AF patients is therefore essential, in view of the seriousness of its consequences, and health expenditure to be likely.

In this bibliographic work will address the path physiology of AF, the management of the disease, from the initial consultation to the final treatment plan, through diagnosis, secondary examinations, conventional therapies and new drug treatments as the new oral anticoagulants carry many hopes. Finally, this work deals with the latest recommendations by the ESC on the management of AF, which have changed the practice of medicine in the past three years.

Table des abréviations :

AAP	Antiagrégant plaquettaire
ACO	Anticoagulant oral
AOD	Anticoagulants oraux directs
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
CEE	Choc électrique externe
CEE	Choc électrique externe
CFC	Contrôle de la fréquence cardiaque
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CRC	Contrôle du rythme cardiaque
CV	Cardioversion
ESC	European Society of Cardiology
ETO	Echographie transoesophagienne
FA	fibrillation auriculaire
FC	Fréquence cardiaque
FDR	Facteurs de risque
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HAS	haute autorité de santé
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IDM	Infarctus du myocarde
IC	Insuffisance cardiaque
IV	Intraveineuse
NAV	nœud auriculoventriculaire
OD	oreillette droite
OG	oreillette gauche
QT	Intervalle QT
SCA	Syndrome coronarien aigu
SMR	Service médical rendu
SEC	Société européenne de cardiologie
SNA	Système nerveux autonome
TAA	traitement antiarythmique
TAT	Traitement antithrombotique
VCI	veine cave inférieure
VCS	Veine cave supérieure
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VP	Veine pulmonaire

Sommaire

Table des abréviations :.....	5
Introduction : épidémiologie.....	9
Anatomie et physiologie du cœur.....	12
A. Anatomie du cœur :.....	12
B. Le tissu cardionecteur (ou nodal) à l'origine de la contraction cardiaque :	14
La Fibrillation auriculaire : la pathologie.....	17
A. Définition	17
B. Physiopathologie :	17
1) Mécanisme :.....	17
2) Anatomopathologie et perturbation électrique du cœur :	20
C. Facteurs de risque :.....	28
Détection et diagnostique de la FA :	32
A. Symptômes, manifestations cliniques :.....	32
B. Bilan initial, diagnostic ECG, et examens complémentaires :.....	34
1) Le bilan initial au cabinet médical :	34
2) L'électrocardiogramme (ECG) et le diagnostic :	37
3) La classification de la FA :.....	49
C. Evolution naturelle de la maladie :.....	51
D. La prise en charge initiale du patient en FA:.....	53
Traitement :.....	56
A. Traitement antithrombotique :.....	56
1) Introduction :.....	56
2) Le point sur l'anticoagulation :.....	57
3) Positionnement du problème :	57
4) Choix du TAT :	64
5) L'INR cible :.....	67
6) Organigramme clinique pour l'utilisation des ACO dans la prévention des événements emboliques dans le cadre de la FA :.....	69
7) Quelques situations particulières :	69
8) Bon usage des AVK :.....	73
B. Traitement du rythme et de la fréquence :.....	77
1) Conduite à tenir à la phase aigüe d'une FA :	77
2) La prise en charge au long cours :	91

3)	Retour au rythme sinusal par des thérapeutiques non médicamenteuses :	111
4)	Suivi clinique :	125
C.	Résumé :	126
Place des nouveaux anticoagulant oraux (NACO) dans le traitement antithrombotique de la FA :		128
A.	Le dabigatran, anti-IIa:	129
1)	L'étude RE-LY :	129
2)	Utilisation :	130
3)	Les relais :	132
B.	Le rivaroxaban, anti-Xa :	132
1)	L'étude ROCKET-AF :	132
2)	Utilisation :	133
3)	Les relais :	134
C.	L'apixaban, anti-Xa :	135
1)	L'étude AVERROES :	135
2)	L'étude ARISTOTLE :	135
3)	Utilisation :	136
4)	Les relais :	137
D.	En pratique :	137
1)	Pharmacocinétique :	137
2)	Comparaison entre les NACO :	138
3)	Personnes âgées et insuffisants rénaux :	138
4)	Suivi du degré d'anticoagulation :	139
5)	Antidote des NACO :	139
6)	Autour d'une chirurgie ou d'une cardioversion :	139
7)	Autour des maladies coronariennes et valvulaires :	140
8)	Choix du NACO en fonction du risque de saignement :	140
E.	Conclusion :	141
Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la FA :		142
A.	Information et éducation :	142
B.	Prévention :	143
1)	Les facteurs de risque (FDR):	143
2)	Sevrage tabagique	144
3)	Mesures diététiques	145

4) Activité physique.....	145
5) Traitements médicamenteux :.....	146
C. Repérer les signes d'alerte et orienter :.....	147
Conclusion :	148
Références bibliographiques :	149
Annexes :	155

Introduction : épidémiologie

La fibrillation auriculaire (FA) ou fibrillation atriale est le trouble persistant du rythme cardiaque le plus fréquent que ce soit chez les patients vus en ambulatoire ou hospitalisés. Même si les chiffres rendus à ce propos diffèrent quelque peu, bon nombre de sources en attestent.

La société européenne de cardiologie affirme qu'il s'agit de l'arythmie chronique la plus fréquente, touchant entre 1 à 2 % de la population globale européenne, et qu'on la retrouve plus particulièrement chez les personnes au delà de 50 ans. Selon elle, la FA touche moins de 0,5 % des individus de moins de 50 ans, pour atteindre de 5 à 15 % des individus de plus de 80 ans. Le risque de souffrir de FA chez tout adulte ayant dépassé 40 ans est de 25 %. Elle estime qu'environ 6 millions d'euro péens en souffriraient actuellement et a d'ailleurs émis de nouvelles recommandations quant à sa prise en charge. Selon les projections, sa prévalence pourrait doubler au cours des 50 prochaines années en sachant qu'elle augmente avec l'âge et que l'évolution démographique tend vers un vieillissement de la population. (1)

En France, il y aurait entre 510 000 et 1 020 000 personnes atteintes de fibrillation auriculaire. En 2009 une enquête observationnelle « Cegedim » (étude non publiée) a été menée. Il en ressort que parmi les 60 328 037 patients ayant consulté au moins une fois un médecin généraliste en 2009, 569 298 patients avaient une FA. Cela représente 0,9 % des patients ayant consulté en 2009. L'enquête révèle aussi qu'au sein des 569 298 patients chez qui fut diagnostiqué une FA, 88 % d'entre eux (501 097 patients) avaient au moins un facteur de risque reconnu, facteurs sur lesquels nous reviendrons. (2)

Selon la HAS, les hospitalisations pour FA ont augmenté de 66 % durant les 20 dernières années, du fait du vieillissement de la population, mais aussi de l'accroissement de la prévalence des cardiopathies chroniques, et du diagnostic plus fréquent par enregistrement ambulatoire. La FA représente un tiers des hospitalisations pour arythmie. Le syndrome coronarien aigu, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, les complications thromboemboliques, et la gestion de l'arythmie aiguë qui y sont associées sont les principales causes de ces hospitalisations. (3) La prévalence de la FA augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque congestive ou de l'atteinte valvulaire cardiaque associée ; elle semble également augmenter dans la population générale. La FA dite "isolée", c'est à dire sans pathologie cardio-pulmonaire associée, représente 12 % à 30 % des FA. (4)

La FA est en particulier associée à un risque important d'accidents vasculaire cérébral (AVC). Toute la morbidité qui est associée à la FA représente un coût en termes de dépenses publiques. Il est de l'ordre de 6,65 milliards de dollars aux Etats-Unis, et correspond à 350.000 hospitalisations, mais aussi à 276.000 passages aux urgences. (2)

En France, où l'accès aux soins est différent, la FA représente 100.000 hospitalisations. Son coût annuel en Europe est estimé à 10 milliards d'euros. (1,6)

Relation entre la FA et les évènements cardio-vasculaires qui en découlent :

La mort : Son taux est multiplié par 2 chez les personnes en FA, indépendamment des autres facteurs de morbidité. (3)

L'AVC : Il est souvent beaucoup plus grave dans le cadre de la FA et récidive plus souvent. Il aboutit souvent à la mort ou à un handicap lourd. Selon les sources 20 à 50% des AVC sont dus à la FA. C'est donc un AVC sur cinq au minimum qui est lié à la FA, sans compter les AVC dus à des FA silencieuses non diagnostiquées. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients atteints de FA sans atteinte valvulaire rhumatismale (FANV : FA non valvulaire) est de 5 % par an. C'est 2 à 7 fois la fréquence normale d'une population témoin de même âge sans FA. Le risque devient même 17 fois plus élevé en cas de valvulopathie mitrale rhumatismale associée. (4-5) Un sujet âgé de 70 ans en FA présente un risque annuel d'AVC constitué ou transitoire de 5% en l'absence d'anticoagulation. En réalité ce risque varie de 1 à 17% en fonction du terrain, (6) mais il ne varie pas en fonction du type de FA. (3)

Pour apprécier la réelle importance de cette complication de la FA, il faut signaler que chaque année, environ 1,7 million d'AVC surviennent aux Etats-Unis. Ils représentent la troisième cause de décès et 25% des patients ont moins de 65 ans. En Suisse, on comptabilise approximativement 150 AVC par 100 000 habitants chaque année, dont 80% sont de nature ischémique. On peut extrapoler, et estimer que l'incidence est comparable dans tous les pays occidentaux. Cette incidence est d'ailleurs probablement croissante en raison de l'allongement de la durée de vie moyenne de la population. De plus, la durée des soins après un AVC est longue et le coût social est très lourd, que ce soit financièrement ou en termes de qualité de vie. Si, initialement, 65-75% des personnes atteintes ne sont pas capables de marcher sans aide après une année, plus du tiers des survivants sont encore dépendants d'une aide extérieure pour la vie quotidienne. L'AVC est la cause la plus fréquente de handicap à l'âge adulte. (7)

La dysfonction cognitive : Au delà de l'AVC, selon quelques études observationnelles, la FA entraînerait également des micro-embolies multiples et répétées qui seraient à l'origine de dysfonctions cognitives, et ce en dehors de tout AVC diagnostiqué radiologiquement. (1) Ainsi la FA semble être à l'origine de certaines démences. (3)

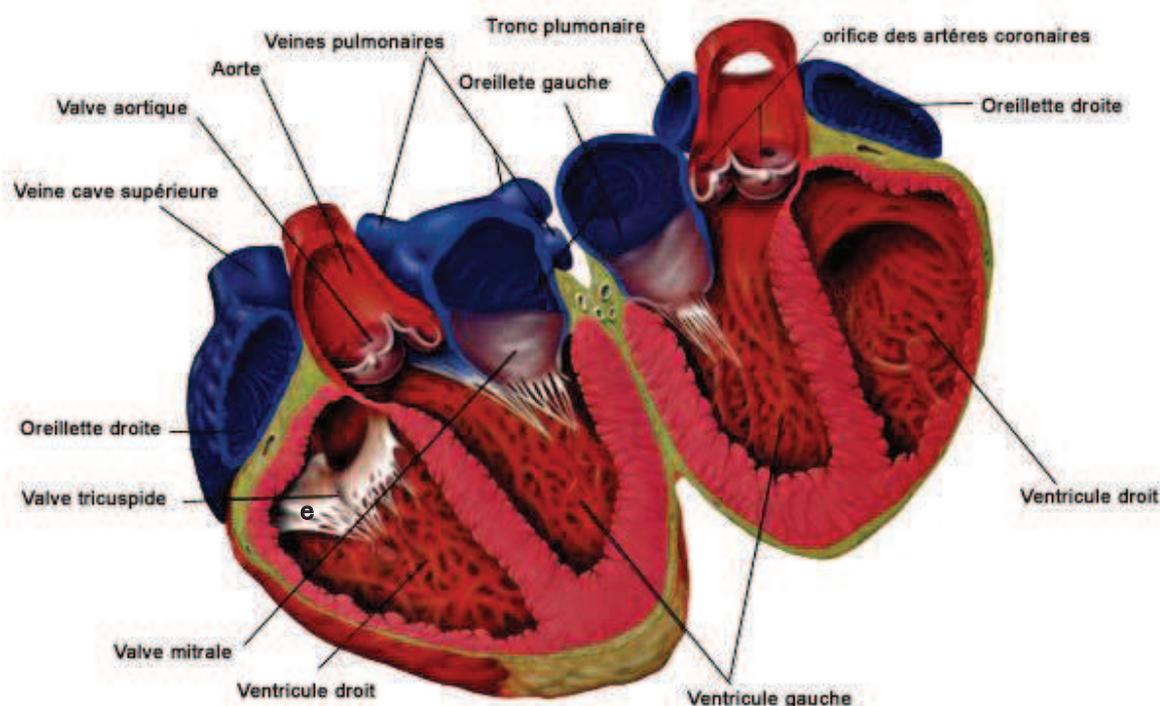
La fonction ventriculaire gauche : Elle est souvent altérée par le rythme élevé de la contraction ventriculaire, et par la perte de la fonction contractile atriale. Elle peut être améliorée par des thérapeutiques médicamenteuses visant soit à contrôler le rythme sinusal, soit à réduire la fréquence cardiaque. (3)

La forte proportion des personnes atteintes de FA au sein de la population générale, et en particulier chez les personnes âgées, ainsi que les prévisions à la hausse du nombre de patients concernés, placent cette affection au premier plan en termes de santé publique. C'est pourquoi une prise en charge et un suivi efficace de la pathologie, ainsi que de ses facteurs de risque clairement identifiés, semblent être des objectifs pertinents pour les professionnels de santé.

Anatomie et physiologie du cœur

A. Anatomie du cœur :

Le cœur est contenu dans le péricarde fibreux et a une forme de pyramide irrégulière, avec trois surfaces principales : une antérieure sternocostale, une inférieure diaphragmatique, et une postérieure qui constitue la base du cœur. (8)



(9)

Le cœur est un muscle creux divisé en 4 cavités (2 oreillettes et 2 ventricules). Le myocarde est doublé d'un endocarde à l'intérieur. On distingue le système droit et le système gauche, chacun ayant une oreillette et un ventricule, séparés à droite par les valves tricuspides, et à gauche par les valves mitrales. L'oreillette gauche (OG) reçoit les 4 veines pulmonaires (chaque poumon donnant deux veines) qui ramènent le sang purifié, enrichi en O₂, tandis que l'oreillette droite (OD) reçoit le sang veineux de tout l'organisme, via les veines caves supérieures et inférieures. La cloison entre les deux oreillettes est appelée le septum interauriculaire, celle entre les deux ventricules le septum interventriculaire. (10)

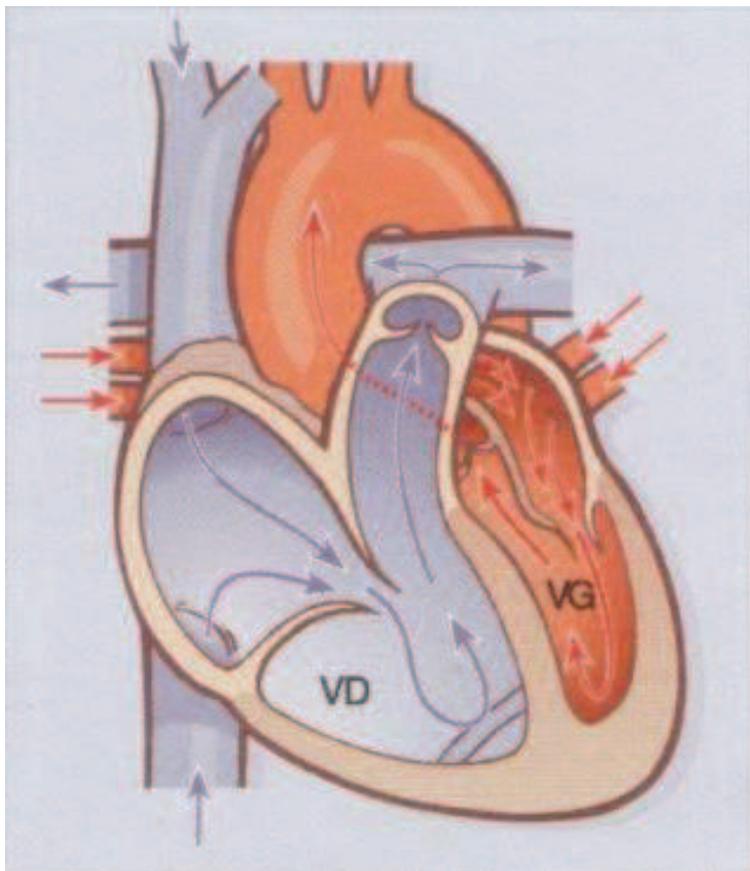
La "crista terminalis" (ou crête terminale) divise l'OD en 2 parties, avec en arrière un mur postérieur lisse au travers duquel se jette la veine cave inférieure, et en avant un mur antérieur trabéculé. Le ventricule droit (VD) est également trabéculé de façon importante et contient la branche droite du faisceau de His. L'OG est quant à elle juste en avant de l'œsophage. Contrairement à l'auricule gauche qui lui est appendu, l'OG est lisse. Le ventricule gauche (VG) est plus épais et a une masse plus importante que le

droit, à l'origine de plus grandes performances d'éjection sanguine. Il est pourtant moins trabéculé que le VD. (8)

La valve tricuspide se situe entre l'OD et le VD. Elle est constituée de trois valvules. De l'autre côté, la valve mitrale sépare l'OG du VG, et comporte deux valvules (ou "cusps"). Les deux valvules sont tenues par des cordages aux muscles papillaires des ventricules (piliers), prévenant ainsi une éventuelle inversion ou dysfonction des valvules durant la systole. Il existe aussi des valves aortiques et pulmonaires, composées chacune de trois valvules, situées respectivement dans les chambres de chasse des ventricules gauche et droite. (8)

L'auricule droite est une petite cavité qui communique avec l'oreillette droite, qui se place en devant de l'aorte ascendante. L'auricule gauche est une évagination de l'atrium gauche sur la partie externe de l'OG et forme une expansion qui recouvre la partie haute du VG. (10) (cf. annexe 1 et 2 (11))

Le circuit sanguin cardiaque : le sang se jette dans l'oreillette droite, par les veines caves supérieure et inférieure (VCS et VCI), passe la valve tricuspide et arrive dans le VD. Il est ensuite éjecté vers les poumons via le tronc de l'artère pulmonaire et passe alors la valve pulmonaire. Il revient dans l'OG grâce aux quatre veines pulmonaires, passe par la valve mitrale et arrive dans le VG. Il sera éjecté dans l'aorte, en passant par la valve aortique. (12)



(12)

B. Le tissu cardionecteur (ou nodal) à l'origine de la contraction cardiaque :

Définition : Le tissu nodal correspond à des cellules embryonnaires primitives assurant l'automatisme cardiaque et les connexions fonctionnelles entre oreillettes et ventricules.

Certaines cellules faisant partie de ce tissu nodal sont les cellules "pacemaker" et sont à l'origine du rythme de l'excitation électrique du cœur. C'est pourquoi ces amas de cellules correspondent au « centre rythmogène » du cœur. D'autres cellules forment le système de conduction de l'influx cardiaque. Elles sont organisées en un réseau de myocytes spécialisés et assurent la propagation des influx de chaque cycle d'excitation à travers tout le cœur. Les cellules ont une certaine orientation, et la propagation de l'influx est meilleure dans le sens longitudinal que transversal. Cette disparité est d'ailleurs un facteur de création des circuits de réentrée impliqués dans la FA. (13) Ce système de conduction permet la contraction coordonnée de chacune des cavités cardiaques. L'ensemble de ces cellules dites "cardionectrices" forment le "tissu cardionecteur" ou "tissu nodal", et il entraîne dans l'ordre la contraction de l'OD, puis de l'OG, puis des deux ventricules (12-14-15)

On y distingue deux parties :

- la portion auriculaire pure située à proximité de l'abouchement de la VCS, à la jonction entre celle-ci et l'OD : c'est le nœud sinusal (de Keith et Flack)

- la portion ventriculaire qui correspond au faisceau de His d'une part, et que l'on peut subdiviser en deux parties :

- le nœud auriculoventriculaire (NAV ou nœud d'Ashoff Tawara), lui aussi dans l'OD mais dans sa partie antérieure et inférieure. Il est situé au sein du septum interauriculaire, juste au dessus de la valvule septale de la valve tricuspide, et juste devant l'entrée du sinus coronaire.

- le tronc du faisceau de His (nœud de Zann), au niveau de la partie postéro-supérieure du septum interventriculaire. Celui-ci donne deux branches : droite et gauche pour chacun des ventricules, qui cheminent sous l'endocarde.

L'autre partie de la portion ventriculaire est le réseau de Purkinje qui correspond aux ramifications des branches sus-citées et qui innervent la plus grosse partie des ventricules droit et gauche.

Tous ces nœuds (sinusal, auriculoventriculaire, tronc du faisceau de His) sont connectés entre eux par des faisceaux nerveux difficilement individualisables. (12, 16) (cf. annexe 3 et 4 (17))

Normalement, l'excitation cardiaque commence dans le « nœud sinusal » qui est un petit amas de cellules pacemaker qui n'ont pas de potentiel de repos stable. Elles se

dépolarisent à répétition et plutôt lentement. Ces dépolarisations sont spontanées et graduelles. On parle de « potentiels entraîneurs » (« pacemaker potential »). Lorsque le potentiel entraîneur atteint le seuil d'excitation, il déclenche un potentiel d'action qui se propagera dans tout le cœur. On dit que le potentiel entraîneur assure l'automatisme du nœud sinusal, c'est à dire le rythme "sinusal". Chaque potentiel d'action du nœud sinusal se propage alors dans les deux oreillettes, de proche en proche, par les jonctions communicantes des disques intercalaires des myocytes, et jusqu'au NAV. Le NAV est normalement la seule connexion électrique possible entre les oreillettes et les ventricules. Ailleurs, ils sont séparés par un anneau fibreux auriculoventriculaire, comprenant les anneaux fibreux tricuspidiens et mitraux entourant les valves correspondantes. Cet anneau fibreux isole électriquement les oreillettes des ventricules, évitant une propagation anarchique du signal électrique. (12-15-16)

L'influx se propage et atteint le nœud auriculoventriculaire. C'est à ce niveau que l'influx se propage des auricules aux ventricules. (15,16) L'influx électrique est alors ralenti physiologiquement de 0,12 à 0,20s lors de son passage à travers le NAV. Ceci permet d'obtenir un delta de temps approprié entre les contractions des oreillettes et des ventricules. (14)

Puis, le potentiel d'action rejoint le « faisceau auriculo-ventriculaire », ou « faisceau de His » qui est constitué de myocytes spécialisés dans la conduction électrique. Il part du nœud AV et se divise en deux branches droite et gauche. La branche gauche plus importante se subdivise en deux hémibranches : antérieure et postérieure gauche. Le potentiel d'action descend alors le long des branches droite et gauche du faisceau auriculo-ventriculaire, parcourant le septum interventriculaire jusqu'à l'apex du cœur. Enfin, un réseau de myocytes constitue le réseau de Purkinje, de grand diamètre, permettant une transmission rapide du potentiel d'action depuis l'apex du cœur en bas vers le reste du myocarde des ventricules en haut. La systole ventriculaire se produit à ce moment. (12-15-16) (Voir le cheminement de l'influx, et l'anneau fibreux auriculoventriculaire en annexe 5 (18))

On distingue les cellules cardionectrices du nœud sinusal des autres cellules cardionectrices (NAV, faisceau de His, branches du faisceau de His, réseau de Purkinje) :

Toutes les cellules cardionectrices sont censées être dotées d'un automatisme et produire spontanément des PA. Au repos les cellules du nœud sinusal produisent des potentiels d'action toutes les 0,86 s, soit 70 fois par minute. Ceci est plus rapide que les potentiels d'action produits par les autres cellules cardionectrices. Les rythmes intrinsèques des NAV et du réseau de Purkinje, sont respectivement de 50 et 30 dépolarisations spontanées par minute. Les potentiels d'action générés par le nœud sinusal sont donc plus fréquents et se propagent par le système de conduction du tissu cardionecteur, avant même que ce dernier n'ait eu le temps de générer lui-même un potentiel d'action selon son propre rythme. On peut alors considérer que le nœud sinusal correspond au « centre rythmogène naturel du cœur » et que le rythme du nœud sinusal appelé « rythme sinusal », correspond au rythme « normal » de base du cœur. (12-15) Précisons aussi qu'en l'absence de contrôle, le nœud sinusal se dépolarise

rapidement, entre 100 et 110 fois par minute. Au repos, le système nerveux autonome parasympathique permet de ralentir cette fréquence, en réduisant ce rythme à 70 dépolarisations par minute environ grâce à l'action du nerf vague sur des récepteurs muscariniques (acétylcholine). A l'inverse, la stimulation de récepteurs β_1 -adrénergiques par le système sympathique (noradrénaline) ou des catécholamines circulantes (adrénaline), va quant à elle augmenter ce rythme. C'est le cas lors d'efforts physiques ou d'un stress émotionnel. Un sepsis peut aussi stimuler le système sympathique. (12)

La Fibrillation auriculaire : la pathologie

A.Définition

Selon la HAS, la fibrillation auriculaire est le trouble du rythme grave chronique le plus fréquent. La FA est une arythmie supra-ventriculaire caractérisée par une activité atriale non coordonnée avec comme conséquence la détérioration de la fonction mécanique de l'oreillette. La FA est caractéristique à l'ECG. Les principales complications de la FA sont d'une part la diminution de l'efficacité du cœur, qui remplit moins bien son rôle de pompe, et d'autre part le risque de formation d'un thrombus. La gravité de la FA est liée à ces complications et à la cardiopathie sous-jacente qui risque d'être aggravée. (4)

B.Physiopathologie :

Normalement le cœur voit ses oreillettes et ses ventricules se contracter sous l'effet d'une seule impulsion électrique, au rythme régulier de 60 à 100 battements par minute (au repos). En cas de fibrillation auriculaire (ou fibrillation atriale), ces impulsions sont beaucoup plus fréquentes. Les contractions des oreillettes sont alors très rapides et saccadées, si rapides que cette partie du cœur semble immobile. Il y a aussi une accélération des ventricules qui se mettent à battre au delà de leur rythme normal et de façon irrégulière. (19)

L'accélération du rythme atrial est marquée, pouvant aller de 350 à 600 battements par minute. De plus ce rythme est irrégulier. (2) Ces troubles de FA peuvent survenir par épisodes, entre lesquels le rythme du cœur est régulier. (19) En principe, la durée d'un épisode de FA est supérieure à 30 secondes. (20)

1) Mécanisme :

Le mécanisme de la FA est une dépolarisation anarchique des cellules myocardiques qui est due à des micro-réentrées de l'influx nerveux, entretenant de multiples foyers de stimulation. Les contractions auriculaires sont alors désynchronisées et deviennent anarchiques.

Les mécanismes des arythmies sont en rapport soit avec des anomalies de la genèse de l'influx, soit avec des anomalies de sa propagation. Dans les anomalies de genèse peuvent être en cause un automatisme anormal, ou des post-dépolarisations précoces ou tardives. Dans les anomalies de propagation, ce sont des phénomènes de réentrées qui sont en cause, soit par réflexion, soit par mouvement circulaire (le plus souvent) lorsque l'onde rencontre un obstacle anatomique ou fonctionnel. (13)

Les conséquences sont de 3 ordres :

La première est une arythmie complète ventriculaire : les impulsions atriales sont d'amplitude faible, irrégulières, et de fréquence très élevée (400-600 / min). Une telle fréquence serait létale si elle était conduite aux ventricules. Mais les impulsions pénètrent plus ou moins profondément le NAV qu'elles dépolarisent. Le NAV ainsi entré en période réfractaire bloque la plupart des influx. Il agit comme un filtre qui gomme une partie de l'activité anarchique atriale et impose une cadence ventriculaire de l'ordre 130 à 180 battements par minute. Les influx transmis aux ventricules induisent un rythme ventriculaire irrégulier, généralement rapide, c'est la tachyarythmie complète (100-180/min) des ventricules. La réponse ventriculaire à cette arythmie atriale est non seulement sous la dépendance du NAV et de sa période réfractaire, mais aussi de l'activité du système nerveux autonome. Certaines fibrillations paroxystiques sont d'ailleurs déclenchées par un déséquilibre de ce dernier : on parle de FA catécholergique ou adrénérergique (sympathique dominant), ou de FA vagale (parasympathique dominant). La forme vagale survient la nuit ou après un repas, elle est sensible au flécaïnide (antiarythmique classe Ic) ou au disopyramide (antiarythmique de classe Ia). La forme adrénérergique survient à l'effort, et elle est sensible aux β -bloquants (antiarythmique de classe II). De manière générale le patient en FA est reconnaissable par le fait qu'il souffre d'une tachycardie irrégulière au repos, et qui ne s'accélère que peu ou pas à l'effort. (21-22-23) Le filtre que constitue le NAV est mis à mal lorsqu'il existe des faisceaux accessoires. Cela correspond à des fibres musculaires organisées en faisceau qui shuntent le circuit normal de conduction intracardiaque. Ce faisceau favorise les réentrées et peut compliquer la FA. Il en existe de plusieurs types, clairement distingués les uns des autres selon leur position anatomique ou leur propriétés électrophysiologiques (conduction rapide/lente, uni/bidirectionnelle). Les manifestations révélatrices peuvent n'apparaître qu'à l'âge l'adulte. Certains patients restent asymptomatiques toute leur vie. (24) Ces faisceaux accessoires sont à l'origine d'un syndrome de préexcitation. Lorsqu'il est associé à de la FA, les personnes atteintes peuvent voir leur rythme ventriculaire augmenter dangereusement. Chez ces patients l'administration de molécules qui diminuent la conduction du NAV, sans prolonger la période réfractaire des faisceaux accessoires (vérapamil, diltiazem, digitalique) peut accélérer la conduction via ces mêmes faisceaux. (3)

La deuxième est hémodynamique. La tachycardie irrégulière des oreillettes entraîne une quasi-disparition de la systole atriale, entraînant une diminution du remplissage ventriculaire. De plus, l'accélération de la fréquence des contractions diminue la durée de la diastole ventriculaire. La combinaison de ces deux phénomènes entraîne ainsi une baisse du volume d'éjection ventriculaire. Cela se traduit par une baisse de 10 à 20 % du débit cardiaque. Ceci est d'autant plus prononcé que la compliance ventriculaire (capacité du ventricule gauche à se distendre en diastole) est réduite (c'est le cas chez l'insuffisant cardiaque présentant une hypertrophie ventriculaire), et que la fréquence ventriculaire est importante (c'est à dire que le remplissage ventriculaire est raccourci). Les patients atteints de FA à réponse ventriculaire rapide chez lesquels il y a moins de filtrage des influx provenant des

oreillettes sont donc plus exposés. (1) Tout ceci vient donc altérer la fonction cardiaque. Cette dysfonction du ventricule gauche est en général transitoire, mais l'altération de la fonction cardiaque peut persister quelques semaines après le retour à un rythme normal des auricules.

Notons deux choses dès à présent :

- D'une part que les troubles hémodynamiques propres à la cardiopathie causale peuvent être majorés. La FA peut ainsi venir aggraver une IC ou des accès angineux.
- D'autre part que la cardiomyopathie dilatée (insuffisance cardiaque) venant compliquer la FA sera d'autant plus importante que la réponse ventriculaire sera élevée (c'est à dire moins de filtrage des influx provenant des oreillettes). Une tachyarythmie ventriculaire plus prononcée vient encore plus perturber la fonction ventriculaire gauche, et diminuer le volume d'éjection. (5-21-22)

La troisième est mécanique : Comme il y a quasi-disparition de la systole auriculaire, les parois auriculaires sont immobiles, on parle de "sidération auriculaire", et il y a localement stase sanguine. Ceci tend à l'apparition de thromboses qui peuvent se compliquer d'embolies artérielles dans la circulation générale (19-21-22). Il est aussi à noter que même si l'ensemble du cœur est affecté par l'arythmie, cette stase sanguine a le plus souvent lieu au niveau de l'atrium gauche, plus précisément au niveau de l'auricule gauche. C'est le cas dans plus de 90% des FA non valvulaires. Le risque de thrombus reste néanmoins toujours lié à la triade de Virchow : Variations hémodynamiques (comme la stase), dysfonctionnement ou altération de l'endothélium, et hypercoagulabilité. Cette triade demeure tout à fait valable dans le cadre de la FA. D'ailleurs des anomalies de l'endocarde atrial, de l'hémostase, de l'activation plaquettaire, et du système de l'inflammation ont été décrites dans le cadre d'AVC liés à la FA. (1)

Finalemnt, d'un point de vue physiopathologique la FA induit :

- Une perte de la fonction de transport de l'oreillette.
- Une perte de la fonction chronotrope (l'accélération à l'effort du nœud sinusal est quasi perdue).
- Un risque d'insuffisance cardiaque (à cause de la tachycardie prolongée) ou une aggravation d'une maladie cardiaque préexistante.
- Un risque thromboembolique dû à la stase atriale gauche et le risque d'embolie qui l'accompagne, pouvant être à l'origine d'AVC ou d'IDM. (23-25)

Le taux de mortalité est deux fois plus élevé chez les patients souffrant de FA, comparativement aux patients en rythme sinusal normal. (1) Cette mortalité est en rapport avec la sévérité de la pathologie cardiaque sous-jacente. (5)

2) Anatomopathologie et perturbation électrique du cœur :

a) Facteurs atriaux :

Des modifications physiopathologiques sont liées à la FA. On peut distinguer celles qui engendrent la FA, et celles qui sont la conséquence de la FA, en rappelant que la FA est un phénomène qui s'autoalimente, un cercle vicieux.

Les Modifications physiopathologiques précédant la FA :

Tout type de maladie cardiaque structurelle peut déclencher un phénomène lent mais progressif de remodelage structurel dans les oreillettes (et les ventricules). Sont principalement impliqués dans ce processus, la prolifération et la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes, la profusion du tissu conjonctif, et la fibrose. Ce remodelage structurel au niveau atrial aboutit à une dissociation électrique entre les faisceaux musculaires, et donc localement à une hétérogénéité de conduction des influx. Ce support électro-anatomique dans la paroi atriale permet de multiples circuits de réentrées, favorisant l'installation et le maintien de la FA. Ce tableau reprend les anomalies structurelles du cœur retrouvées chez les patients en FA :

Altérations de la matrice extra cellulaire
Fibrose interstitielle
Modifications inflammatoires
Dépôts amyloïdes
Altération des myocytes
Apoptose
Nécrose
Dédifférenciation
Hypertrophie
Redistribution des jonctions Gap
Accumulation intracellulaire de substances (le fer dans l'hémochromatose par exemple)
Changements microvasculaires
Remodelage endocardique (fibrose de l'endocarde par exemple)

(3)

Les modifications physiopathologiques comme conséquences de la FA :

Au niveau des tissus myocardiques, un "**remodelage électrique**" s'opère une fois la FA installée. Ce remodelage s'effectue à l'étage atrial. (Mais également à l'étage ventriculaire) Au niveau cellulaire la FA favorise elle-même la prolifération, et la différenciation, des fibroblastes en myofibroblastes, ceci s'accompagnant d'une augmentation de la quantité de tissu conjonctif. Cette transformation tissulaire appuie encore un peu plus la dissociation électrique entre les cellules, les hétérogénéités de conduction, et les microcircuits de réentrée. La FA se perpétue. Ces circuits de réentrées surviennent lorsqu'une dépolarisation atriale en continue se forme en boucle autour de

sites anatomiques ou fonctionnels constituant une barrière, tels que des tissus pathologiques ou les orifices des veines pulmonaires. Pendant un épisode de FA, ce n'est pas un, mais de multiples circuits de réentrée qui se créent dans les oreillettes, et ils seront plus facilement maintenus en cas d'oreillettes dilatées ou pathologiques. (1-19)

Ces modifications aboutissent aussi à un **raccourcissement de la période réfractaire** des myocytes auriculaires, et ce dès les premiers jours de l'arythmie.

Les principaux mécanismes impliqués dans ce raccourcissement sont l'inhibition (down-regulation) du courant calcique entrant par les canaux calciques de type L, et la stimulation de l'ATPase membranaire, c'est-à-dire des courants potassiques entrant par échange actif contre le sodium. Le retour à la normale pour cette période réfractaire se produit durant les quelques jours suivant le retour en rythme sinusal. (3) ce raccourcissement facilite également les réentrées, puisque l'on a une population plus importante de myocytes excitables à chaque nouveau cycle cardiaque. (1-19)

Enfin la FA perturbe la fonction contractile atriale. Les principaux mécanismes cellulaires de la dysfonction atriale sont l'inhibition des courants entrant calciques, l'altération de la libération du calcium intracellulaire depuis ses lieux de stockage, et l'altération du fonctionnement des myofibrilles. (3)

b) Mécanismes électrophysiologiques :

La fibrillation auriculaire a besoin de deux choses pour exister : un "déclencheur" ("ou foyer") qui va initier l'arythmie, et un "substrat" qui est le support physique lui permettant de se maintenir. (1-19)

1) Le déclencheur :

Ou les mécanismes focaux (c'est à dire des mécanismes au niveau du foyer principal du trouble) : Les mécanismes cellulaires de l'activité focale pourraient impliquer à la fois l'automaticité locale et les circuits de réentrée. La zone focale à l'origine de la FA est appelé "site ectopique". Il a généralement subi des modifications tissulaires. Ces foyers arythmogènes apparaissent préférentiellement au niveau des veines pulmonaires, près de l'endroit où elles aboutissent dans le cœur. Le raccourcissement de la période réfractaire et les changements brusques de l'orientation des myocytes à cet endroit, font de l'embouchure des veines pulmonaire une zone gâchette idéale. Les sites ectopiques déclenchent de multiples vagues de décharges électriques qui perturbent l'activité rythmique normale de l'oreillette. (1-3-19)

2) Le substrat :

Pour ce qui est du substrat, l'hypothèse des ondes multiples fait loi : selon elle, c'est la conduction continue et anarchique de ces vagues, indépendantes entre elles, au travers le muscle atrial qui perpétue la FA : Les ondes fibrillatoires descendantes (wavefront) sont continuellement soumises à des interactions avec les ondes fibrillatoires qui reviennent par les circuits de réentrée (waveback). Il en résulte l'apparition de

nouvelles ondes, des "ondes-filles" venant augmenter le nombre total d'ondes fibrillatoires. La collision, la fusion, ou le bloc des wavefronts entre elles tend au contraire à réduire leur nombre. Tant que le nombre de wavefronts ne descend pas en dessous d'un certain seuil, l'arythmie est maintenue. (3) Le nombre d'ondes dépend de la période réfractaire, de la masse et de la vitesse de conduction dans les différentes parties de l'atrium. Un atrium volumineux, avec une courte période réfractaire, et une vitesse de conduction réduite est en faveur d'un plus grand nombre d'ondes et favorise la FA. C'est donc un bon substrat pour la FA. Cette hypothèse est la plus communément acceptée, mais d'autres observations tendent à indiquer que ce substrat atrial relève aussi d'une "vulnérabilité atriale" vis-à-vis de la FA. (26)

3) Le système nerveux autonome :

Il y a un troisième ingrédient à l'apparition de la FA : comme pour toute arythmie, il s'agit de l'influence du système nerveux autonome (SNA). Il explique la survenue des épisodes paroxystiques de FA à tel ou tel moment de la journée, ou suite à telle activité du patient. Le substrat vu précédemment, ou support physique de la FA, demeure inactif aussi longtemps que la fréquence des dépolarisations au niveau du nœud sinusal, directement sous influence du SNA. Ceci dit, les mécanismes arythmogènes sont plus liés au tissu auriculaire et à la sensibilité du substrat qu'au déséquilibre du SNA. Les FA peuvent être vagales ou adrénergiques. (27)

Les FA vagales sont les plus fréquentes (accès hebdomadaires) et se présentent sur cœur sain, ne sont jamais rencontrées dans un contexte de cardiopathie. Elles ne tendent pas à évoluer vers des formes permanentes de FA. Ces épisodes vagues de FA surviennent essentiellement, la nuit, en période postprandiale (surtout vespérale), suite à l'ingestion d'alcool, ou suite à un effort physique pendant la récupération. (27)

Les crises de FA adrénergiques sont quant à elles beaucoup moins fréquentes en l'absence de cardiopathie. Par contre en présence de celles-ci, les influences adrénergiques sont prédominantes au démarrage des accès. Elles surviennent plutôt le jour, durant un effort, un stress ou une émotion intense. (27)

On comprend donc aisément pourquoi les β -bloquants sont inefficaces dans la plupart des accès de FA idiopathiques chez le patient sain, puisqu'ils sont en majorité de type vagal et non adrénergique. Les β -bloquants sont même contre-indiqués car ils sont en faveur l'arythmie et pourraient même entraver l'action des antiarythmiques conventionnels. (27)

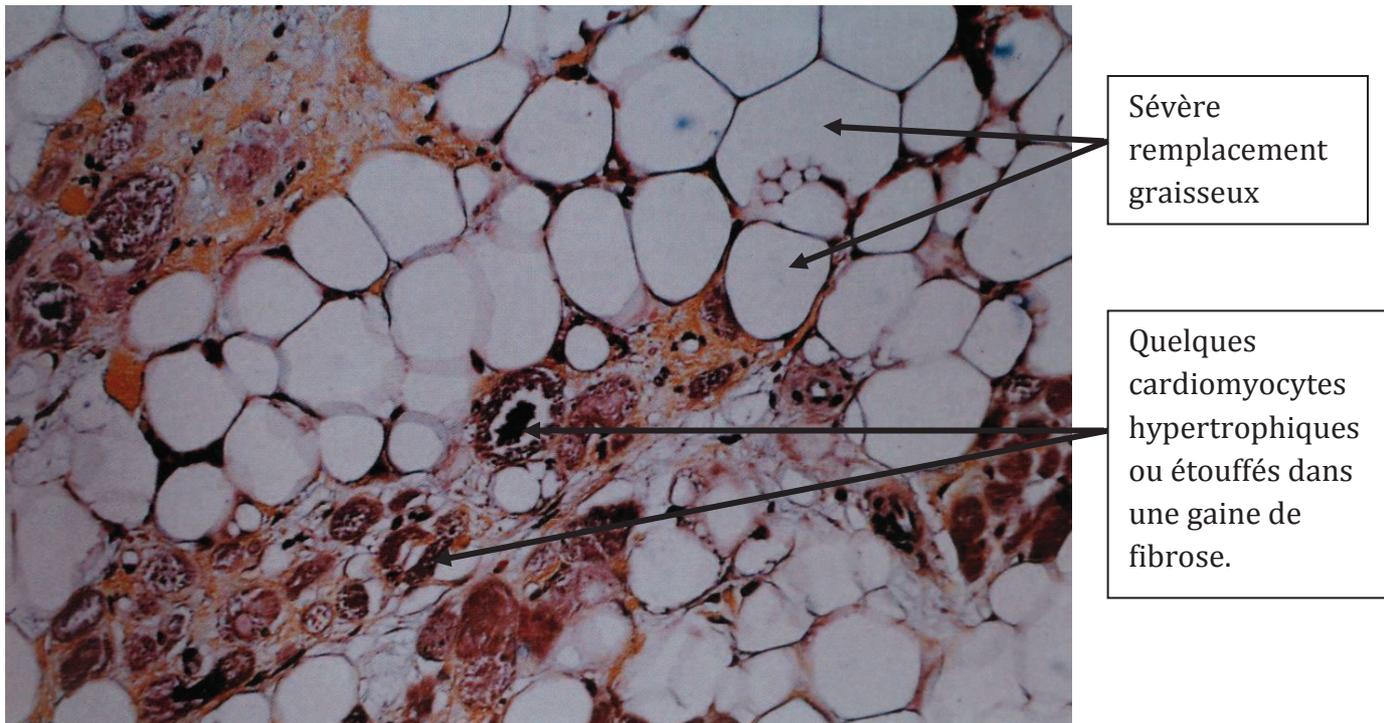
Il faut retenir en pratique qu'une oreillette normale est plus sensible qu'une oreillette pathologique aux influences vagales. Une oreillette pathologique est plus volontiers le siège d'activités ectopiques et de mécanismes qui ont une plus grande sensibilité aux influences adrénergiques. Ces influences adrénergiques sont de toute façon prédominantes sur ce type de terrain. (27)

c) Lésions histologiques :

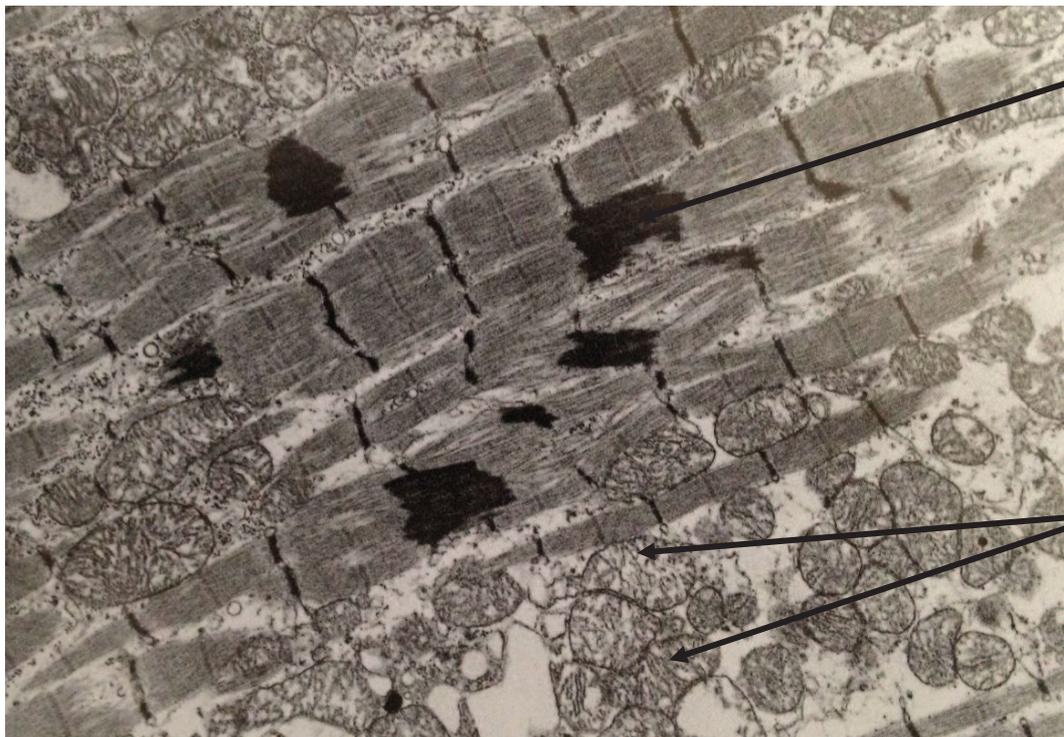
Il est souvent difficile de différencier les lésions dues à la maladie causale de celles secondaires à la FA. Dans les FA de courte durée, inférieures à deux semaines, le nœud sinusal et le myocarde auriculaire sont normaux. (28)

Dans les FA de longue durée, supérieures à un mois, on retrouve fréquemment une hypertrophie variable du myocarde auriculaire, confirmée par l'élargissement des fibres, l'élargissement du noyau avec un volumineux nucléole, et par une augmentation du nombre de mitochondries. Il y a aussi une perte inconstante en myocytes, avec fibrose interstitielle diffuse ou focale. La raréfaction musculaire peut s'étendre au nœud sinusal. La perte en cardiomyocytes est d'autant plus sévère que la FA est ancienne, et ces cardiomyocytes sont remplacés par du tissu adipeux, avec l'apparition d'une fibrose. En microscopie électronique on voit une perte filamentaire, une désorganisation du système tubuloréticulaire, et de larges zones d'épaississement des bandes Z. Ceci se voit à l'étage auriculaire mais si la FA persiste on peut retrouver ces anomalies à l'étage ventriculaire. A noter aussi la rareté des structures nerveuses qui devraient normalement être abondantes, en particulier au niveau de l'oreillette droite. (28)

Ces lésions perpétuent la FA, et le retour en rythme sinusal peut faire partiellement disparaître certaines modifications.



Biopsie de l'oreillette droite chez un malade en FA longue durée. (Pentachrome de Movat x 285) (28)

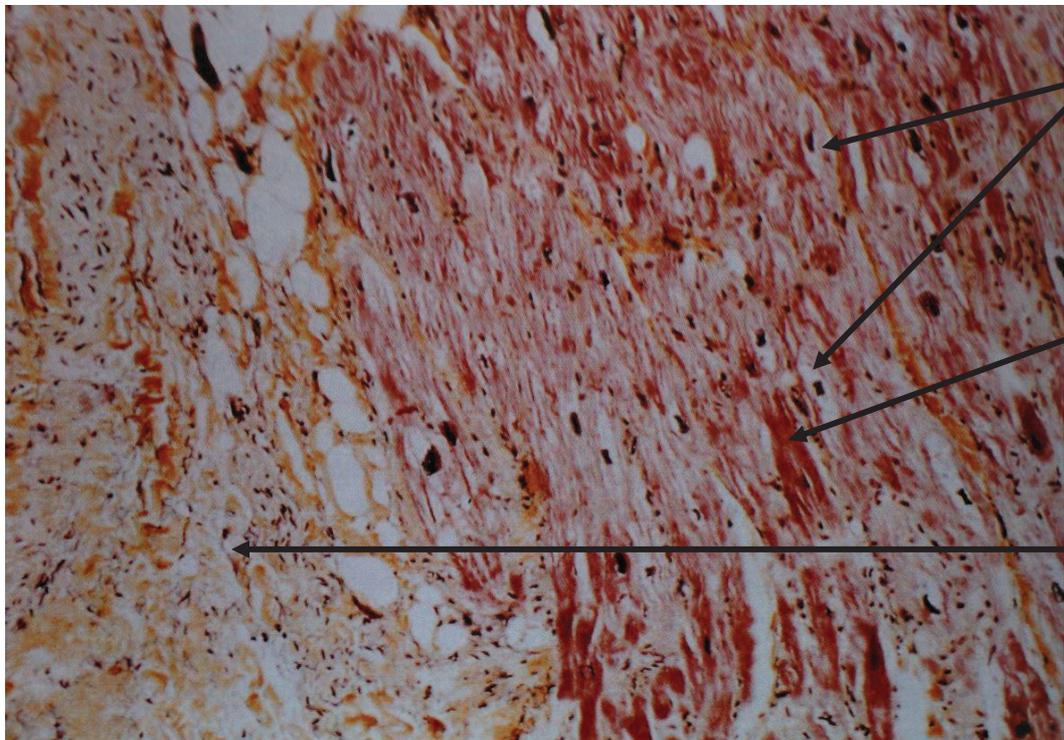


Épaississement des bandes Z

Abondances des mitochondries

Biopsie de l'OD dans une FA isolée. (Microscopie électronique x 13125)

Dans la FA associée aux valvulopathies rhumatismales, on retrouve également la fibrose interstitielle et la dégénérescence des myocytes, ainsi que la perte en myofibrilles et la présence de gouttelettes graisseuses en microscopie électronique. (28)

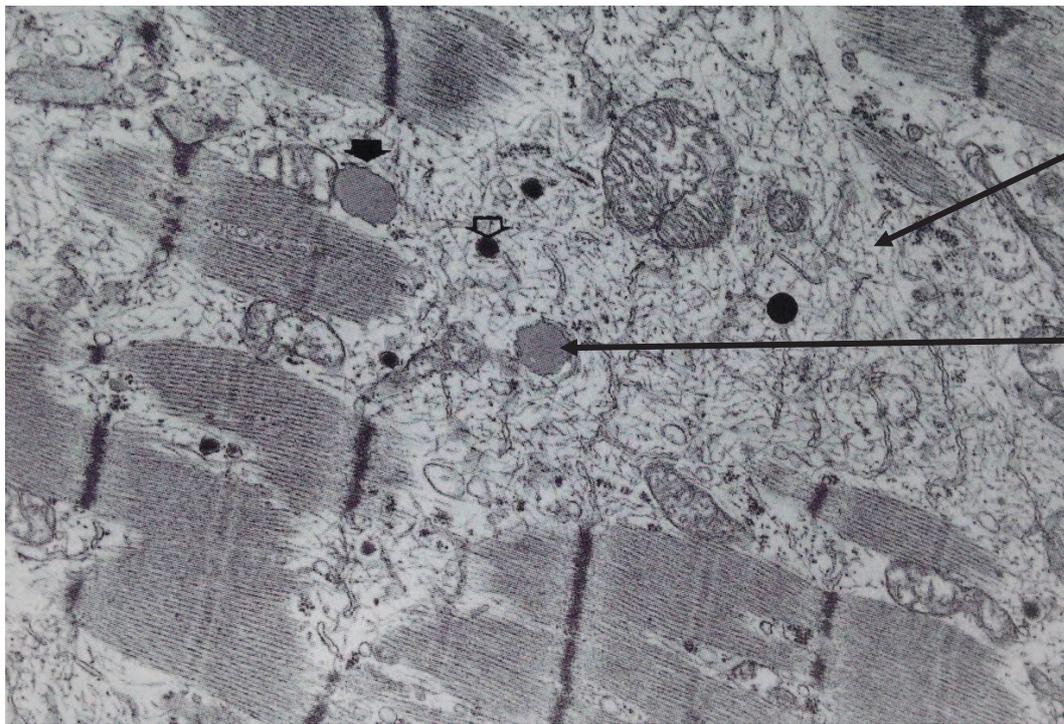


Cardiomyocytes hypertrophiques

Réseau fibrotique

Zone non fibrotique (plus claire)

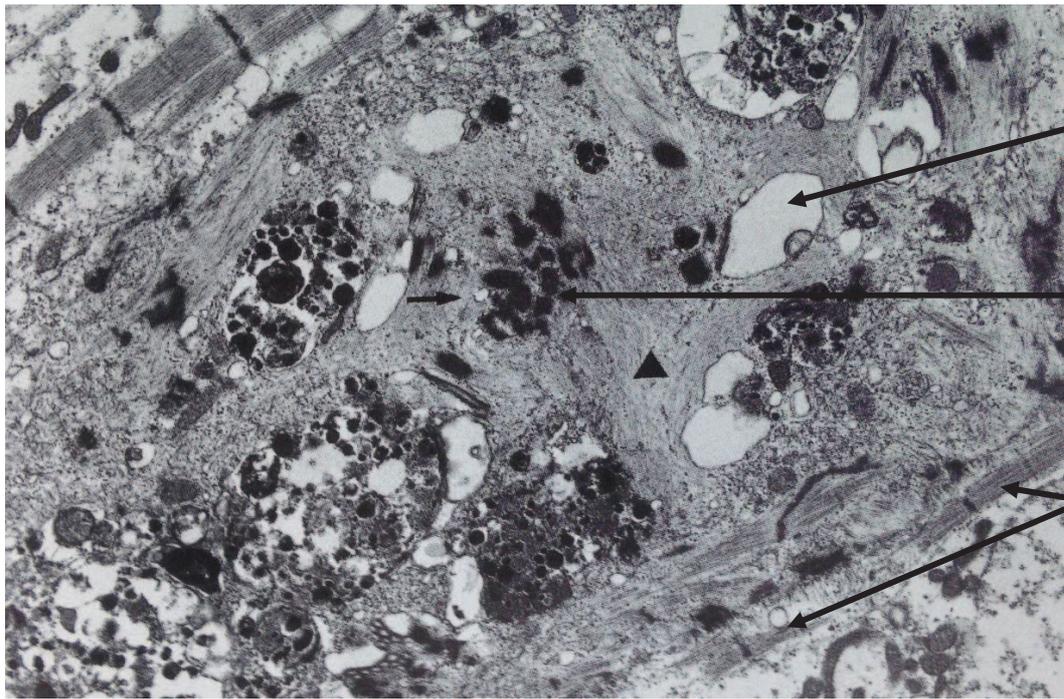
Biopsie de l'OD dans une FA valvulaire de longue durée. (Pentachrome de Movat x 127)



Zone de sévère
perte en
myofibrilles

Présence de
gouttelettes
graisseuse

Idem. (Microscopie électronique x 5625)



Vacuoles au
milieu de fibrilles
désorganisées

Amas de reste de
bandes Z.

Fragments
résiduels de
fibres avec une
striation normale.

Biopsie de l'OD avec valvulopathie mitrale et FA de longue durée. (Microscopie électronique x 13125)

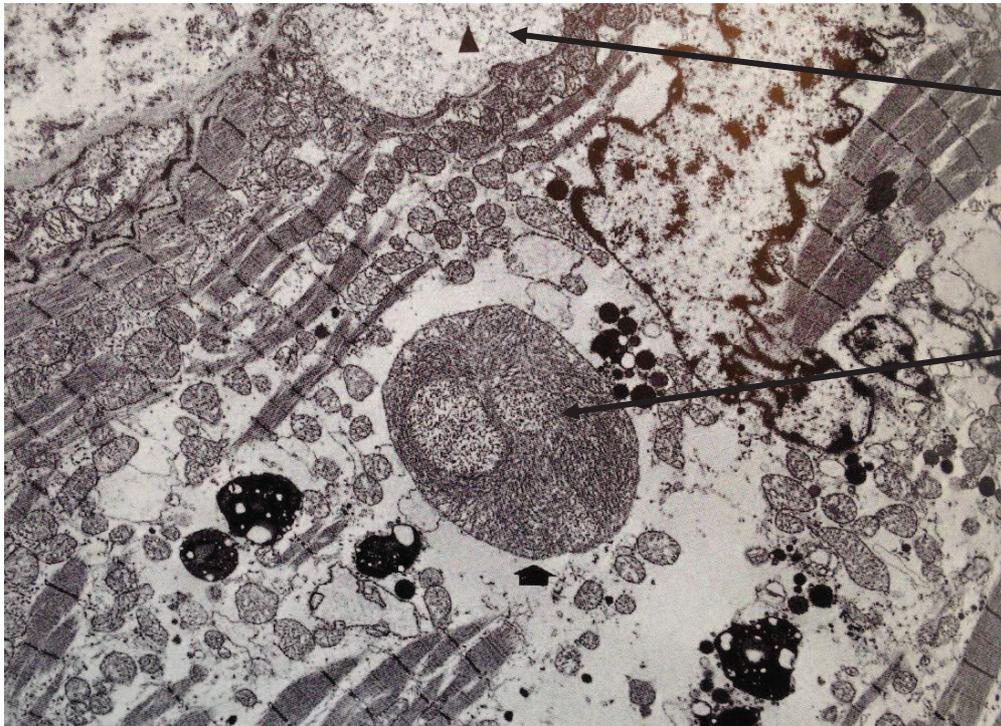
Le nœud sinusal est également atteint par les maladies infiltratives des structures environnantes. (Ce qui peut être la cause ou la conséquence de la FA). Dans cette région on retrouve le remplacement d'une partie plus ou moins importante du tissu nodal par de la graisse, que ce soit dans les formes secondaires ou isolées de FA. (28)



Sévère
remplacement
graisseux

Biopsie du nœud sinusal dans une FA longue durée.

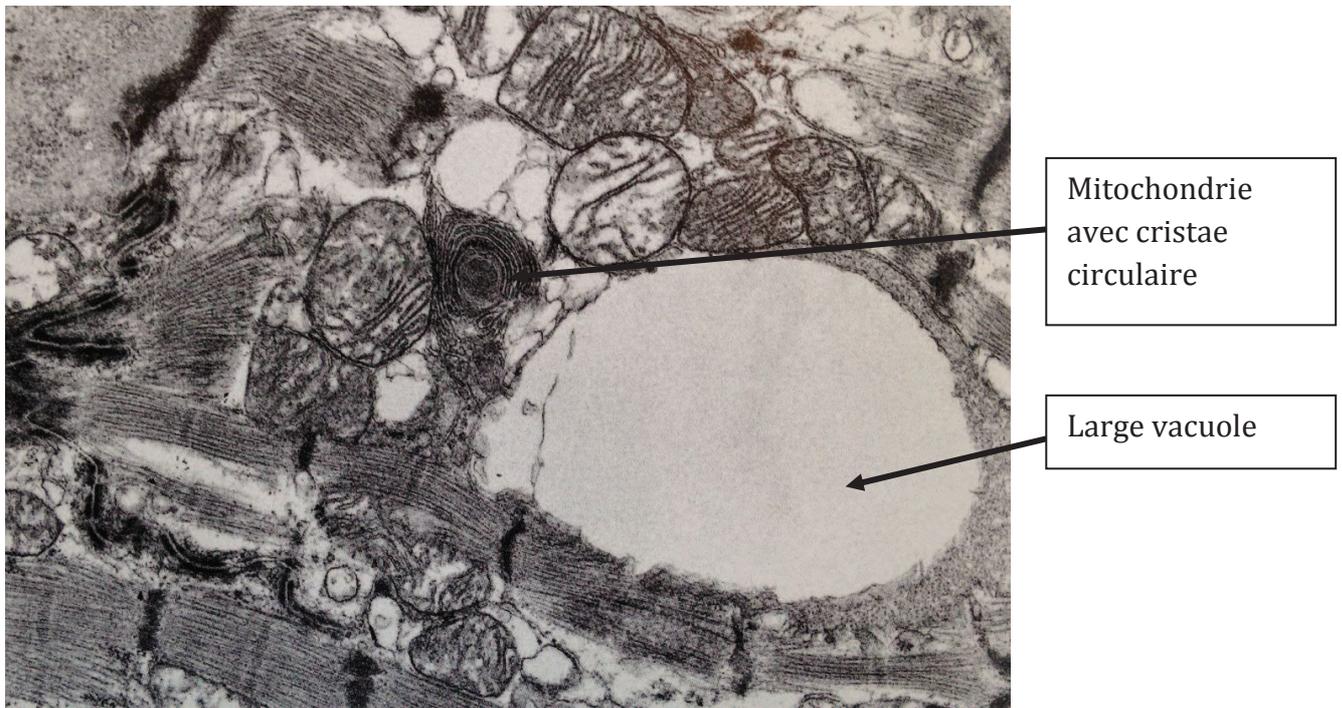
D'autres modifications sont souvent notées : des mitochondries géantes avec un cristae bizarrement agencé, ou de larges vacuoles granuleuses. (28)



Large vacuole au
contenu
granuleux

Mitochondrie
géante

Biopsie de l'OD dans une FA associée à une cardiomyopathie. (Microscopie électronique x 5625) (28)



Idem que précédemment. (Microscopie électronique x 22500) (28)

Une fois la FA établie, les chances de réduction spontanée diminuent dans le temps à cause des modifications tissulaires qu'elle engendre. (1-19)

d) Prédisposition génétique :

La FA a une composante familiale, surtout chez les jeunes atteints de FA. De nombreux syndromes cardiaques héréditaires sont associés à la FA, comme les syndromes de QT long ou court, ou le syndrome de Brugada pour les citer. La FA apparaît souvent sur un terrain génétique prédisposant comme une cardiomyopathie hypertrophique, une forme familiale de préexcitation ventriculaire, une hypertrophie ventriculaire gauche due à des mutations du gène "PRKAG". D'autres formes familiales de la FA sont associées à la mutation d'un gène codant pour le peptide natriurétique atrial, ou à une mutation du gène "SCN5A" entraînant la perte de fonction de canaux sodiques cardiaques, ou à une mutation entraînant une hyperactivité de canaux potassiques. D'autre part, certains loci situés à proximité des gènes PITX2 et ZFH3 seraient impliqués dans la survenue de FA. (3)

C. Facteurs de risque :

Des pathologies cardiovasculaires concomitantes, ou des conditions physiopathologiques peuvent être à l'origine de l'évolution de la FA ou de son maintien. Aujourd'hui certains facteurs favorisants sont clairement associés à la FA. Ils ne sont pas que des facteurs causaux, elles alourdissent le risque cardiovasculaire global de la FA. Quelles sont ces situations aggravant la FA ?

Le sexe : les femmes sont plus exposées à la FA. (1)

L'âge : Il augmente le risque de développement de la FA, probablement par la perte et par l'isolement de l'activité myocardique atriale, associés à des troubles de la conduction. (1-3)

L'hypertension artérielle (HTA) : Au cours de l'étude Framingham, on a pu constater que la moitié des patients souffrants de FA étaient hypertendus. L'HTA augmente le risque de FA et de ses complications thromboemboliques, surtout lorsqu'elle est associée à une hypertrophie du ventricule gauche. Chez ces patients présentant une HTA chronique avec hypertrophie du VG, une hypertrophie de l'OG peut apparaître à cause de la diminution de la compliance du VG. Le terrain est alors propice à l'installation secondaire ou au maintien d'une FA. De plus, l'HTA est délétère pour les coronaires, et induit des coronaropathies associées qui accroissent encore le risque de FA, ainsi que le risque thromboembolique. (5)

L'insuffisance cardiaque (IC) : 30% des patients en FA ont une IC de classe II à IV, (selon la classification NYHA "New-York Heart Association") et 30 à 40% des insuffisants cardiaques présentent une FA. L'IC peut à la fois être la cause et la conséquence de la FA. La FA aggrave et entretient une IC et inversement. C'est un cercle vicieux. Une explication de l'arythmie est l'augmentation de la pression sur la paroi atriale, à cause de la surcharge sanguine dans l'oreillette provoquée par l'IC. (3)

La tachycardiomyopathie essentielle : Elle doit être suspectée lorsqu'il y a une dysfonction ventriculaire gauche sans signes de maladie structurelle du cœur. (3)

Les pathologies valvulaires : elles sont présentes chez environ 30% des patients en FA (3), et il s'agit principalement du rétrécissement mitral. En effet, dans une étude d'évaluation des admissions pour FA en salle d'urgence au Royaume-Uni, les valvulopathies se retrouvaient dans 15% des cas, et il s'agissait principalement d'atteintes de la valve mitrale. Même si les pathologies valvulaires se retrouvent encore beaucoup dans nos pays, c'est surtout dans les pays en voie de développement que cette affection représente une cause prépondérante de FA. (5) Une FA due à une distension atriale gauche est une manifestation précoce d'une sténose mitrale. En dehors de ce rétrécissement mitral, on retrouve plus rarement l'insuffisance mitrale pure, le rétrécissement aortique, et l'insuffisance aortique. (21)

Les cardiomyopathies intrinsèques : relativement rares, elles sont retrouvées chez 10% des patients en FA. Elles touchent plus spécifiquement les sujets jeunes. Des mutations connues sont à l'origine de cardiomyopathies. (3)

La communication interauriculaire : un défaut au niveau du septum interauriculaire en est à l'origine. On la retrouve chez 10 à 15% des patients en FA. (3)

Des malformations congénitales cardiaques : incluant les patients nés avec un ventricule unique par exemple et ayant subi des interventions cardiaques correctives. (3)

La maladie coronarienne : Elle est présente chez plus de 20% des patients en FA. Elle est à l'origine d'une ischémie atriale suite à l'obstruction des coronaires par le phénomène d'athérosclérose. Ce serait le principal facteur causal de FA. Les mécanismes par lesquels la maladie coronaire prédispose à la FA, et ceux par lesquels la FA altère la perfusion coronaire du cœur, sont encore assez méconnus. La FA sur maladie coronarienne peut être accompagnée de décompensation cardiaque. Dans ce cas, la FA a de fortes chances de se compliquer par un infarctus du myocarde (IDM). Cela se produit chez 10 à 15% des personnes dans cette situation. On a d'ailleurs observé que 6% à 10% des IDM aigus étaient associés à de la FA. (3-10) L'IDM est une véritable urgence. En effet il survient souvent juste après l'apparition de la FA, généralement dans les premières 24 heures. Dans ces circonstances, il entraîne souvent une lésion myocardique étendue, avec une mortalité élevée. Enfin rappelons le rôle délétère de l'HTA sur les coronaires, qui majore in fine le risque thromboembolique. (5)

La maladie du sinus carotidien ou les phénomènes de préexcitation par des faisceaux accessoires.

Il faut retenir que globalement toutes les cardiopathies peuvent être à l'origine de FA. (5-21) On trouve une cardiopathie sous-jacente dans 70% des cas. Par ordre de fréquence on trouve : une HTA (50 à 35% des cas), une cardiopathie hypertensive avec hypertrophie ventriculaire gauche, une cardiopathie ischémique, une pathologie valvulaire (notamment mitrale), un anévrisme du septum membraneux, une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée (CMD). (29)

La CMD est définie par l'association d'une dilatation VG et d'une insuffisance cardiaque. La majorité d'entre elles sont d'origine inconnue, mais quelques unes sont secondaires à une cause connue notamment l'alcoolisme, ou le traitement par l'antineoplasique doxorubicine. (30) Dans le cas de la CMD, celle-ci peut être confondue avec une cardiomyopathie rythmique secondaire à la FA. La cardiomyopathie rythmique secondaire à la FA s'explique par le fait que la FA impose un rythme cardiaque élevé au cœur, ce qui le dilate. Mais ce phénomène régresse après la réduction du trouble du rythme ou le simple ralentissement de la fréquence cardiaque. L'absence de dilatation du VG après retour à la normale du rythme est en faveur d'une cardiomyopathie rythmique secondaire à la FA. Pour savoir si on est dans ce cas ou dans le cadre d'une CMD, il faut attendre la récupération d'une fonction systolique normale, soit environ deux mois après la réduction du trouble du rythme ou le ralentissement de la FC. (29)

Une dysfonction thyroïdienne : Cela peut être l'hyperthyroïdie avérée ou subclinique. Elle peut être l'unique cause de FA et exposer aux graves complications qu'on lui connaît. L'hyperthyroïdie est une cause curable de FA. Dans des études récentes, les dysfonctions thyroïdiennes étaient tout de même relativement rares dans la population en FA. Elle se développe chez 10 à 15% des patients hyperthyroïdiens, dont la thyrotoxicose n'est pas prise en charge. Il y a une manière de la déceler : Un traitement par digitalique (même associé à un bêtabloquant) qui ne diminue pas le rythme ventriculaire est un signe d'hyperthyroïdie. (1-3-5)

L'obésité : Elle est retrouvée chez 25% des patients en FA. (3)

Le diabète sucré : Il est retrouvé chez 20% des patients en FA et contribue à l'altération atriale. (1-3)

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) : Elle est présente chez 10 à 15% des personnes en FA. La BPCO est plus un facteur de risque cardiovasculaire général aggravant une FA, qu'un facteur prédisposant à la FA. (3) Les pathologies pulmonaires sont accompagnées d'hypoxie ou d'hypercapnie et facilitent son apparition. D'ailleurs, selon l'étude de Framingham, 7% des patients admis dans un service d'urgence pour prise en charge de FA présentaient une pneumopathie. (5)

Le syndrome d'apnée du sommeil : il est aussi accompagné d'hypoxie ou d'hypercapnie. (5) Ce syndrome favorise la FA car il induit entre autres une augmentation de la taille et de la pression atriale. C'est un facteur de FA surtout lorsqu'il est associé à de l'HTA, un diabète sucré, ou une IC. (3)

Autres causes thoraciques : L'inflammation de la cage thoracique peut être à l'origine de la FA comme lors de péricardites (aiguë virale, mais aussi chronique), ou dans les suites d'une chirurgie thoracique (cardiaque ou pulmonaire). (5-21) Un épisode isolé d'infection, une tumeur pulmonaire ou d'autres pathologies telles que des épanchements pleuraux, une embolie pulmonaire peuvent favoriser l'installation d'une FA. (5)

L'insuffisance rénale chronique : Elle est présente chez 10 à 15% des patients en FA. De plus elle pourrait augmenter le risque de complications cardiovasculaires liées à la FA. (3)

Les autres causes : La FA peut aussi survenir chez des sujets en bonne santé, suite à une émotion, à l'effort, ou encore suite à un excès éthylique. En effet, suite à une consommation excessive et occasionnelle d'alcool un syndrome de sevrage peut déclencher des tachyarythmies supraventriculaires. Les épisodes de FA qui surviennent lors d'un sevrage en alcool ont été désignés les « FA du lundi matin » ou "FA de lendemain de cuite", car ils font souvent suite à des week-ends ou des vacances. Les anglo-saxons parlent eux de "Holidays Heart Syndrome". Est typiquement concerné le patient jeune, en bonne santé, et sans autre facteur de risque. Cependant l'alcoolisme chronique peut être le lit d'une cardiomyopathie métabolique à l'origine d'une cardiomégalie dilatée et de FA chronique. (5)

Par rapport à la FA iatropathogène, une étude menée auprès de 4181 patients ayant subi une intervention chirurgicale non cardiaque a révélé que 4,1 % des patients en période péri-opératoire présentaient une fibrillation auriculaire. (31)

La FA idiopathique : Cependant dans 10 à 30% des cas, il n'y a ni cardiopathies sous-jacentes, ni facteur de prédisposition. Ce sont notamment les sujets jeunes. La FA est alors "isolée" ou "idiopathique". (29)

Voici un tableau récapitulatif présentant de manière un peu plus exhaustive les causes de FA : (31)

Tableau 1	
Causes et facteurs prédisposant à la fibrillation auriculaire³	
Anomalies électrophysiologiques	Substances
<ul style="list-style-type: none"> ● Augmentation de l'automatisme (fibrillation auriculaire locale) ● Anomalie de conduction (réentrée) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Alcool ● Caféine
Pression de l'oreillette élevée	Troubles endocriniens
<ul style="list-style-type: none"> ● Maladie mitrale ou tricuspidiennne ● Maladie du myocarde (conduisant au dysfonctionnement systolique ou diastolique) ● Anomalies des valves semi-lunaires causant une hypertrophie ventriculaire ● Hypertension artérielle ou hypertension pulmonaire (syndrome d'apnée – hypopnée du sommeil et embolie pulmonaire) ● Tumeurs intracardiaques ou thrombus 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hyperthyroïdie ● Phéochromocytome
Ischémie de l'oreillette	Changement dans l'activité du SNA
<ul style="list-style-type: none"> ● Athérosclérose coronarienne 	<ul style="list-style-type: none"> ● Augmentation de l'activité sympathique ● Augmentation de l'activité parasympathique
Maladies inflammatoires ou infiltratives de l'oreillette	Maladie primaire ou métastatique adjacente à la paroi de l'oreillette
<ul style="list-style-type: none"> ● Péricardite ● Amyloïdose ● Hémochromatose ● Myocardite ● Fibrose de l'oreillette liée à l'âge 	<ul style="list-style-type: none"> ● État postopératoire ● Intervention cardiaque, pulmonaire et œsophagienne
	Maladie cardiaque congénitale
	Maladies neurologiques
	<ul style="list-style-type: none"> ● Hémorragie sous-arachnoïdienne ● Accident vasculaire cérébral massif non hémorragique
	Maladie idiopathique
	Prédispositions familiales
	Obésité
<p>Source : Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et coll. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. <i>Circulation</i> 2006; 114 (7): p. e275. Traduit et adapté avec autorisation.</p>	

Détection et diagnostique de la FA :

Les circonstances de découverte de la FA sont variées :

Le patient consulte pour des palpitations (2/3 des cas), des signes d'insuffisance cardiaque (dyspnée) ou d'angor, une asthénie, un accident embolique, une lipothymie, une syncope, ou même une complication embolique, et on lui découvre une FA. La découverte peut aussi être fortuite lors d'un examen de routine. (6-32)

A.Symptômes, manifestations cliniques :

La FA peut demeurer asymptomatique durant des années. Notamment lorsque la fréquence cardiaque n'est pas rapide. Ainsi certaines personnes atteintes de FA peuvent se sentir parfaitement bien et ne pas être conscientes de leur problème de santé. La sévérité des symptômes dépend d'ailleurs de la présence ou non de cardiopathie sous jacente, et de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort. Si la fréquence est rapide, des signes d'insuffisance cardiaque ou d'angor peuvent plus facilement survenir. La FA peut notamment donner lieu à :

- Un pouls irrégulier ou accéléré,
- Des palpitations cardiaques ressenties comme des cognements rapides à la poitrine,
- Un inconfort, une douleur, ou une pression à la poitrine,
- Un essoufflement (dyspnée), et particulièrement à l'effort,
- De l'anxiété,
- Des étourdissements, sueurs, ou nausée,
- De la fatigue, une sensation de faiblesse générale, un état confus, ou même une perte de conscience. (1-19-33)
- Ces symptômes peuvent d'ailleurs ne se présenter que par intermittence et se terminer spontanément. C'est le cas dans la FA paroxystique (19-25)

Malaise ou syncope :

Cela peut se produire lors de l'initiation de la FA. La survenue d'une syncope est rare, et apparaît en cas de dysfonction ventriculaire sévère ou de sténose valvulaire serrée. Plusieurs causes sont possibles :

- Une conduction rapide au niveau du NAV.
- Un faisceau accessoire.
- Une anomalie associée comme un rétrécissement aortique ou valvulaire, une CMD, ou encore une maladie vasculaire cérébrale (34)

Le risque thromboembolique :

L'évolution de la maladie la plus redoutée est l'accident embolique artériel périphérique mais surtout cérébral. Hélas, il arrive parfois que la première présentation clinique de la FA soit une complication embolique. (19) Ce risque doit être une préoccupation

constante, surtout en cas de rétrécissement mitral associé. (21) C'est pour cela que la FA peut immédiatement engager le pronostic vital. (2) Le risque de récurrence de l'AVC est de 10% la première année, et de 5% les années suivantes. (1-5)

La décompensation cardiaque :

Il est fréquent qu'un épisode d'insuffisance cardiaque accompagne un passage en FA. (21) En effet, étant donné les effets mécaniques de la FA, si celle-ci reste rapide et prolongée pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, elle peut être responsable d'une cardiomyopathie rythmique. (34) Cette décompensation cardiaque peut signer une FA jusque là inconnue.

B. Bilan initial, diagnostic ECG, et examens complémentaires :

Le diagnostic de FA ne peut être formellement établi que sur la base d'un enregistrement ECG. Mais en général, il y a d'abord un **examen clinique** du patient. Il est primordial puisqu'il oriente le diagnostic et permet d'évaluer l'état hémodynamique du patient. Il permet également d'établir le début de l'arythmie par l'anamnèse. Enfin, il est un préalable indispensable avant l'instauration de tout traitement, afin de connaître l'aptitude du patient à comprendre et à suivre son traitement. Le tracé **ECG** arrive ensuite, afin de préciser le diagnostic. Il permettra par ailleurs d'envisager un diagnostic différentiel et de rechercher des signes de maladie structurelle du cœur. (5)

1) Le bilan initial au cabinet médical :

Il s'agit premièrement de confirmer le diagnostic de FA et de s'assurer de la stabilité hémodynamique du patient et d'une fréquence cardiaque adéquate. Les autres objectifs sont d'identifier les pathologies associées qui majoreraient le risque thromboembolique ou hémorragique, de rechercher des facteurs déclenchant réversibles de la FA, et enfin de préciser le type de FA en fonction de l'anamnèse. (4)

En pratique, l'examen clinique se déroule de la façon suivante : Le médecin interroge sur les symptômes, ausculte au stéthoscope, vérifie le pouls et en évalue la régularité. S'il décèle un pouls anormal, il peut faire passer des tests de dépistage de FA. A tout moment, les facteurs de risque de la FA doivent être pris en compte. L'âge est le principal facteur à considérer, mais il y a aussi les antécédents familiaux, les problèmes de thyroïde, de tension, etc. (4-32-33)

Ainsi, lors du bilan au cabinet médical, plusieurs points doivent être précisés :

- **vérifier la tolérance hémodynamique** : Des signes d'instabilités hémodynamiques sont recherchés. Il s'agit de vérifier comment la FA est tolérée par le patient, et de rechercher des complications emboliques. Si des complications emboliques ou une instabilité hémodynamique (signe d'insuffisance cardiaque par exemple, ou chute de la pression artérielle) sont décelées, une hospitalisation s'impose. Le médecin fait une demande d'hospitalisation en cardiologie avec la possibilité de réaliser une cardioversion en urgence. (4-29-32)

- **rechercher un facteur déclenchant** : Lorsqu'on se trouve dans ces situations, on est en général dans le cadre d'une FA aiguë. C'est à dire une FA transitoire, non récidivante, et qui sera corrigée dès lors que l'on traitera la cause déclenchante. Ces FA ne justifient de traitement médicamenteux (anticoagulant et antiarythmique) que pour une courte durée : 1 à 3 mois, après la réduction du trouble du rythme. (29)

- **rechercher un facteur favorisant** : Ce peut être l'obésité. Elle peut être corrigée en premier lieu par des règles hygiéno-diététiques. Ce peut être l'apnée du sommeil. La FA

est très présente dans ce syndrome, et la ventilation en pression positive est efficace pour réduire le nombre de crises de FA. Le reflux gastro-œsophagien est aussi un facteur favorisant facilement pris en charge : les inhibiteurs des pompes à protons sont efficaces pour contrer les crises de FA. Ces crises liées au reflux gastrique apparaissent généralement en post prandial, ou lors d'un décubitus. (29)

- **rechercher une pathologie cardiaque sous-jacente** : Un écho-doppler cardiaque peut être réalisé au cabinet afin de la rechercher.

- **s'informer sur les traitements antérieurs.**

- **rechercher des épisodes antérieurs** : Cela est important pour préciser le type de FA. Cela permet aussi de connaître la réponse du patient aux médicaments déjà utilisés.

- **préciser le caractère physiologique de FA** : Elle peut être vagale ou adrénurgique.

- **préciser les facteurs de risque emboliques** : Ils sont de plusieurs natures : cliniques ou échocardiographiques. Les facteurs cliniques sont un âge supérieur à 75 ans, le sexe féminin, l'HTA, le diabète, une insuffisance cardiaque, des antécédents emboliques. Les facteurs échocardiographiques seront appréciés dans le cadre d'examens complémentaires : l'échographie transthoracique et transœsophagienne. (29)

- **préciser les facteurs de risque hémorragiques sous anticoagulants** : ce peut être un âge supérieur à 65 ans, un déclin cognitif, des problèmes de chutes ou troubles de la marche, une insuffisance rénale, antécédents d'hémorragie digestive, hémocrite inférieur à 30 %, un AVC récent, ou une HTA non contrôlée. Dans ces conditions, la mise en place d'un tel traitement devra être discutée. Ce risque peut être réduit en évitant les associations anti-vitamine K/héparine, anti-vitamine K/antiagrégant plaquettaire, anti-vitamine K/anti-inflammatoire non stéroïdiens, mais aussi en contrôlant régulièrement l'INR (International Normalized Ratio, qui est la mesure de l'efficacité des anti-vitamines K, un score reflétant la moins grande coagulabilité du sang induite par les AVK) ou en contrôlant la pression artérielle. (29)

Voici un tableau, issu des recommandations de la société européenne de cardiologie, reprenant les questions pertinentes à poser à un patient dont la FA est suspectée ou confirmée :

Le rythme cardiaque pendant l'épisode est-il régulier ou irrégulier ?
Y a-t-il un facteur déclenchant comme un effort, une émotion ou la consommation d'alcool ?
Pendant les épisodes, les symptômes sont-ils modérés ou sévères ? (La sévérité étant exprimée en utilisant le score EHRA. Voir le tableau suivant)
Les épisodes sont-ils fréquents, peu fréquents, durent-ils longtemps ou non ?
Y a-t-il une maladie concomitante ?
Y a-t-il un abus chronique d'alcool ?
Y a-t-il des antécédents familiaux de FA ?

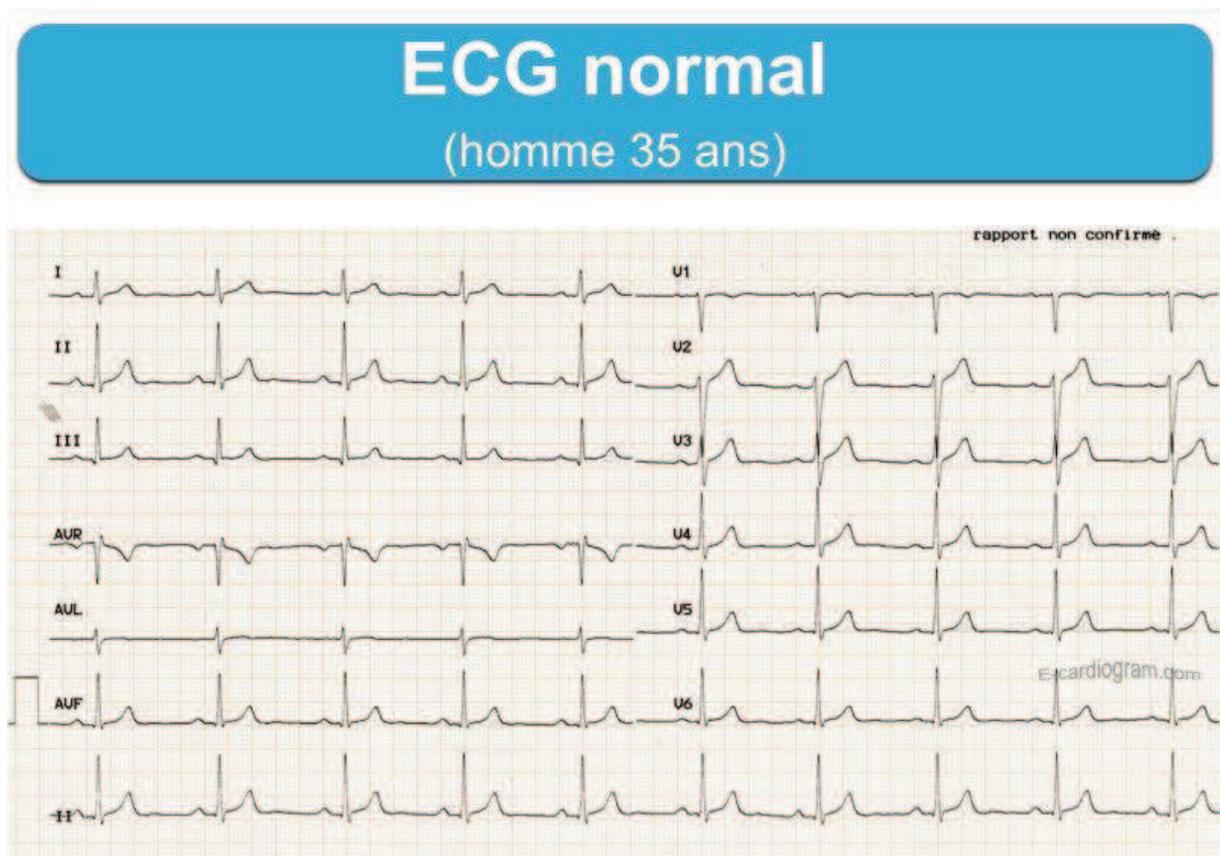
(3)

Le point sur le dépistage de la FA : Le diagnostic de la FA avant ses premières complications est désormais une priorité reconnue pour la prévention des AVC. Des données récentes recueillies par des électrocardiogrammes (ECG, Holter) ou dans les études épidémiologiques, renforcent l'hypothèse que même de courts épisodes de FA silencieuse augmentent le risque d'AVC. Ainsi depuis 2012, la société européenne de cardiologie recommande le dépistage chez les personnes de 65 ans ou plus, de manière opportuniste (au décours d'une consultation). Cela se fait en prenant le pouls, puis en proposant un ECG s'il est irrégulier. (Recommandation de classe Classe IB) Cela est considéré comme étant le meilleur moyen de détecter précocement la maladie. (35)

2) L'électrocardiogramme (ECG) et le diagnostic :

a) La technique ECG :

L'ECG est le principal test diagnostique. D'ailleurs, le diagnostic de FA repose sur l'ECG de repos. Il permet de confirmer l'arythmie, de mesurer la fréquence cardiaque, et de rechercher des arguments en faveur d'une cardiopathie sous-jacente : hypertrophie ventriculaire gauche, bloc de branche, séquelle d'infarctus du myocarde, autres arythmies. Cet examen est indolore et non invasif. Chaque battement cardiaque est dû à une impulsion électrique (ou « onde ») qui traverse le cœur. De petites électrodes sont fixées sur le corps du patient (bras, jambe, poitrine) et des senseurs, situés dans les électrodes, détectent et tracent l'activité électrique du cœur. Le médecin peut déceler d'après les tracés quel type d'arythmie provoque les battements irréguliers. Habituellement cela nécessite que le patient soit allongé, au repos. L'examen dure entre cinq et dix minutes. (4-33)



(36)

L'ECG permet la représentation graphique de l'activité électrique du cœur à l'aide d'un électrocardiographe. Ces électrodes enregistrent des signaux électriques (déflexions) dans au moins douze dérivations, dont six dans le plan frontal (électrodes frontales) et six dans le plan horizontal (électrodes précordiales).

Les dérivations frontales permettent l'enregistrement de l'activité cardiaque dans le plan frontal grâce à des électrodes posées sur les faces antérieures des poignets et chevilles. Les dérivations frontales sont les suivantes :

I ou DI : mesure bipolaire entre le membre supérieur droit et le gauche.

II ou DII : mesure bipolaire entre le membre supérieur droit et la jambe gauche

III ou DIII : mesure bipolaire entre membre supérieur gauche et jambe gauche

VR ou aVR : mesure unipolaire sur le membre supérieur droit

VL ou aVL : mesure unipolaire sur le membre supérieur gauche

VF ou aVF : mesure unipolaire sur la jambe gauche (38)

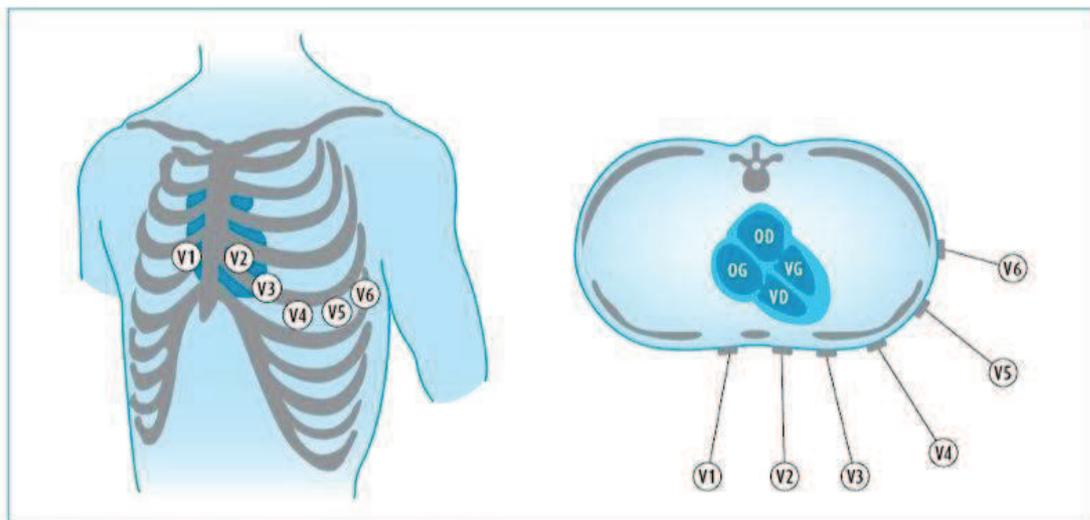
Les dérivations précordiales sont celles qui permettent l'enregistrement de l'activité cardiaque dans le plan transverse :

V1-V2 : analyse unipolaire de l'activité en regard du septum, de l'OD et du VD

V3-V4 : analyse unipolaire de l'activité en regard de l'apex du cœur

V5-V6 : analyse unipolaire de l'activité en regard de la paroi latérale du VG.

Dérivations précordiales



D'autres dérivations précordiales sont parfois utiles pour affirmer certains diagnostics : V7, V8, V9, V3R V4R. (37)

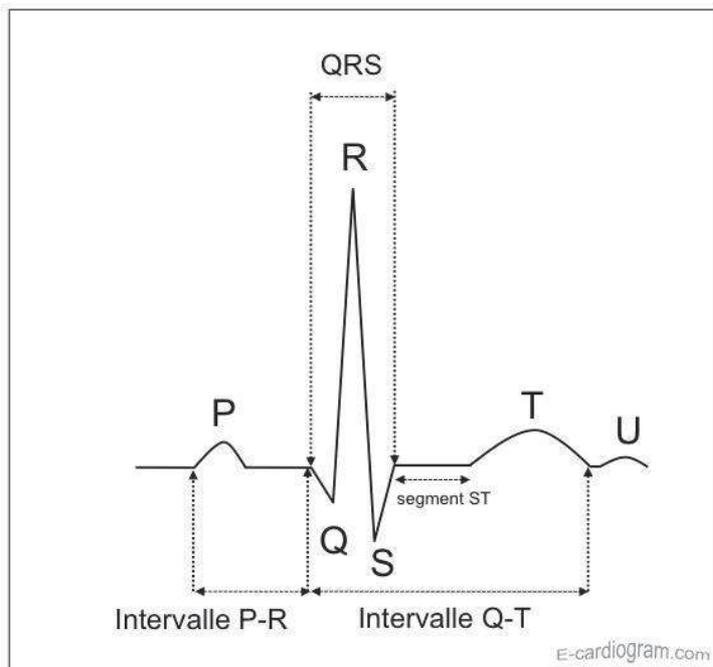
L'activité électrique peut être enregistrée et reproduite sur du papier millimétré donnant un tracé ECG. Un tracé ECG standard correspond généralement à 10 secondes.

L'étalonnage standard du signal ECG est de 1 millivolt pour 10 mm sur le papier millimétré, et la vitesse de déroulement de ce dernier est de 25 mm/sec. (38)

1) Le cycle cardiaque :

Il se décompose en quatre phases et chaque phase du battement possède une trace électrique particulière.

L'activité électrique d'un battement cardiaque décomposée grâce à l'ECG :



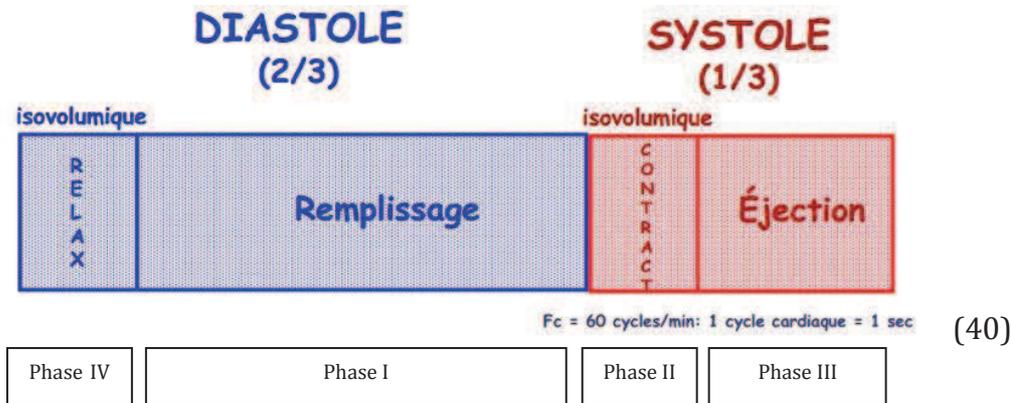
L'impulsion initiale vient du sinus : elle n'est pas visible sur l'ECG. L'onde électrique qui se propage ensuite dans les oreillettes, entraînant leurs contractions, laisse la trace d'une petite déflexion positive sur l'ECG : l'onde P

L'impulsion arrive alors au NAV, où se produit la courte pause qui se traduit sur l'ECG par un petit segment plat ; puis elle emprunte les voies de conduction rapides (le faisceau de His) pour entraîner la contraction des ventricules, suivie de leur repolarisation. Cette propagation de l'impulsion, et la contraction brève et puissante de l'ensemble du muscle ventriculaire, dessinent sur l'ECG une succession de 3 ondes (Q, R et S). L'onde Q est la première : c'est une onde dirigée vers le bas, qui n'est pas toujours visible sur le tracé ; la seconde est l'onde R : elle est de grande amplitude et dirigée vers le haut ; la dernière est dirigée vers le bas : c'est l'onde S. L'ensemble de ces trois ondes constitue le complexe QRS.

Après chaque complexe QRS, on observe sur l'ECG une onde appelée onde T. Entre cette onde et l'onde précédente, on note une courte pause appelée le segment ST. L'onde T traduit la phase de repolarisation des cellules constituant les ventricules. C'est un phénomène purement électrique et pendant cette phase le cœur est mécaniquement inactif. (39)

Le cycle cardiaque comprend 2 phases principales, initiées par des évènements électriques :

- Diastole : phase de relâchement ventriculaire
- Systole : phase de contraction ventriculaire



Si l'on reprend les différentes phases :

- Phase I : remplissage ventriculaire gauche : la valve mitrale s'ouvre et le remplissage se fait rapidement par un phénomène passif. Vers la fin de la diastole, un remplissage ventriculaire actif se produit par contraction auriculaire, correspondant à l'onde P.
- Phase II : contraction isovolumique : c'est lorsque les ventricules se contractent. Les valves mitrale et tricuspide se ferment. La valve aortique quant à elle ne s'est pas encore ouverte, pas tant que la pression du VG n'excède pas la pression aortique. Cela correspond au complexe QRS.
- Phase III : éjection ventriculaire : C'est lorsque la valve aortique s'est ouverte. Le sang est éjecté vers l'aorte. A la fin de l'onde T, le VG commence à se relaxer, la pression ventriculaire gauche chute et la valve aortique se referme.
- Phase IV : relaxation isovolumique : Les quatre valves cardiaques sont fermées. La valve mitrale ne s'ouvre pas tant que la pression auriculaire gauche n'est pas supérieure à celle du VG. (12)

2) Un ECG normal :

C'est un ECG en rythme sinusal entre 60 et 100 battements par minute, dont aucune déflexion ni aucun segment n'est anormal. Les ECG strictement normaux sont exceptionnels, car il existe de nombreuses variantes ECG de la normale. Un système de codage exhaustif publié en 1960 (le "Minnesota code") permet de référencer méticuleusement chacun des écarts à la normale. A partir de celui-ci ont été définis les 12 principaux critères qui permettent d'affirmer qu'un ECG est normal (avec un étalonnage standard de l'appareil) :

- L'onde P sinusale est positive en DI-DII (en dôme)
- Une seule onde P sinusale précède chaque QRS (en DII cette onde P doit être $\leq 2,5$ mm et $< 0,12$ sec).
- La fréquence sinusale est comprise entre 60-100/mn.
- L'intervalle P-R (ou P-Q) a une durée constante (0,12 à 0,20 sec)
- Les QRS ont un axe frontal entre -30 et 90° , c'est-à-dire que les QRS en DI-DII sont positifs.
- Les QRS sont tous fins (durée QRS $\leq 0,11$ s).
- Il n'y a pas d'onde Q en V5-V6 mais il doit exister une micro onde q.
- Les QRS ont un aspect rS en V1 et qR en V6 (R croit de V1 à V4 et S de V1 à V2)
- Les QRS ont des amplitudes de R et de S modérées.
- Le segment ST est isoélectrique au segment PQ (sus-décalage possible : variantes)
- L'onde T est asymétrique et positive (sauf en VR et V1 et parfois en DIII-VL) et son amplitude maximum est inférieure aux 2/3 du QRS et son amplitude minimum est supérieure à 10% de R.
- L'intervalle QT corrigé est normal ($\leq 0,43$ s homme et $\leq 0,45$ s femme)

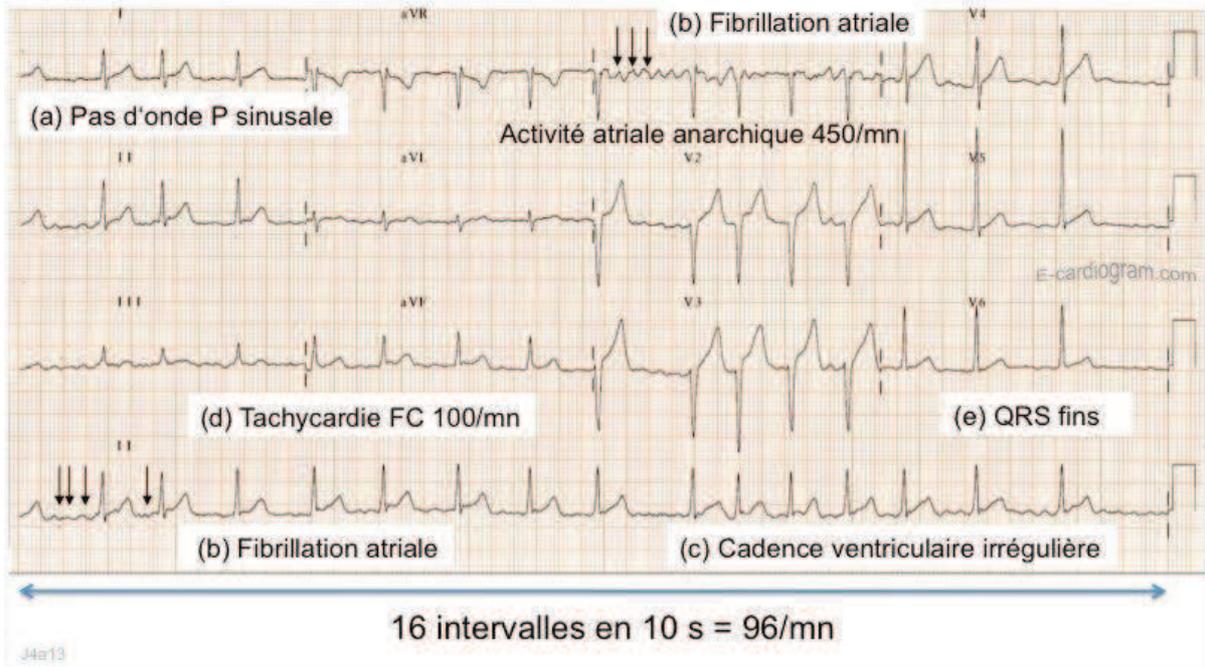
Un ECG normal n'élimine jamais complètement une maladie du cœur. (41)

b) La FA à l'ECG :

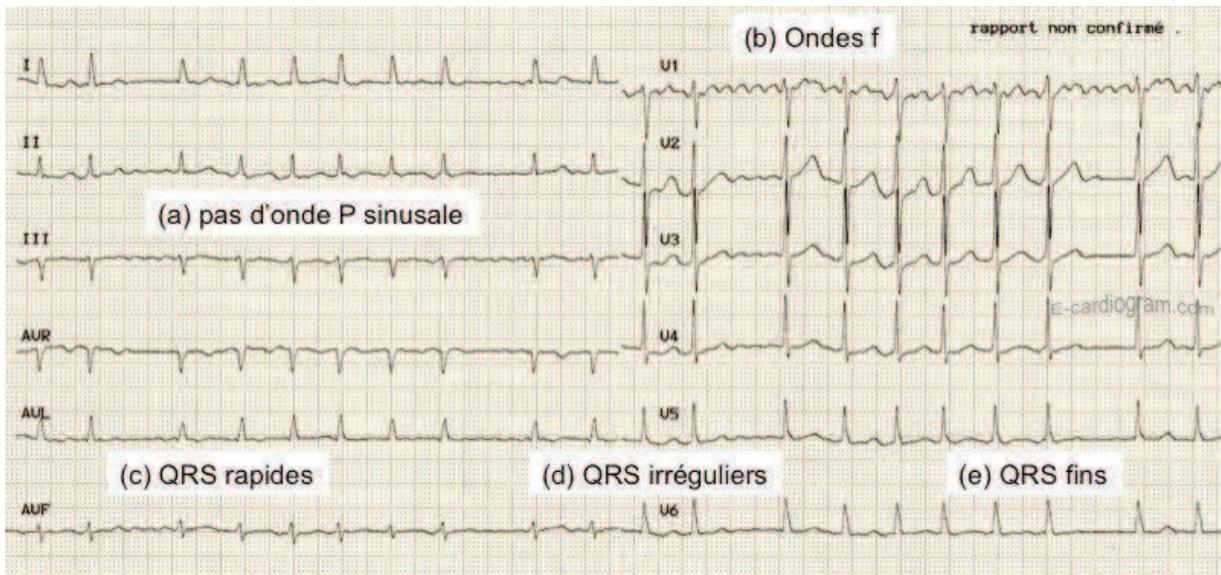
L'arythmie complète par fibrillation auriculaire, est caractérisée à l'ECG par des ondes fibrillatoires émises par l'atrium qui sont en général à plus de 300 impulsions par minute : on ne parle plus d'onde P mais d'ondes f, et il y a moins de 200 ms entre 2 cycles atriaux. (1). Par comparaison, 120-200ms est le temps normal de l'intervalle P-R (temps entre l'onde P, systole atriale, et l'onde R, systole ventriculaire) (36)

Le diagnostic ECG de la FA repose sur des critères majeurs (a, b, c) et mineurs (d et e). Les critères majeurs sont les plus fréquents. Tous ne sont pas systématiquement présents (42) :

Fibrillation auriculaire



(42)



(42)

A l'ECG on constate donc que :

(a) Les ondes P sinusales ont disparu. Elles correspondent aux contractions atriales qui sont devenues asynchrones. (21-42-43)

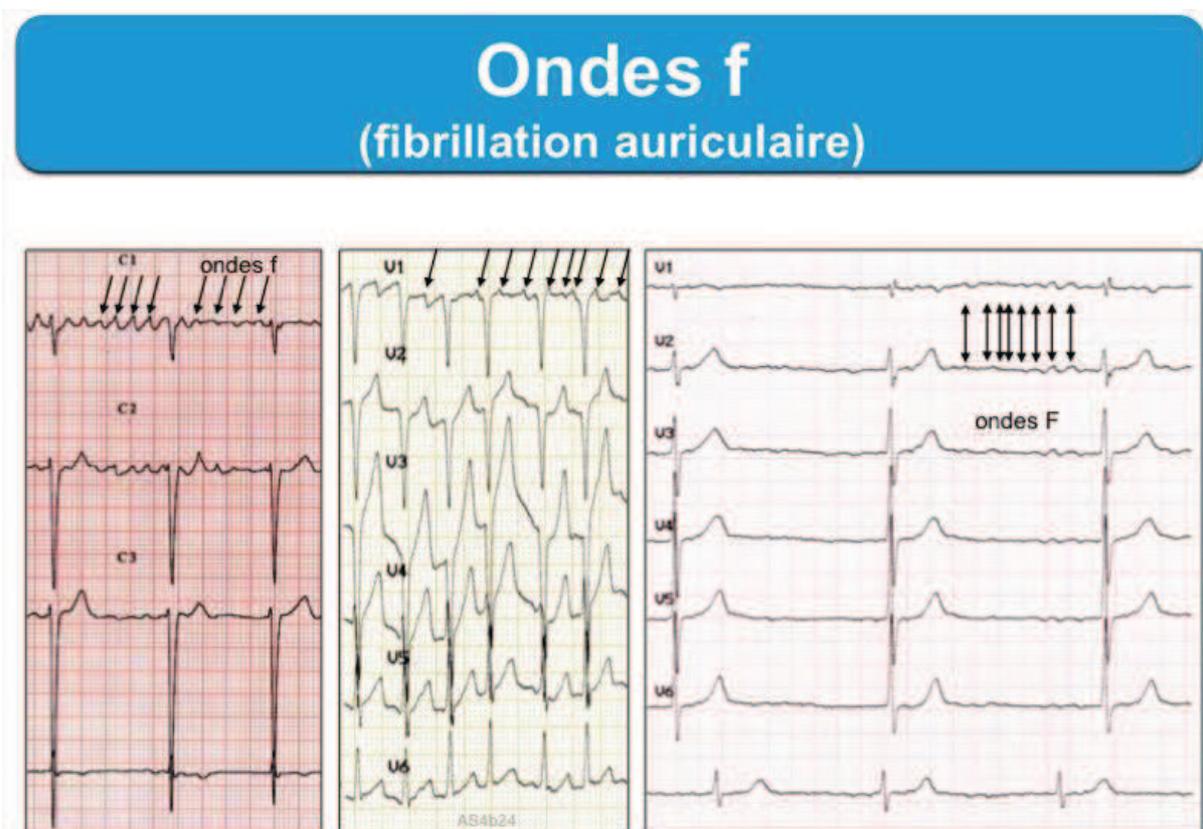
(b) les ondes P sont remplacées par des ondes de fibrillation, des "ondes f", rapides, et irrégulières dans leur cadence et dans leur amplitude. Leur fréquence varie entre 350 et 600 par minute. Cet aspect est bien visible en dérivation précordiale V1, en regard de

l'oreillette droite, et en DII. On constate comme des trémulations de la ligne de base. Elles peuvent être à peine visibles (FA à petites mailles), c'est le cas usuel, ou au contraire être relativement amples (FA à larges mailles). (21-43) Ces ondes f peuvent aussi être confondues avec des artéfacts. (42)

(c) La cadence ventriculaire se trouve généralement accélérée (100-180 par minute) et irrégulière. (21) Les intervalles R-R entre deux ondes R sont donc irréguliers, et ce peut être difficile à distinguer en cas de FA rapide. (42)

(d) Les complexes QRS sont rapides (100-150/mn). La tachyarythmie ventriculaire peut atteindre 200 battements par minute en cas de stimulation adrénergique intense. (Sepsis, hypovolémie, anémie, insuffisance cardiaque, hyperthyroïdie, hypoxie) Lorsque la FA est chronique et/ou traitée par médicament déprimant la conduction auriculo-ventriculaire cette tachycardie peut être absente. Chez les sujets âgés, la FA est souvent peu rapide. (42) En plus d'être rapides, ces complexes QRS sont irréguliers en amplitude (inéquiopentiels) et irréguliers en fréquence (l'intervalle R-R est variable = inéquidistants). La variation de l'espace R-R constitue un critère typique (5-21)

- (e) les complexes QRS sont généralement fins. Néanmoins, ils peuvent être larges dans certains cas comme par exemple en cas de bloc de branche lésionnel préexistant, ou dans le cas d'aberration ventriculaire (anomalie de la conduction intra-ventriculaire responsable d'un ou plusieurs complexes QRS aberrants). (42)



(43) Ici les ondes f sont mises en évidence sur les dérivations V1 et V2 (aspect de trémulation). (37)

Le diagnostic d'une FA devra toujours reposer sur la réalisation d'un tracé ECG, en vue d'assurer le diagnostic différentiel et d'exclure un événement ischémique associé. Tout épisode de FA présumé doit être enregistré par un ECG 12 dérivations de durée et de qualité suffisante pour évaluer l'activité auriculaire. Ainsi l'ECG permet d'éliminer une simple arythmie sinusale, les extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, une arythmie supraventriculaire comme le flutter auriculaire par exemple ou la tachycardie auriculaire, etc. (5) L'ECG peut aussi permettre d'écarter un syndrome coronarien aigu. (44)

Notons que le risque de complication de la FA est le même que ce soit pour des épisodes courts de FA ou pour une FA de longue durée. D'où l'importance du diagnostic précoce par l'ECG. Ceci dit, la découverte de la FA se fait souvent dans le cadre d'un AVC ou d'un accident ischémique transitoire, et on peut penser que chez de nombreux patients asymptomatiques la FA est auto-résolutive avant même que le diagnostic ait pu être posé. (3)

c) Quelle technique d'ECG ?

Il y a très peu de données comparant l'efficacité de diagnostic entre les différentes stratégies de monitoring.

- **Chez le patient ayant une FA suspectée mais non diagnostiquée** : Un ECG 12 dérivation est recommandé. Une surveillance prolongée est justifiée chez les patients très symptomatiques, chez ceux souffrant de syncopes récurrentes, ou chez ceux ayant déjà un problème nécessitant une anticoagulation. Pour établir le diagnostic chez ces cas particuliers, l'utilisation d'un moniteur cardiaque implantable peut être discutée. (3)

- **Chez le patient avec une FA connue** : Lorsqu'une arythmie ou des perturbations liées au traitement sont soupçonnées, le suivi peut se faire par des enregistrements Holter ou par moniteur d'événements. Chez les autres patients traités et n'ayant pas d'arythmie ou de symptômes liés au traitement, un ECG à 12 dérivations doit être fait régulièrement. La fréquence du contrôle ECG dépend du traitement antiarythmique, de ses effets secondaires potentiels, et de ses risques proarythmiques. (3)

Le moniteur Holter ou "Holter ECG" : Comme les troubles peuvent être intermittents, il arrive que le simple ECG n'ait rien montré. En cas de troubles du rythme cardiaque brefs et inconstants, on peut dans le doute effectuer un "Holter ECG". Il permet de trouver l'origine des palpitations ou des étourdissements. C'est un ECG de longue durée correspondant à un enregistrement sur 24 heures minimum, et pouvant aller jusqu'à 7 jours. Cet examen est pratiqué au moyen d'un petit appareil de la taille d'un baladeur, porté par le patient alors qu'il poursuit ses activités habituelles. L'activité électrique du cœur est enregistrée au repos comme à l'effort. Il s'agit d'un enregistrement selon la méthode de Norman Holter (du nom du biophysicien américain, en 1949). L'activité électrique du cœur est enregistrée sur une à trois dérivations. Le patient tient un journal de ses activités et peut placer des marqueurs d'événements. Cela permet de préciser les caractéristiques de l'arythmie. (4-45-46)

Le moniteur d'événements ou "event monitor": Cet appareil est fixé au corps et surveille le rythme cardiaque uniquement lorsque le patient l'active (en appuyant sur un bouton). Certains appareils s'activent automatiquement lorsque des anomalies sont détectées, sans que le patient ait besoin de déclencher l'enregistrement. Il n'enregistre alors qu'au moment des symptômes. Il est généralement porté pendant une ou deux semaines. (45)

L'ECG 12 dérivations, le holter, le moniteur d'évènement automatique ou déclenché par le patient, correspondent à des dispositifs d'enregistrement discontinus. Que ce soit les 7 jours de port du holter-ECG, ou l'enregistrement quotidien par le moniteur d'évènement à déclenchement automatique, les arythmies ne sont enregistrées que chez 70% des patients, et leur valeur prédictive négative (c'est-à-dire que la FA ne soit effectivement pas présente quand l'ECG est négatif) est comprise entre 30 et 50%. (3)

Il existe aussi des dispositifs d'enregistrement continus :

Le moniteur cardiaque implantable est un petit appareil qui surveille et contrôle en permanence le rythme cardiaque et l'enregistre automatiquement (en se basant sur les intervalles R-R) ou lorsque le patient utilise un activateur portatif. Le monitoring peut durer plus de deux ans. La procédure d'implantation est simple et peu invasive. L'appareil est placé en sous-cutané lors d'une anesthésie locale, et nécessite une petite incision d'environ 1 cm au niveau de la face antérieure du thorax. (47) Les données cliniques disponibles actuellement font état d'une bonne sensibilité mais d'une moins bonne spécificité. Il n'y a pas de données sur l'apport de ce dispositif dans le cadre du suivi de la FA en routine. (3)

d) Examens complémentaires de l'ECG :

Si les examens menés confirment la FA, le médecin prescrit un bilan comportant des **analyses sanguines** et une **échocardiographie** qui permettent notamment de rechercher les éventuelles maladies associées à la FA, ou d'identifier la survenue de complications. (25)

1) L'épreuve d'effort :

Elle est utilisée pour reproduire une FA induite par l'effort. La FA est fréquente chez le sportif et souvent de type vagal. Une FA sur un cœur sain et avec une fréquence ventriculaire bien adaptée à l'effort (spontanément ou grâce à un traitement) autorise le sport, sauf les sports à risque pour lesquels une intervention rapide est compliquée (plongée, alpinisme). L'examen est aussi utilisé pour exclure une ischémie myocardique avant l'administration d'antiarythmiques de classe I (classification de Vaughan-Williams), ou encore pour étudier la fréquence cardiaque à l'effort. (47) Rappelons que le patient en plein épisode de FA est reconnaissable par le fait qu'il souffre d'une tachycardie irrégulière au repos, et qui ne s'accélère que peu ou pas à l'effort. Ce test est préconisé chez les personnes ayant une FA associée à des signes ou des risques de maladie coronarienne. (3)

2) Etude électrophysiologique :

L'étude électrophysiologique est un test qui aide à déterminer de quel type d'arythmie le patient souffre et ce qui peut être fait pour la contrôler. Elle est proposée lorsque l'ECG n'est pas suffisant, pour rechercher un trouble conducteur. Des cathéters sont insérés par une veine du bras, de l'aîne ou de la jambe et dirigés vers le cœur afin d'enregistrer son activité électrique. Le cathéter est délicatement guidé vers le cœur droit. Des impulsions électriques contrôlées sont administrées afin de vérifier comment le cœur réagit. Une tachycardie peut ainsi être délibérément déclenchée au cours de l'intervention afin d'observer de quelle façon le cœur en est affecté. Des médicaments peuvent aussi être expérimentés dans le but de vérifier lesquels seraient efficaces dans le contrôle de l'arythmie. Cela permet d'identifier les schémas électriques responsables de l'arythmie. Il peut s'en suivre une ablation des foyers arythmogènes grâce à des ondes radio envoyées par ces mêmes cathéters, afin de les détruire. Une étude électrophysiologique de diagnostic dure habituellement entre une et deux heures. L'intervention d'ablation peut nécessiter une à quatre heures supplémentaires. (4-48)

3) Radiographie thoracique :

Elle est proposée si la clinique suggère des anomalies pulmonaires. Elle permet l'étude du parenchyme et de la vascularisation pulmonaire. (4) La radiographie thoracique précise les contours et surtout le volume du cœur (intéressant dans l'insuffisance cardiaque), des oreillettes comme du ventricule. On recherche le caractère battant et expansif des artères pulmonaires, et une éventuelle communication interauriculaire. (21)

4) Echocardiogramme :

L'échocardiographie est une technique qui fait appel aux ultrasons pour explorer le cœur : ses structures, ses mouvements (y compris valvulaires) et les différents flux du sang dans les chambres cardiaques. Elle permet de préciser les facteurs emboliques dans le cadre de la FA et aide ainsi à établir la démarche thérapeutique. L'examen de base est **l'échocardiographie transthoracique** qui se fait par un capteur posé sur le thorax. L'examen consiste à tracer un portrait du cœur. Il est très utile pour déceler des troubles valvulaires, ou apprécier l'état séquellaire du muscle cardiaque suite à un IDM. Il est proposé comme examen complémentaire, lorsque le diagnostic de FA est posé, et que l'on suspecte d'éventuelles cardiopathies sous-jacentes (maladie atriale, valvulaire, ventriculaire), ou que l'on souhaite estimer et identifier la survenue de complications, particulièrement les complications emboliques.

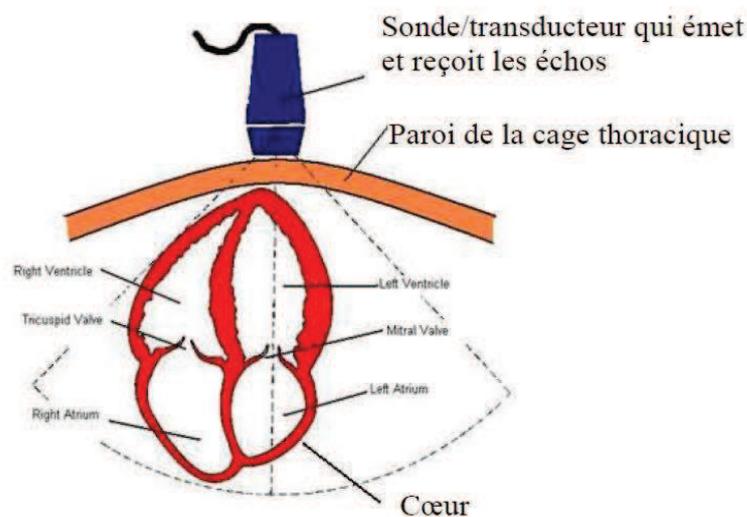
Cette technique permet :

- L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche. Une fonction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% est un facteur embolique.
- La recherche de valvulopathies (les reconnaître et les quantifier), la valvulopathie mitrale en particulier.

- La recherche d'une hypertrophie ventriculaire ou atriale gauche (mesurer les cavités, en particulier l'oreillette gauche, et les épaisseurs pariétales). Une oreillette gauche dilatée à plus de 45 mm d'épaisseur est un facteur embolique.
- La recherche d'une atteinte péricardique. (Mettre en évidence un épanchement ou d'un épaissement)
- l'identification des défauts septaux,
- La recherche d'une thrombose (rarement détectés par cette technique)

Cet examen dure entre 15 et 45 minutes. (4-21-25-29-49-50)

On applique un gel sur la poitrine, puis on déplace fermement la sonde par-dessus. La sonde émet et reçoit les échos. Un grand nombre de clichés seront pris au cours de l'examen. (51)



Une **échocardiographie transœsophagienne** peut aussi être proposée, car on peut déceler d'autres facteurs de risques emboliques : la dilatation de l'auricule gauche (surface supérieure à 6cm^2), la diminution de la vitesse de vidange de l'auricule gauche, la présence d'un thrombus, ou un athérome aortique avec des plaques \geq à 4 mm d'épaisseur qui est clairement corrélé à un risque plus élevé d'embolie chez les patients en FA. (29) Cette technique est aussi utilisée pour guider la cardioversion si elle est envisagée. L'œsophage possède des rapports anatomiques avec le cœur. Ainsi la mise en place d'une sonde transœsophagienne permet d'étudier le cœur, directement au travers de l'oreillette gauche. Cela permet de diminuer les atténuations des ultrasons rencontrés dans l'échographie transthoracique et ainsi d'augmenter la qualité de l'imagerie : une meilleure résolution, moins de bruits ou d'artefacts. En plus, avec l'utilisation de sondes "multiplan", celles-ci peuvent être angulées pour que des coupes sagittales et transverses puissent être obtenues, permettant ainsi une meilleure visualisation de toutes les structures cardiaques. (52)

Cet examen permet donc une meilleure analyse des structures cardiaques éloignées de la surface de la cage thoracique. Lorsque l'on se trouve en présence d'une FA dont on suppose qu'elle a débuté il y a plus de 48 h, et qui est mal supportée cliniquement, cet examen s'imposera pour la suite de la prise en charge. Il permet surtout de détecter la

présence d'un thrombus intracardiaque (en post-AVC particulièrement), et ainsi évaluer efficacement le risque thromboembolique. (52) Il est aussi particulièrement utile pour l'appréciation des lésions valvulaires et du résultat des gestes de réparation valvulaire lors de la chirurgie. (4-5-49)

L'intervention est réalisée à jeun, sous anesthésie locale de la gorge, dure environ 30 minutes et consiste en l'introduction dans l'œsophage d'une sonde souple équipée d'un capteur échocardiographique. (4-5-49) La sonde est poussée jusqu'à l'œsophage, voire l'estomac, afin d'obtenir toutes les coupes nécessaires. Ses inconvénients sont qu'elle est invasive et inconfortable pour le patient. De plus elle prend beaucoup de temps par rapport à l'échographie transthoracique. Enfin son risque n'est pas nul et des complications sont possibles : arythmie, détresse respiratoire, fissuration ou rupture œsophagienne. (52)

5) Autres analyses :

Un bilan sanguin et diverses analyses pourront être proposés afin d'identifier clairement un facteur de risque ou une pathologie sous-jacente :

- Dosage sérique de la "Thyroïd Stimulating Hormone".
- Une numération complète de la formule sanguine.
- Protéinurie.
- Glycémie à jeun pour déceler un diabète.
- Cholestérolémie
- Créatininémie.
- Kaliémie.
- Calcémie.
- Hémogramme.
- Plaquettes.
- Temps de Quick en vue de la prescription d'un traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK), (4) ainsi que le taux en fibrinogène
- La troponine : pour écarter un syndrome coronarien aigu. (44)

Coronarographie : Elle est recommandée chez les patients ayant des signes persistant de dysfonction ventriculaire gauche et/ou des signes d'ischémie myocardique.

e) Résumé :

Le bilan étiologique doit comporter dans l'idéal :

- un interrogatoire et un examen complet,
- un ECG,
- une radio du thorax, mais surtout une échocardiographie transthoracique,
- Le dosage de la TSHus (Thyroid Stimulating Hormone (ultra sensitive) (thyroïdostimuline (ultra-sensible)),
- un ionogramme de la fonction rénale et un bilan hépatique.

Les autres examens ne sont réalisés que sur signe d'appel. (44)

3) La classification de la FA :

Une fois la FA diagnostiquée et correctement explorée, le praticien procède (si possible) à sa classification. Celle-ci est indispensable quant à la stratégie thérapeutique à adopter. (3)

La FA peut être symptomatique ou asymptomatique. La FA asymptomatique est aussi appelée FA "silencieuse". Dans le cas de FA symptomatique, de nouvelles recommandations de la société européenne de cardiologie ont introduit une nouvelle classification. (1)

(Cette classification nécessite d'introduire dès maintenant des notions relatives au traitement de la FA sur lesquelles nous reviendrons plus en détails ensuite, telles que la cardioversion, la stratégie de contrôle du rythme cardiaque ou la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque.)

FA *de novo* (ou "first diagnosed AF"): désigne toute arythmie qui vient d'être diagnostiquée, quelle qu'en soit sa durée ou les symptômes qu'elle entraîne.

FA *paroxystique* (ou "paroxysmal AF") représente un épisode de FA se terminant spontanément en moins de 7 jours (généralement en moins de 48 h), avec des récurrences séparées par des retours en rythme sinusal.

FA *persistante* : correspond à un épisode de FA durant plus de 7 jours, ne se terminant pas spontanément. Son arrêt nécessite un traitement par cardioversion électrique ou médicamenteuse.

FA *persistante de longue durée* (ou "long standing persistent") indique que la FA est présente depuis plus d'un an, et qu'une stratégie de contrôle du rythme ("rhythm control") ou de cardioversion est adoptée.

FA *permanente* correspond à la situation d'une arythmie acceptée par le patient et son médecin. La cardioversion a été inefficace ou non envisagée, donc pas tentée. Dès lors, le but du traitement consiste uniquement à réguler la fréquence cardiaque ("rate control") et non pas le rythme ("rhythm control") qui tendrait à restaurer un rythme sinusal. (1) En général sa durée est supérieure à un an. (29-31)

Quelques remarques sont à apporter :

Premièrement, cette classification comporte des limites. Un patient peut ne pas avoir reconnu le début de ses symptômes or le moment de l'apparition de l'arythmie doit être connue pour établir le type de FA. De plus une FA permanente qui résiste à une cardioversion peut par ailleurs être réduite par la technique de l'ablation, comme cela a pu être démontré par une équipe de Bordeaux. (29) Ensuite, il semblerait que la FA permanente survient habituellement chez les patients atteints de pathologie cardiaque coexistante. (5)

Ensuite, à côté de cette classification, il y a des formes particulières de FA :

- **La FA valvulaire.** Par opposition à la FA non valvulaire, elle apparaît sur séquelle de rhumatisme articulaire aigu ou après réparation mitrale, ou sur prothèse valvulaire.

- **La FA isolée ou idiopathique.** Il n'y a dans ce cas aucune cardiopathie sous-jacente, et aucune comorbidité associée (pas d'HTA, de diabète, etc.). Elle est en général favorisée par l'effort ou par une hypertonie vagale. Le terme de FA isolée s'applique en général aux sujets jeunes (moins de 60 ans) sans argument clinique ou échocardiographique pour une maladie cardio-pulmonaire. (20-31-34)

- **La FA paroxystique coexistante de la "Maladie de l'oreillette" ou du "syndrome tachycardie - bradycardie"** qui est une maladie dégénérative du tissu de conduction et des cellules automatiques à l'étage auriculaire, responsable de trouble du rythme à fréquence lente et/ou rapide.

- **La FA de cause aiguë** (non récidivantes). Elle apparaît dans des contextes particuliers : postopératoire, infarctus, infection pulmonaire, péricardite, etc. (20)

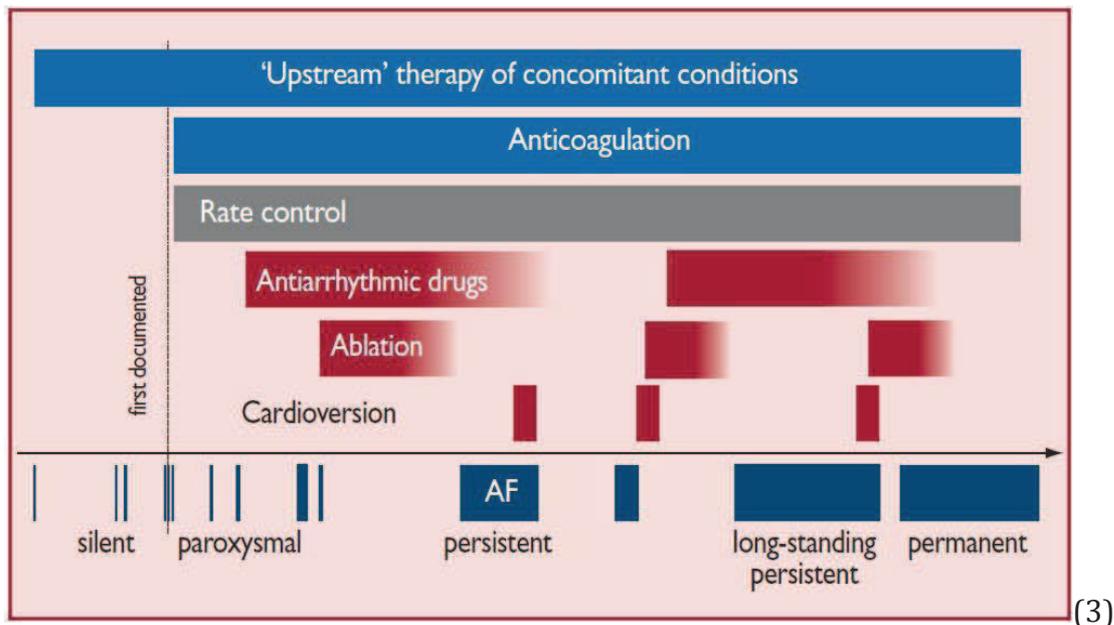
Il s'agit donc pour le praticien de déterminer si la FA est paroxystique, persistante, persistante prolongée, permanente, ou si c'est un premier épisode isolé. La FA paroxystique peut tout particulièrement être de diagnostic difficile si le patient est vu en dehors de sa crise. Mais plusieurs arguments peuvent la faire suspecter :

- Ce peuvent être des arguments épidémiologiques : âge, HTA, pratique d'un sport de fond (course, cyclisme, tennis) surtout chez un sujet corpulent à la tension déjà un peu élevée.

- Ce peut aussi être un argument électrocardiographique : On ne voit pas les ondes f caractéristiques de la FA, mais une onde P large ou biphasique (c'est à dire une négativité qui suit une positivité) est repérée sur le tracé ECG au niveau de certaines dérivations. Le holter ECG peut aussi permettre le diagnostic difficile d'une FA paroxystique. On y trouvera un ralentissement du rythme sinusal suivi par des extrasystoles auriculaires bigéminées. C'est-à-dire la survenue d'une extrasystole après chaque pulsation normale. Le bigéminisme classique réalise une paire, soit un complexe de base suivi d'une extrasystole. Ces extrasystoles peuvent aussi apparaître groupées en doublets (soit un complexe de base suivi de deux extrasystoles), ou en salves (soit un complexe de base suivi de plus de trois extrasystoles), signant une forte probabilité de FA paroxystique. (29)

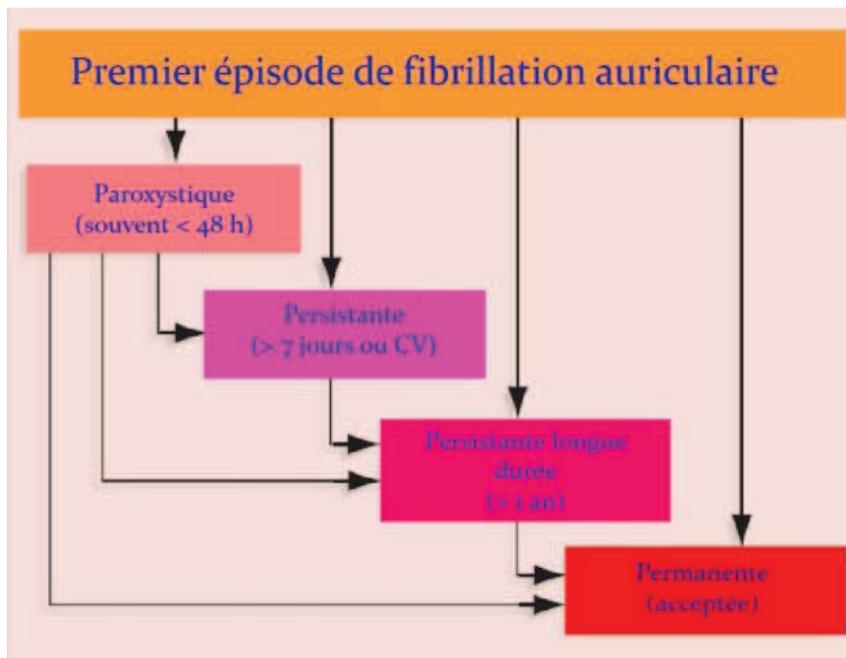
C. Evolution naturelle de la maladie :

Une fois la FA bien définie, que peuvent attendre les soignants en termes d'évolution ? En général, la maladie se manifeste au départ par de courts épisodes de FA paroxystiques. Ces épisodes ne sont pas forcément symptomatiques. Puis ils tendent à devenir de plus en plus nombreux et à se pérenniser dans le temps. Ainsi, au fil des années, de nombreux patients développent des formes durables de FA. De plus, les patients habituellement symptomatiques peuvent aussi avoir des récurrences asymptomatiques. Seule une petite proportion de patients sans facteurs favorisant restera en FA paroxystique sur plusieurs décennies (2 à 3%). (1-3)



Ci-dessus, les barres bleu foncé du bas montrent une séquence typique d'épisodes de FA sur plusieurs années, et illustrent la progression de la maladie des formes silencieuses non diagnostiquées jusqu'aux formes chroniques et symptomatiques. Les barres rouges au dessus indiquent les traitements qui peuvent être proposés. Les blocs bleu clair tout en haut correspondent aux thérapies qui ont une efficacité prouvée sur les complications graves de la FA comme l'IDM ou l'AVC. ("upstream therapy of concomitant conditions" = traitement en amont des maladies concomitantes) Les autres thérapies n'ont pas d'efficacité prouvée sur la mortalité globale. Les blocs rouges correspondent aux traitements actuellement utilisés pour soulager les symptômes, et pouvant contribuer ensuite à la réduction des complications de la FA. La barre grise correspond à la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque. Elle est utile pour soulager les symptômes et peut améliorer les résultats cardiovasculaires. (3)

Le taux de récurrence de FA est de 10% la première année après le diagnostic initial. Il est de 5% par an ensuite. Les comorbidités et l'âge accélèrent de manière significative la progression de la FA, ainsi que les risques de complications. (3)



La classification présentée ci-dessus montre que tous les cas de figures sont possibles en termes d'évolution. Un premier épisode de FA peut très bien être auto-résolutif en moins de 48h, comme évoluer en FA persistante ou même directement permanente. Une forme paroxystique peut évoluer en forme persistante ou permanente. (19) Quel que soit son stade une FA peut donc progresser par étapes ou devenir directement permanente.

Mais l'évolution dépend de la sévérité du trouble et de sa cause. Dans le cas de la FA de cause aiguë, le trouble disparaît en général après un traitement étiologique : par exemple après commissurotomie mitrale, fermeture de la communication interauriculaire, ou suppression d'une hyperthyroïdie, etc. L'évolution est par contre tout à fait incertaine dans le cadre d'une FA qui vient compliquer un infarctus du myocarde.

Par ailleurs, quelqu'un qui est traité pour une FA dont les symptômes sont gênants, quand bien même le traitement symptomatique réussit à rétablir le rythme sinusal, la durée pendant laquelle le traitement sera efficace est impossible à prévoir car la FA peut toujours continuer à évoluer. (21) Cela s'explique par le phénomène d'auto-entretien de la FA vu précédemment (remodelage atrial gauche + fibrose) par lequel la FA s'auto-entretient. (20) Pour résumer, quel que soit le type de FA, son évolution est imprévisible. On a tout de même constaté que 5 % à 18 % des patients atteints de fibrillation auriculaire paroxystique finiront par avoir une forme permanente. (1,31)

Chaque année, 5% de l'ensemble des FA tout type confondu, deviennent permanentes. Des facteurs favorisant permettent de prédire ce passage en FA permanente : un âge élevé, une OG de grande taille, une dysfonction sinusale, une rechute après un 1er essai de cardioversion, ou l'absence de traitement antiarythmique.

De plus, un patient atteint de FA persistante régularisée (c'est à dire réduite par une cardioversion) a un risque de rechute de 90% à 4 ans en l'absence de traitement

préventif. Là aussi des critères prédictifs de rechute existent : un âge supérieur à 70 ans, une OG de grande taille, une FA de plus de 3mois, une valvulopathie rhumatismale, un nombre plus important d'extrasystoles auriculaires. Si un ou plusieurs de ces facteurs sont présents, il est illusoire d'espérer retrouver le patient en rythme sinusal sans traitement antiarythmique. Si plusieurs tentatives de cardioversion ont été tentées, le répit accordé entre chaque tentative devient de plus en plus court avec une évolution vers une forme permanente. Dans ce cas, on peut avoir recours à l'ablation. (29)

D. La prise en charge initiale du patient en FA :

Au décours de tout cela le praticien obtient une histoire médicale approfondie du patient, a déterminé le type de FA, et peut initier un traitement. La prise en charge immédiate consiste alors essentiellement à soulager la personne de ses symptômes, et en l'évaluation des risques liés à sa maladie. Une évaluation clinique des symptômes induit la détermination du score EHRA : (3)

Le tableau suivant correspond aux scores EHRA (European Heart Rhythm Association) mesurant la sévérité des symptômes associés à la FA :

Classe EHRA	signification
EHRA I	Pas de symptômes
EHRA II	Symptômes bénins, n'affectant pas les activités quotidiennes
EHRA III	Symptômes sévères, affectant les activités quotidiennes
EHRA IV	Symptômes invalidant, activités quotidiennes interrompues.

(3)

Ce score EHRA ne prend en compte que les symptômes liés à la FA et régressant une fois le rythme sinusal rétabli ou la fréquence cardiaque contrôlée. (3)

Différentes situations cliniques particulières peuvent se présenter et induire différentes décisions dès l'examen clinique :

- Les patients présentant une FA et des signes d'insuffisance cardiaque aigue ont besoin d'un retour urgent à une fréquence cardiaque normale. Un échocardiogramme doit être pratiqué chez la personne hémodynamiquement instable afin d'évaluer les fonctions cardiaques. (3)

- L'examen clinique a aussi pu permettre la mise en évidence d'une embolie artérielle. Les patients en FA présentant des signes d'infarctus du myocarde ou d'accident ischémique transitoire relèvent de l'urgence. Des troubles neurologiques orientent vers un AVC ischémique, et l'absence d'un pouls ou l'ischémie aiguë d'un membre vers un embole périphérique. (3-33) Pour tout patient présentant une FA il faut évaluer le risque d'infarctus. On peut le diagnostiquer en urgence par tomodensitométrie. (3)

- Si une cause déclenchante ou un facteur favorisant est découvert, la première chose à faire est évidemment de le corriger avant l'initiation de tout traitement. La FA induite peut même disparaître pour de bon. Dans le cas de l'hyperthyroïdien en FA, il est préconisé d'anticoaguler et de ralentir la fréquence cardiaque par le propranolol en attendant le rétablissement hormonal. (54)

Prise en charge ambulatoire ou hospitalisation ?

Lorsque le trouble est bien toléré, et que le patient peut être observant, la prise en charge est ambulatoire. Il faut alors ralentir le trouble du rythme mais le plus important à ce stade est d'anticoaguler.

L'hospitalisation est proposée au cas par cas, selon le terrain du patient. Par exemple, s'il présente des signes d'insuffisance cardiaque ou d'embolies, ou s'il est incapable de suivre le traitement à domicile, ou encore si un traitement anticoagulant à risque se prolonge, etc. Lorsque l'on suspecte l'existence d'un faisceau accessoire, une hospitalisation s'impose également, car cela peut conduire à une mort subite. (54)

Ici, un tableau récapitulatif des recommandations de la Société européenne de cardiologie (SEC) pour la prise en charge initiale des patients en FA, avec leurs "classes" et leurs "niveaux d'évidence" (expliqués par les tableaux en annexes 7 et 8)

Recommandations	classes et niveaux d'évidence des recommandations.
Le diagnostic de la FA nécessite documentation par ECG	I B
Pour les patients chez qui une FA est suspectée par des symptômes évocateurs, un ECG doit être proposé.	I B
L'établissement d'un score EHRA est recommandé pour quantifier les symptômes liés à la FA.	I B
Tous les patients atteints de FA doivent subir un examen physique complet, et les antécédents de troubles cardiaques doivent être renseignés.	I C
Un échocardiogramme est recommandé chez les patients présentant des symptômes sévères, une maladie cardiaque documentée ou suspectée, ou des facteurs de risque.	I B
Chez les patients traités par antiarythmiques, des ECG à 12 dérivations doivent être fait régulièrement au cours du suivi.	I C
Chez les patients avec suspicion d'épisodes de FA symptomatique, une surveillance ECG supplémentaire devrait être envisagée afin de documenter l'arythmie.	IIa B
Une surveillance ECG supplémentaire doit être envisagée pour la détection d'une FA silencieuse chez les patients ayant subi une complication liée à la FA.	IIa B
Chez les patients atteints de FA traités par contrôle de la fréquence cardiaque, un Holter ECG doit être envisagé pour l'évaluation de ce contrôle ou de la bradycardie induite par ce traitement.	IIa C
Chez les jeunes patients actifs atteints de FA et traités par contrôle de la fréquence, une épreuve d'effort doit être proposée pour évaluer la fréquence ventriculaire.	IIa C
Chez les patients atteints de FA documentée ou suspectée, un échocardiogramme doit être envisagé.	IIa C
Les patients atteints de FA symptomatique ou de complications liées à la FA doivent être orientés vers un cardiologue.	IIa C
Un plan de suivi élaboré par un spécialiste est préférable pour la prise en charge ultérieure par un médecin généraliste ou urgentiste.	IIa C
Chez les patients traités par contrôle du rythme, la surveillance par des ECG réguliers doit être proposée pour évaluer son efficacité.	IIb B
Les patients atteints de FA doivent bénéficier d'un suivi régulier par un spécialiste.	IIb C

(3)

Traitement :

Le traitement des patients atteints de FA vise à réduire les symptômes et à prévenir les graves complications de la maladie. Ces objectifs thérapeutiques doivent être poursuivis en parallèle. La prévention des complications repose sur un traitement antithrombotique, le contrôle de la fréquence ventriculaire, et un traitement approprié des maladies cardiaques concomitantes. Ces thérapies peuvent déjà à elles seules réduire les symptômes, mais cela peut aussi exiger d'autres thérapies comme un contrôle du rythme par cardioversion, un traitement antiarythmique, ou une thérapie d'ablation. (3)

A. Traitement antithrombotique :

1) Introduction :

Notons premièrement que **seul** ce traitement a démontré une baisse significative de la mortalité liée à la FA.

C'est principalement l'AVC que l'on cherche à éviter puisque c'est la complication la plus redoutée dans la FA. Des données de cohorte ou issues de différentes études ont permis d'identifier des facteurs de risque cliniques et échocardiographiques liés à un risque accru d'AVC chez le patient atteint de FA. Le risque d'AVC doit être considéré comme équivalent que le patient soit en FA paroxystique, persistante ou permanente. (3)

Les antécédents d'AVC/Accident ischémique transitoire/thromboembolie, l'âge, l'hypertension, le diabète et les maladies cardiaques structurelles sont d'importants facteurs de risque d'AVC dans la FA. (3)

La présence d'une dysfonction (modérée à sévère) systolique ventriculaire gauche sur échocardiographie transthoracique est le seul facteur de risque échocardiographique d'AVC dans la FA. La présence d'un thrombus dans l'auricule gauche, de plaques athéromateuses aortiques, ou la faible vitesse de conduction auriculaire, appréciés à l'ETO, sont des facteurs prédictifs d'AVC et de thromboembolie, mais indépendants vis-à-vis de la FA. (3)

Les patients âgés de moins de 60 ans, avec une FA isolée, c'est à dire sans antécédents ni signes cliniques ou échocardiographiques de maladie cardiovasculaire, ont un très faible risque d'AVC, estimé à 1,3% sur 15 ans. Ce risque semble augmenter avec l'âge ou le développement de l'hypertension, soulignant l'importance de la réévaluation régulière des facteurs de risque. (3)

2) Le point sur l'anticoagulation :

Le traitement avec des médicaments anticoagulants est conçu pour prévenir la formation de caillots sanguins et peut réduire le risque d'AVC de plus de 60 %. Pourtant en France, 1% de la population reçoit un traitement par antivitamine K (AVK) (fluidione étant le plus vendu), et les accidents hémorragiques dus aux AVK sont au 1er rang des accidents iatropathogènes. Leur risque hémorragique dépend de nombreux facteurs : niveau d'anticoagulation, type de suivi, caractéristiques du patient (âge, comorbidités...), comédications, alcool. (55)

Pour les AVK, le contrôle de l'INR est un élément clé dans la surveillance de ce risque. En cas de TTR < 60 %, (TTR signifie "percent Time in Therapeutic INR Range", ou pourcentage de temps où l'INR est dans la zone cible 2-3) on déplore 3,85 % d'hémorragies majeures par an. Si le TTR est > 75 % ce nombre diminue à 1,58 %. Le TTR est donc un critère important de sécurité d'utilisation des AVK. Mais la proportion de patients dans la cible 2-3 avoisine seulement 60 %, ce qui n'est pas en faveur d'une bonne sécurité d'utilisation. (56)

Le problème est de taille car les embolies d'origine cardiaque représentent 20 % des AVC ischémiques, et la FA est en cause dans plus de la moitié des cas. Il est d'ailleurs à noter que dans les cas d'AVC cardioemboliques, bien souvent un chevauchement entre FA et maladie athéroscléreuse cérébrale ou coronaire existe. Les traitements anticoagulants oraux sont donc essentiels en prévention. (56).

Par rapport aux antiagrégants plaquettaires (AAP), l'efficacité de la warfarine dans la FA à haut risque est bien établie : il y a une réduction du risque relatif de 39% des AVC en faveur de la warfarine selon une méta-analyse de 12 essais randomisés réunissant 12 963 patients. Cependant, il semblerait que les anticoagulants oraux (ACO) soient toujours sous-utilisés dans la FA. (56) Des données de terrain ont aussi montré que lorsque les patients avancent en âge, l'efficacité des AAP pour prévenir l'accident ischémique diminue, tandis qu'elle ne change pas pour les ACO. Ainsi le bénéfice apporté par les ACO sur la survenue d'AVC augmente avec l'âge. (3)

3) Positionnement du problème :

Les AVK, lorsqu'ils permettent d'atteindre un INR entre 2 et 3, ont montré leur supériorité dans le cadre de la FA par rapport à toutes les autres options antithrombotiques. Ils réduisent de 68% le risque annuel d'AVC et de 33% la mortalité globale.

Les options aspirine seule, aspirine + AVK avec l'INR < à 2, ou aspirine + clopidogrel se sont révélées moins efficaces dans la prévention des accidents thromboemboliques. Une autre option aspirine + AVK avec l'INR > à 2 s'est révélée plus hémorragique.

La question a donc été de savoir qui était éligible au traitement par AVK, et pour cela il a fallu identifier les patients chez qui le risque thromboembolique le justifiait. Pour ce

faire, on s'est appuyé sur les différents facteurs de risque cliniques d'AVC. A partir de là, on a élaboré divers schémas de stratification du risque d'AVC. La plupart de ces schémas définissait le risque d'AVC comme étant soit "élevé", soit "modéré", soit "faible". Les sociétés savantes ont commencé par adopter le schéma le plus simple (3) : **le score "CHADS2"** pour "Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (doubled)". (57-3)

a) Score CHADS2 :

C'est un score qui permet d'évaluer le risque d'AVC et de décider d'un type de traitement antithrombotique (TAT). Le score peut aller de 0 à 6 et correspond à un risque d'AVC par an en l'absence de TAT. Il est basé sur la présence ou non de facteurs de risque cliniques et non échographiques d'AVC. Un CHADS2 de 0 correspond à un risque **faible** et le patient ne nécessite pas de traitement par AVK. On lui propose juste l'aspirine à une dose entre 75 et 325 mg/jour. Pour un CHADS de 2 ou plus, les AVK sont indiqués s'il n'y a pas de contre-indications liées au risque hémorragique. La dose d'AVK est ajustée pour atteindre un INR cible entre 2 et 3. Pour un CHADS de 1, les deux options se discutent : aspirine ou AVK. (57) Un score de 1 ou 2 correspond à un risque **modéré**, un score de plus de 2 correspond à un risque **élevé**. (3)

Rappelons que le risque embolique est de 5% par an en cas de FA mais varie de 1 à 17% selon le terrain (17% en cas de rétrécissement mitral). Le choix de la molécule utilisée pour le TAT est indépendant du type de FA et du score CHADS2. Il ne se décide qu'aux vues des facteurs de risque (FDR) thromboemboliques. (57)

Lettre	Signification et point attribué	Risque relatif
C	FEVG < 35% et/ou insuffisance cardiaque = 1 point	1,8
H	HTA = 1 point	1,6 ou 2,2 si PAS < 160 mmHg
A	Age > 75 ans = 1 point	1,4 par décennie
D	Diabète = 1 point	1,7 (sans pouvoir intégrer l'ancienneté ni le bon équilibre ou non du diabète)
S	Antécédents d'AVC ou AIT ou embolie = 2 points	2,5

(57)

Dans le tableau suivant : le traitement recommandé, le risque d'AVC par an, le nombre d'évènements emboliques par an sous warfarine, et le nombre de patients à traiter pour éviter un accident par an, selon le score CHADS2 :

Score CHADS2	TAT recommandé	nombre d'évènements emboliques par an sous warfarine	Risque d'AVC/an en l'absence de TAT	nombre de patient à traiter pour éviter un accident par an
0	Aspirine 75-325 mg	0.25%	1,9%	417
1	Aspirine 75-325 mg Ou AVK (INR entre 2 et 3)	0,72%	2,8%	125
2	AVK (INR entre 2 et 3)	1,27%	4%	81
3	AVK (INR entre 2 et 3)	2,2%	5,9%	33
4	AVK (INR entre 2 et 3)	2,35%	8,5%	27
5	AVK (INR entre 2 et 3)	4,60%	12,5%	inconnu
6	AVK (INR entre 2 et 3)	4,60%	18,2%	inconnu

(57)

Mais ce score CHADS2 a ses limites : L'HTA, qu'elle soit équilibrée par une monothérapie et sans retentissement cardiaque, ou déséquilibrée avec des retentissements cardiaques et une trithérapie, est toujours créditée d'un point. Pareil pour le diabète : qu'il soit ancien avec micro-angiopathie ou récent et équilibré, un point lui est toujours attribué. De même que toutes les tranches d'âge après 75 ans sont créditées d'un point, alors que le risque d'AVC augmente de 40% par décennie chez les personnes en FA. De plus certains facteurs de risques ne sont pas intégrés : sexe féminin, 65-74 ans, hyperthyroïdie. (57) Et surtout, les données échographiques sont totalement ignorées. Ainsi cela signifie que le score CHADS2 n'inclut pas assez de facteurs de risque d'AVC, et que d'autres "modificateurs du risque d'AVC" doivent être intégrés pour une évaluation plus complète de ce risque, et du traitement qui en découle. (3)

Pour toutes ces raisons il a été tenté de minimiser l'utilisation de cette stratification en risque «faible», «modéré» et «élevé». En effet différentes analyses ont montré que même les patients à risque modéré selon CHADS2, tirent plus de bénéfices d'un traitement par ACO qu'un traitement par AAP, avec un moins grand nombre d'accidents hémorragiques

majeurs sous ACO. Sans compter que les AAP ne présentent pas moins d'effets indésirables. (3)

Finalement aujourd'hui le CHADS2 peut encore être utilisé comme un moyen simple d'évaluer le risque d'AVC. Il est particulièrement adapté aux médecins urgentistes et aux non-spécialistes qui l'utilisent de la façon suivante : Chez les patients avec un score CHADS2 de 2 ou plus, les ACO sont recommandés, sauf contre-indication. (3)

b) Le score CHA2DS2-VASc :

Chez les patients avec un score CHADS2 de 0 ou 1, chez lesquels une évaluation plus détaillée du risque embolique est préférable, une approche plus complète des facteurs de risque s'imposait. (3) Tout le problème du score CHADS2 réside dans le fait qu'un patient avec un score de 0 peut très bien ne pas être réellement à "faible" risque d'AVC. La plupart ont même un risque d'AVC supérieur à 1,5% par an. (35) Ainsi, pour pallier aux limites du score CHADS2, on a défini des facteurs de risque "majeurs" : les antécédents d'AVC ou d'AIT ou de thromboembolie, un âge de 75 ans ou plus. La présence de certains types de valvulopathie cardiaque (sténose mitrale ou prothèses valvulaires cardiaques) fait d'eux des patients atteints de FA "valvulaires", et les fait également passer dans la catégorie des personnes à haut risque thromboembolique chez qui l'anticoagulation est indispensable (sauf contre-indication majeure). (3) Il n'y pas à hésiter avec les AAP, et l'objectif est alors un INR cible autour de 3 : entre 2,5 et 3,5. (4)

Des facteurs de risque "non-majeurs mais cliniquement pertinents" ("clinically relevant non-major") ont aussi été définis : ce sont l'insuffisance cardiaque (avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\leq 40\%$. Ceci a été arbitrairement défini), l'hypertension, ou le diabète. Mais c'est aussi le sexe féminin, un âge entre 65 et 74 ans, et la maladie vasculaire (spécifiquement, l'infarctus du myocarde, la plaque aortique athéromateuse et des atteintes artérielles périphériques). (3)

A noter que tous ces facteurs de risque sont cumulatifs. Ainsi, la présence simultanée de deux ou plusieurs facteurs "non majeurs mais cliniquement pertinents" peut justifier une anticoagulation car le risque d'AVC est suffisamment élevé. (3)

Cette nouvelle approche de stratification du risque d'AVC dans la FA "non-valvulaire" a donné le score CHA2DS2-VASc (pour "congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65-74, and sex category (female)"). Et depuis février 2014, c'est elle que la société européenne de cardiologie recommande aujourd'hui pour déterminer le risque et le TAT adapté. (35)

Pour autant il faut toujours garder à l'esprit que ce risque est un continuum, et que cette stratification du risque n'a qu'une faible valeur prédictive vis-à-vis de la survenue d'AVC. (35)

Ce score est aussi basé sur un système de points selon les facteurs de risque, et permet de quantifier le risque thromboembolique artériel chez les patients avec FA non

valvulaire. Là aussi il ne s'applique pas à la FA valvulaire. Ce score est mieux corrélé au risque de survenue d'un AVC (voir tableau suivant) (57-58)

Risque d'AVC (en % par an) en fonction du score CHA2DS2-VASc :

Score 0 = 0%	Score 5 = 6,7%
Score 1 = 1,3%	Score 6 = 9,8%
Score 2 = 2,2%	Score 7 = 9,6%
Score 3 = 3,2%	Score 8 = 6,7%
Score 4 = 4%	Score 9 = 15,2%

(57)

Les modifications par rapport au CHADS2, et les scores attribués aux différents facteurs de risque sont présentés dans le tableau suivant. Notons que ce nouveau score ne tient pas compte des insuffisants rénaux. L'insuffisance rénale sévère constitue pourtant un risque important d'AVC. De plus elle augmente la mortalité, les syndromes coronaires, et les saignements majeurs. Les insuffisants rénaux n'ont pas été assez étudiés, et n'ont pas été intégrés dans les études cliniques. L'évaluation du risque est complexe chez ces patients. D'autant plus que la fonction rénale n'est pas forcément constante, en particulier chez la personne très âgée avec de multiples comorbidités et polymédicamentée. (35)

Lettres	item	Score
C	Dysfonction VG ou IG	1
H	HTA	1
A2	Age > à 75 ans	2
D	Diabète	1
S2	AVC/AIT/embolie	2
V	Maladie vasculaire	1
A	Age 65-74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

(57) Le score maximum est de 9. L'intérêt de ce nouveau score est d'affiner la décision en cas de score CHADS inférieur à 2. (57)

Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ^a
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.

(3)

- TAT selon le score CHA2DS2-VASc : la préférence est de ne rien donner.
- score 1 : le choix est entre anticoagulation (OAC = oral anticoagulant) ou aspirine, mais la préférence est pour l'anticoagulation.
- Score 2 ou plus : Anticoagulation. (57)

En pratique, en dehors du patient de moins de 65 ans sans aucun FDR chez qui on ne donne rien, l'anticoagulation doit être discutée chez tous les autres, selon une balance bénéfique/risque. Cette balance peut être établie à l'aide des scores cliniques de risque hémorragiques. (57)

c) Les scores cliniques de risque hémorragique :

Avant de déterminer le TAT, il faut pondérer la décision thérapeutique par l'évaluation du risque de saignements majeurs, en particulier les hémorragies intracrâniennes qui sont les plus redoutées, puisqu'elles sont associées à un taux très important de décès et de handicap. (35)

Le risque de saignement intracrânien augmente significativement pour des valeurs d'INR supérieures à 3,5-4, mais il n'augmente pas pour des valeurs entre 2 et 3. Le risque de saignement majeur est le même sous AVK ou sous aspirine, en particulier chez les personnes âgées. (58) Ces scores sont moins bien validés que le score CHA2DS2. Grâce à eux, on peut évaluer les risques modifiables d'hémorragie et les réduire. Les scores disponibles et validés dans la FA sont : HEMORR2HAGES, HAS-BLED, et ATRIA.

Un score de risque hémorragique a été mis au point. Il est aujourd'hui le plus utilisé : **le score HAS-BLED**. (Pour "hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years old), drugs/alcohol concomitantly") Le risque hémorragique est considéré comme élevé en cas de score ≥ 3 . (58)

Score HAS-BLED		
Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatininémie > 200 µmol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
L	INR instable (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool 1 point par item	1 ou 2

(58)

Un score de 3 ou plus signe un risque "élevé" de saignement, et une certaine prudence et un examen régulier du patient sont nécessaires après l'initiation du traitement antithrombotique, que ce soit avec les AVK ou l'aspirine.

Le **score HAEMORR2HAGE** (pour Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older (age ≥75 years), Reduced platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension (uncontrolled), Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, and Stroke) peut être préféré chez les personnes très âgées. Il s'obtient en ajoutant 1 point pour chaque FDR de saignement : insuffisance hépatique ou rénale, intoxication alcoolique, néoplasie, âge > 75 ans, thrombopénie, antécédent hémorragique, HTA non contrôlée, anémie, risque de chute, AVC. (58)

Correspondance entre ce score et le risque hémorragique :

Score HAEMORRHAGE	Taux d'hémorragies par 100 patients-année sous warfarine
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
5	12,3

(58)

Le score ATRIA :

Signe clinique	points
anémie	3
Age ≥ 75 ans	2
Insuffisance rénale sévère	3
Antécédent hémorragique	1
Hypertension artérielle	1

(Anémie = hémoglobine < 130 g/L chez l'homme, < 120 g/L chez la femme, Insuffisance rénale sévère = clairance de la créatinine < 30 mL/min ou dialyse)

Ce score permet d'obtenir 3 catégories de risque hémorragique :

Score	taux de saignements
score 0-3 : bas risque	< 1% d'hémorragies par an
score 4 : risque modéré	2.6% par an
score 5-10 : haut risque	> 5% par an

Les sociétés européenne et canadienne de cardiologie recommandent l'utilisation de HAS-BLED plutôt que les autres car il met en valeur les FDR sur lesquels il est facile d'agir pour réduire le risque global de saignements. De plus il est bien corrélé au risque d'hémorragie intracrânienne. Ces dernières années, dans des analyses du bénéfice clinique net (en pesant le risque de thrombus versus le risque de saignement) on s'est aperçu que les personnes avec un HAS-BLED élevé avaient un bénéfice clinique net plus important sous warfarine, dans la mesure où cela réduit de façon importante le risque d'AVC ischémique, mais n'augmente que légèrement le risque de saignement par rapport à la situation initiale. D'autres études rapportent des observations similaires où les patients ont toujours intérêt à être sous warfarine en termes de bénéfice clinique net, sauf ceux avec un score CHADS2VASc2 = 0 et un risque modéré de saignement. (35)

4) Choix du TAT :

AVK vs control :

Cinq grandes études randomisées publiées entre 1989 et 1992 ont évalué l'efficacité des AVK (contre des groupes de contrôle sans traitement) dans la prévention primaire des accidents thromboemboliques chez les patients atteints de FA non valvulaire. Une sixième étude portait sur la prévention secondaire des thromboembolies chez des patients qui avaient survécu à un AVC ou un accident ischémique transitoire non invalidant.

Une méta-analyse montre une réduction de 64% du risque relatif par l'utilisation des AVK ce qui est hautement significatif. Cela correspond à une réduction annuelle du risque absolu de 2,7%, pour l'ensemble des accidents thromboemboliques. Lorsque l'on regarde uniquement les AVC ischémiques, les AVK permettent une réduction de 67% du risque relatif. Cette réduction du risque relatif est similaire que ce soit pour la prévention primaire ou la secondaire. Elle l'est aussi que ce soit pour les thromboembolies invalidantes ou non invalidantes.

De par ces résultats, le traitement AVK doit être envisagé chez les patients atteints de FA avec 1 ou plusieurs facteurs de risque d'AVC. (Sauf si contre-indications) Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque, et une appréciation des capacités du patient à suivre le traitement et de ses préférences doivent être menées. (3)

AAP vs contrôle :

Huit études randomisées, comportant au total 4876 patients ont tenté de mettre en évidence l'intérêt prophylactique des AAP par rapport à l'absence de traitement dans les accidents thromboemboliques liés à la FA. Sept de ces études comparent l'aspirine utilisée seule contre placebo. Ce traitement par aspirine seule montre une réduction non-significative de ces accidents de 19%, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 0,8% par an en prévention primaire, et de 2,5% par an en prévention secondaire. La méta-analyse de toutes les études comparant les AAP à un placebo montre une réduction des thromboembolies de 22%.

Dans ces différentes études, alors que les doses utilisées d'aspirine étaient très hétérogènes, allant de 50 à 1300 mg par jour, les résultats eux, n'étaient pas significativement hétérogènes. L'augmentation de la dose n'est pas corrélée à la réduction du risque d'accidents thromboemboliques.

Les meilleurs résultats de l'aspirine contre placebo sont apparus dans l'étude SPAF-I, avec une réduction de 42% du risque relatif à la dose de 325 mg. Cette étude a aussi montré des résultats hétérogènes selon les groupes de patients étudiés, montrant que l'aspirine avait un moindre effet bénéfique chez les personnes de plus de 75 ans, et ne prévenait pas les AVC sévères ou récurrents. De plus cette étude a été arrêtée prématurément, et les résultats s'en trouvent surévalués. A noter aussi qu'à la dose de 75 mg/jour, la quasi-totalité des plaquettes est inhibée, et qu'une faible dose (moins de 100mg/jour) est plus sûre qu'une dose supérieure à 300 mg/jour, puisque cela est associé à un risque significativement supérieur de saignement.

Dans la méta-analyse, la réduction du risque thromboembolique par l'aspirine est tout à fait similaire à celle observée lorsque l'aspirine est administrée aux patients non pas atteints de FA, mais ayant des maladies vasculaires (athéromes). Etant donné que ces maladies vasculaires sont souvent concomitantes de la FA, le modeste bénéfice apporté par l'aspirine dans la FA est peut être lié à ses effets sur les maladies vasculaires. D'ailleurs, des études de cohorte assez récentes montrent une réduction significative des événements cardiovasculaires en prévention primaire chez des patients qui ne sont pas en FA.

Dans une étude au Japon portant sur les AVC, des patients avec un FA isolée ont été réparti en un groupe chez qui l'on administrait 150 à 200 mg/jour, et un autre groupe sans traitement. Les premiers résultats ont montré une augmentation non-significative des accidents hémorragiques dans le groupe de l'aspirine, et même une prévention des accidents emboliques un peu moins bonne. (3)

AVK vs AAP :

Neuf études ont été menées, en faisant une comparaison directe entre les AVK et les AAP. Elles ont toutes montré que les AVK sont significativement supérieurs aux AAP, avec une réduction du risque relatif d'événements thromboemboliques de 39%.

L'étude BAFTA (pour "Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged") a montré que les AVK (INR cible 2-3) étaient supérieurs à l'aspirine administrée à 75 mg/jour, en réduisant de 52% les AVC fatal ou invalidant (ischémique ou hémorragique), les hémorragies intracrâniennes, ou les graves embolies artérielles, par rapport aux AAP. Tout cela sans différence en termes de risque hémorragique majeur entre la warfarine et de l'aspirine. L'étude WASPO (pour "Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians") montre que les effets indésirables (incluant les saignements graves) sont significativement plus fréquents avec l'aspirine (33%) qu'avec la warfarine (6%). Dans les études antérieures à BAFTA, le risque d'hémorragie intracrânienne était doublé avec la warfarine par rapport à l'aspirine, même si l'augmentation du risque absolu était faible (0,2%). (3)

Autres traitements :

L'étude ACTIVE (pour "Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events") comporte deux branches (3): "Active-W" qui a comparé l'association clopidogrel+aspirine à la warfarine, et "Active-A" qui a comparé l'association à l'aspirine seule, chez des personnes avec un score CHADS2 supérieur ou égal à 1, et chez qui un traitement par AVK était impossible. (57)

Dans la branche étudiant la warfarine, l'AVK s'est montré supérieur dans la prévention des accidents emboliques. Elle a montré la nette infériorité de l'association des deux antiagrégants et a d'ailleurs du être arrêtée. Une petite majoration des hémorragies mineures a également été constatée (57) mais il n'y a pas eu de différence significative en termes d'événement hémorragique en général. (3)

Active-A a quant à elle montré que les accidents emboliques majeurs sont moindres chez les patients prenant l'association clopidogrel + aspirine par rapport à ceux prenant l'aspirine seule (réduction du risque relatif de 28%). (3) Elle a montré que l'association améliorait la prévention des AVC de 11% sur 3,6 ans, mais au prix d'un risque d'hémorragie majeure significativement plus élevé (57) A noter que 50% des patients sont entrés dans ce protocole sur la seule estimation des médecins à ne pas pouvoir prendre des AVK. 23% y sont donc entrés alors qu'ils présentaient des facteurs de risque hémorragiques. Ainsi l'association clopidogrel+aspirine peut être une alternative intéressante, sauf chez les patients à haut risque hémorragique. (3)

Les autres traitements comme l'indobufène et le triflusal ont été testé dans le cadre de la FA. Mais d'autres données sont nécessaires pour être sûr de leur efficacité. (3)

L'association d'un AVK (avec un INR entre 2 et 3) et d'un AAP a également été étudié, mais cela n'a montré aucun bénéfice sur les accidents ischémiques, ni sur les événements vasculaires. Par contre cette association augmente de manière significative le risque hémorragique. Ainsi, pour les patients ayant un risque d'accident ischémique important malgré un INR ajusté entre 2 et 3, plutôt que d'ajouter un AAP, on peut tenter d'augmenter le niveau d'anticoagulation en visant un INR entre 3 et 3,5, sachant que le risque de saignement majeur n'est réellement présent qu'à partir d'un INR de 3,5. (3)

Deux remarques :

- Il importe aussi de discuter du traitement antithrombotique avec le patient afin de s'assurer de la possibilité de bonne observance du traitement, et de lui demander son aval.

- A la découverte d'une FA nécessitant des AVK, le praticien doit-il placer sous héparine le temps que l'INR atteigne sa valeur cible ? A ce sujet rien n'est recommandé. Toutefois cela expose à un risque hémorragique majoré, d'autant plus qu'à ce moment, l'INR est instable en raison des interférences entre l'AVK et le traitement antiarythmique (TAA) mis en place. On pourrait justifier cette couverture par héparines uniquement chez les patients à haut risque embolique. (57)

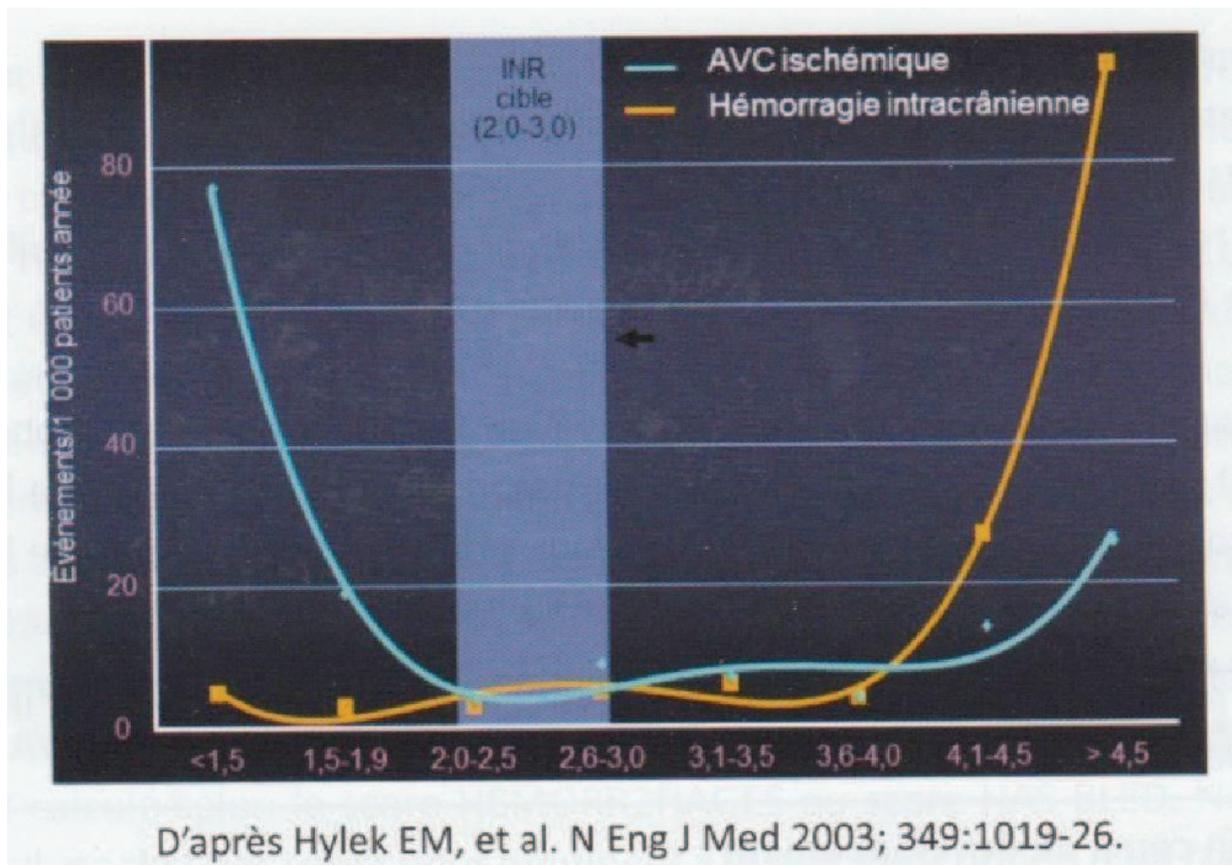
5) L'INR cible :

L'INR est dérivé à partir du rapport entre le temps de prothrombine du patient et celui d'un sérum de contrôle normalisé issu d'un pouls de patients. Selon la balance bénéfice-risque entre le risque d'embolie et le risque hémorragique, l'INR optimal est compris entre 2 et 3 dans la FA non valvulaire. Un des problèmes des AVK est la grande variabilité inter- et intra-individuelle de l'INR. Les patients restent dans la zone cible 60 à 65% du temps en moyenne, mais des études montrent qu'en pratique ce peut être moins de 50% du temps, sachant que le bénéfice apporté par les AVK est nul si l'on reste moins de 60% du temps en dehors de la zone cible. (3)

Un INR cible entre 1.5 et 2 a été proposé pour les personnes plus âgées. Mais des études de cohorte laissent à penser que le risque embolique est alors deux fois plus élevé. Un INR en dessous de 2 n'est donc pas recommandé. (3)

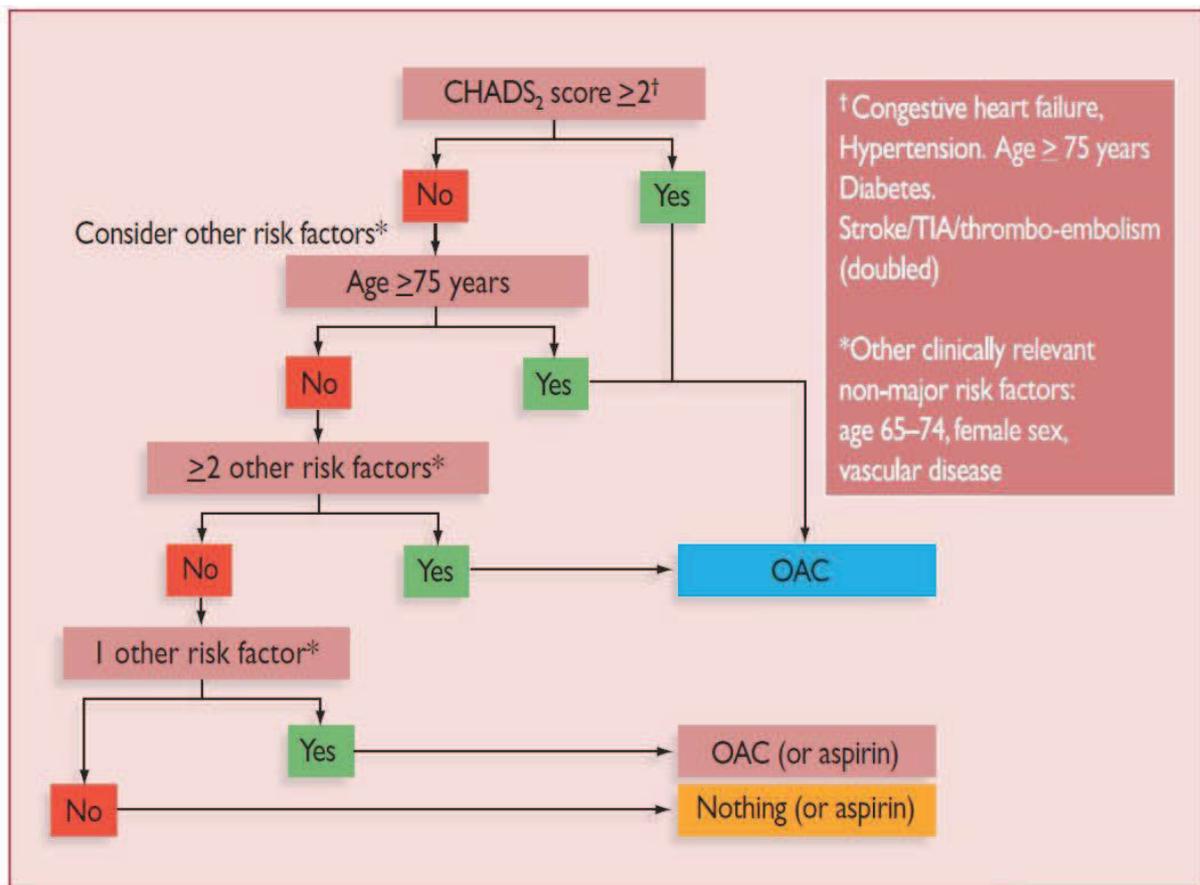
Le maintien d'un INR sûr, et efficace peut être influencé par une composante génétique, en particulier le gène du cytochrome P450 2C9 (dont la warfarine est substrat) et le gène VKORC1 (pour vitamin K epoxide reductase complex 1). Selon les génotypes de ces 2 gènes la dose de warfarine efficace peut varier. Les différents génotypes du CYP2C9 sont liés à un risque plus ou moins important de saignement. Le génotypage de ces gènes n'est pas systématique mais peut s'avérer bien utile lorsque le risque hémorragique est important. (3)

Comme le montre ce graphique, de part et d'autre de cette zone cible thérapeutique, il existe un sur-risque hémorragique et ischémique exponentiel. (57)



Nombre d'accidents sur 1000 patients/année en fonction de l'INR

6) Organigramme clinique pour l'utilisation des ACO dans la prévention des événements emboliques dans le cadre de la FA :



(3)

Congestive heart failure = insuffisance cardiaque congestive, OAC = ACO anticoagulants oraux, vascular disease = maladie vasculaire.

7) Quelques situations particulières :

- En cas de chirurgie ou d'acte invasif : La plupart des interventions nécessite un INR de moins de 1,5, voire une normalisation de l'INR à 1. Le risque de saignement important doit être évalué par rapport au risque embolique pour chaque acte. Généralement il est préférable d'arrêter les AVK pendant une semaine. En réalité il est recommandé de l'arrêter suffisamment tôt pour laisser s'écouler approximativement 5 demi-vies de l'AVK utilisé. Par exemple la warfarine a une demi-vie de 36h, il faut l'arrêter 6-7 jours avant l'intervention. (3)

L'arrêt de l'AVK se déroule sans substitution par des héparines sauf chez le porteur de prothèse mécanique, sur un RM, ou s'il y a des antécédents emboliques. En effet l'association AVK/héparines induit un risque hémorragique supérieur au risque embolique sur une semaine.

Si la chirurgie exige un arrêt des AVK de plus d'une semaine une héparine (fractionnée ou HBPM) doit être prescrite. La posologie de l'héparine et la durée du relais doivent être discutées au cas par cas, en fonction du risque thrombotique et hémorragique propre au patient. (4)

Un soin dentaire ne justifie pas l'arrêt de l'AVK. (57) L'AVK est repris à sa dose usuelle le soir du jour de l'intervention ou le lendemain matin. Il n'y a pas de dose de charge à la reprise de l'anticoagulant. (4-57)

- En cas d'accident embolique malgré les AVK, plutôt que d'associer l'aspirine, il vaut mieux cibler un INR entre 3 et 3,5. (57)

- En cas de pontage, le Kardégic 75mg peut être associé aux AVK. Aujourd'hui on préconise plutôt les AVK seuls. (57)

- En cas de maladie vasculaire stabilisée : de nombreux patient en FA ont une maladie vasculaire (carotide, coronaires, artères périphériques), et sont sous anticoagulants. En pratique on associe un AAP (en général l'aspirine) pour son efficacité sur les affections vasculaires. Par contre cela augmente substantiellement le risque d'événements hémorragique. (3)

- En cas de syndrome coronarien aigu (SCA) ou d'angioplastie coronaire associée à la FA :

Il existe deux types de stent : nu ou pharmaco-actif. Les stents actifs sont recouverts d'une substance antiproliférative qui diminue le risque de sténose mais retarde aussi l'endothélialisation coronaire. Après la pose des stents une thrombose peut se produire provoquant infarctus et décès tant que le vaisseau n'est pas endothélialisé. Pour cette raison une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel est instaurée tant que le stent n'est pas recouvert d'endothélium vasculaire. Au bout de quatre à six semaines l'endothélialisation est complète pour les stents nus. C'est pourquoi après la pose de ce type de stent, la SEC recommande l'utilisation de l'association clopidogrel + aspirine pendant 4 semaines. En revanche, l'endothélialisation est retardée pour les stents actifs et la SEC recommande de poursuivre la bithérapie AAP pendant 6 à 12 mois. (59)

On ne traite pas les suites de SCA ou d'angioplastie par un AVK, car cela augmente la mortalité globale par des effets indésirables majeurs au niveau cardiaque.

Une triple association AVK + aspirine + clopidogrel est utilisée dans la FA. Le problème est qu'elle provoque des saignements majeurs à hauteur de 2,6 à 4,6% à 30 jours. Ils augmentent à 7,4 à 10,3% à 12 mois. Toutefois cette trithérapie a une balance bénéfique/risque acceptable du moment qu'elle est courte (4 semaines), et que le patient présente un faible risque hémorragique. (3) On se référera par exemple au score HAS-BLED pour évaluer ce risque hémorragique.

Chez les patient ayant une maladie vasculaire stabilisée (c'est-à-dire pas de SCA ou d'angioplastie coronarienne au cours de la dernière année), les AVK sont utilisés seuls. (3)

Il faut donc, chez un patient en FA (= patient sous AVK), privilégier les stents nus pour réduire un maximum la période de la triple association (Aspirine + clopidogrel + AVK). Mais il peut arriver que la FA apparaisse chez un patient à qui l'on vient de placer un stent actif. Dans ce cas la triple association s'impose. (Sauf en cas de risque hémorragique élevé) (57)

Stent nu : Aspirine + clopidogrel + AVK pendant un mois, puis AVK + Aspirine. (57)

Stent actif "-olimus" qui est un stent comportant dans sa matrice un agent immunosuppresseur et antimitotique (le sirolimus, l'évérolimus, ou le tacrolimus) qui permet de diminuer significativement la resténose du stent : Aspirine + clopidogrel + AVK pendant 3 mois minimum. (57)

Stent actif Taxus qui comporte une substance immunosuppressive et antiproliférative (le paclitaxel), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intrastent (60) : Aspirine + clopidogrel + AVK pendant 6 mois minimum. La durée de la triple association étant longue, on peut dans ce cas proposer les nouveaux stents biodégradables comme alternative, car ils permettent de limiter le clopidogrel à un mois. (57)

Syndrome coronarien aigu récent : Aspirine + clopidogrel + AVK pendant 12 mois. Toutefois cette longue durée de traitement est aujourd'hui discutée. (57)

Après la période de trithérapie, les recommandations de l'ESC 2010 sont de poursuivre l'association AVK + Aspirine jusqu'au premier anniversaire de la pose du stent, puis de ne garder que les AVK. (57)

Le tableau suivant résume les stratégies antithrombotiques chez les personnes en FA ayant eu un SCA et nécessitant la pose d'un stent, selon les niveaux de risque thromboemboliques.

Risque hémorragique	Contexte clinique du patient	Stent implanté	Anticoagulation
Risque faible ou modéré (score HAS-BLED entre 0 et 2)	Angioplastie programmée	Stent nu	<p>1 mois: trithérapie : AVK (INR 2,0-2,5) + aspirine ≤ 100 mg / jour + clopidogrel 75 mg / jour</p> <p>Jusqu'à 12 mois: association AVK (INR 2,0-2,5) + clopidogrel 75 mg / jour (ou de l'aspirine 100 mg / jour)</p> <p>A vie : AVK (INR 2,0-3,0) seul</p>
	Angioplastie programmée	Stent actif	<p>3 mois (pour le groupe -olimus) à 6 mois (paclitaxel) : trithérapie des AVK (INR 2.0-2.5) + aspirine ≤ 100 mg / jour + clopidogrel 75 mg / jour</p> <p>Jusqu'à 12 mois: association des AVK (INR 2,0-2,5) + clopidogrel 75 mg / jour (ou de l'aspirine 100 mg / jour)</p> <p>A vie : AVK (INR 2,0-3,0) seul</p>
	SCA	Stent nu/stent actif	<p>6 mois: trithérapie : AVK (INR 2,0-2,5) + aspirine ≤ 100 mg / jour + clopidogrel 75 mg / jour</p> <p>Jusqu'à 12 mois: association des AVK (INR 2,0-2,5) + clopidogrel 75 mg / jour (ou de l'aspirine 100 mg / jour)</p> <p>A vie : AVK (INR 2,0-3,0) seul</p>
Risque élevé (score HAS-BLED ≥ 3)	Angioplastie programmée	Stent nu	<p>2 à 4 semaines : trithérapie : AVK (INR 2,0-2,5) + aspirine ≤ 100 mg / jour + clopidogrel 75 mg / jour</p> <p>A vie : AVK (INR 2,0-3,0) seul</p>
	SCA	Stent nu	<p>4 semaines : trithérapie : AVK (INR 2,0-2,5) + aspirine ≤ 100 mg / jour + clopidogrel 75 mg / jour</p> <p>Jusqu'à 12 mois: association des AVK (INR 2,0-2,5) + clopidogrel 75 mg / jour (ou de l'aspirine 100 mg / jour)</p> <p>A vie : AVK (INR 2,0-3,0) seul</p>

(3)

- En cas de "lambeau de FA" : Cela correspond à un épisode de FA de plus de 10 secondes et de moins de 30 secondes. Au delà de 30 secondes on peut parler de FA paroxystique et en dessous de 10 secondes de "salves" de FA. Cette classification a été définie de façon arbitraire par les sociétés savantes et certains auteurs. Aucun TAT n'est indiqué car le risque embolique n'est pas présent. L'étude TREND en est arrivé à la conclusion qu'en dessous de 5h30 de FA sur 24 heures, le risque embolique est très faible. Mais cette question de la "charge minimale" de FA (nombre d'épisodes, durées des épisodes, et durée totale) qui doit faire prescrire un AVK est loin d'être tranchée. (57)

- En cas de FA non symptomatiques, certains praticiens ne proposent pas de TAT supposant que le simple fait de maintenir en rythme sinusal par un traitement antiarythmique soit de meilleur pronostic. De plus il évite le passage en FA persistante ou permanente selon le principe "la FA crée la FA"(57)

- En cas d'AVC : Il y a très peu de données concernant sa prise en charge. Ce qui est à craindre est une récurrence au cours des 2 semaines suivant l'AVC en raison de la poursuite du processus thromboembolique. Cependant, l'anticoagulation à la phase aiguë peut entraîner une hémorragie intracrânienne ou une transformation hémorragique de l'infarctus. Avant de commencer un TAT, il est préférable d'obtenir une imagerie cérébrale par scanner et/ou IRM, afin d'exclure toute hémorragie intracrânienne. En l'absence de signes hémorragiques, l'anticoagulation doit commencer le plus tôt possible. (3)

Rappel : en cas de FA permanente, paroxystique, ou persistante, il faut convenir du fait que le traitement anticoagulant doit être poursuivi indéfiniment. Il n'est finalement arrêté que lors de FA aiguës et après avoir respecté trois mois d'anticoagulation. (57)

8) Bon usage des AVK :

La prescription ne se conçoit que dans les indications validées, après évaluation individuelle des risques thrombotique et hémorragique, ainsi que des interactions possibles avec les pathologies et traitements associés. L'évaluation doit aussi tenir compte du contexte médicosocial, de l'âge et des fonctions cognitives du patient, en raison des contraintes liées au traitement. L'INR doit être réalisé au minimum une fois par mois (plus fréquemment en début de traitement et à chaque fois que l'on peut craindre sa modification). La réévaluation régulière du bénéfice/risque est indispensable tout au long du traitement par AVK.

La prise en charge d'un patient sous AVK nécessite une véritable coordination des soins. En particulier, le biologiste doit connaître l'indication afin de prévenir rapidement le médecin qui suit régulièrement le patient, et le patient en cas de résultats en dehors de la zone cible.

La prescription et la délivrance d'un traitement par AVK doivent être accompagnées d'éducation thérapeutique. Il faut notamment insister sur la nécessité de :

- Prendre le traitement tous les jours à la même heure ;
- Effectuer régulièrement une prise de sang pour mesurer l'INR ;
- Connaître les situations exposant à un déséquilibre du traitement et les signes évocateurs de surdosage. Un carnet d'information et de suivi doit être remis au patient.

a) Instauration d'un traitement par AVK :

La dose initiale doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre et dépend de la spécialité utilisée. Elle doit être adaptée en fonction des résultats biologiques. Si le traitement se fait en une seule prise quotidienne, celle-ci s'effectue de préférence le soir. Il ne faut jamais prendre de dose de charge, dangereuse. Chez le sujet âgé, défini comme une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, la dose initiale doit être réduite de moitié afin d'éviter le risque de surdosage.

En relais de l'héparine, les AVK sont généralement co-prescrits précocement, dès les 2 premiers jours de l'héparinothérapie et pendant au minimum 5 jours. Pendant toute la phase de recherche de l'INR cible, en raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine est maintenue à dose adaptée ; elle est arrêtée lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

Le premier contrôle doit s'effectuer après la 3^{ème} prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du 4^{ème} jour), pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie. Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, afin d'apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas, entre 3 à 6 jours après le 1^{er} contrôle).

b) Adaptation du traitement :

En début de traitement, des contrôles fréquents de l'INR doivent être réalisés jusqu'à ce que l'INR ait atteint la valeur cible souhaitée. L'ajustement de la posologie des AVK s'effectue par paliers, en contrôlant l'INR tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de sa valeur sur deux contrôles successifs :

- Si l'INR cible n'est pas atteint, la posologie d'AVK doit être ajustée. Le premier contrôle de l'INR doit être fait 3 jours après la modification de posologie et les contrôles suivants à nouveau réalisés tous les 2 à 4 jours, jusqu'à obtention de l'INR cible ;
- Quand l'INR cible est atteint et stabilisé, la posologie d'AVK doit être maintenue. Les contrôles de l'INR sont progressivement espacés en quelques semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois.

c) Surveiller le traitement :

La surveillance de routine repose sur le contrôle de l'INR, au moins une fois par mois.

d) En cas de surdosage (ou hémorragie non grave):

Les surdosages constituent une situation fréquente. Dans 15 à 30 % des cas, ils sont asymptomatiques. En cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, les mesures suivantes sont recommandées :

- ▶ En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2,5 (fenêtre 2 - 3)
 - INR < 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K.
 - $4 \leq \text{INR} < 6$: saut d'une prise, pas de vitamine K.
 - $6 \leq \text{INR} < 10$: arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
 - INR > 10 : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte).

- ▶ En cas de traitement par AVK avec INR cible à 3 (fenêtre 2,5 - 4,5)
 - INR < 6 : pas de saut de prise, pas de vitamine K.
 - $6 \leq \text{INR} < 10$: saut d'une prise. Un avis spécialisé (ex. : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
 - INR > 10 : un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé. La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie. Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supratherapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites. La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

e) En cas d'oubli de prise :

En cas d'omission, la dose oubliée peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Il devra signaler cet oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi.

f) Contre-indications :

- Acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (> 1 g/prise et/ou > 3 g/jour),
- Acide acétylsalicylique à doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg/prise et/ou, 3 g/jour), en cas
- D'antécédent d'ulcère gastroduodéal,
- AINS pyrazolés (phénylbutazone),
- Miconazole, utilisé par voie générale ou en gel buccal,
- Millepertuis.

g) Associations déconseillées :

- Les autres AINS ; si l'association s'avère indispensable, une surveillance clinique et biologique étroite doit être pratiquée.
- L'acide acétylsalicylique : à doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg/prise et/ou, 3 g/jour), en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal, à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg/jour), en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.
- le 5-fluorouracile, le tégafur ou la capecitabine.

h) La coprescription avec les antibiotiques :

Cela nécessite également un contrôle précoce de l'INR. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il est difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et le traitement antibiotique dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, dont l'utilisation impose de renforcer la surveillance de l'INR.

i) Problème particulier des anticancéreux :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (61)

B. Traitement du rythme et de la fréquence :

Nous avons vu que le TAT est le principal traitement dans la FA, mais d'autres stratégies existent : il s'agit du contrôle du rythme cardiaque (CRC) ou du contrôle de la fréquence cardiaque (CFC). Leurs modes d'application va dépendre du moment de la prise en charge (à la phase aigüe pour une FA récente ou une FA récidivante/sur une FA déjà connue pour une prise en charge à long terme), du terrain du patient, du type de FA, etc.

1) Conduite à tenir à la phase aigüe d'une FA :

Lorsqu'un patient se présente pour une récurrence symptomatique de FA ou une FA symptomatique récemment découverte, sa fréquence cardiaque inappropriée ou son rythme irrégulier est à l'origine de symptômes potentiellement handicapant, et de troubles hémodynamiques potentiellement sévères. (3) Evidemment le plus important à ce moment est d'anticoaguler, mais selon le contexte clinique le praticien peut tenter de mettre en place un traitement médicamenteux quotidien visant à rétablir la fréquence cardiaque. Il peut aussi proposer une cardioversion, ou proposer l'ablation de la FA. Encore d'autres méthodes sont dans l'arsenal thérapeutique du médecin et permettent un retour à la normale en cas d'échec.

a) Le contrôle aigu de la fréquence cardiaque, prise en charge initiale :

Les patients ont en général une fréquence ventriculaire élevée et il faut la ralentir. Pour cela on se base sur l'étude RACE II et l'objectif est de ramener la fréquence cardiaque (FC) à un rythme inférieur à 100 bpm au repos. Si le patient reste malgré tout symptomatique à cette fréquence, l'objectif peut être ramené à 80, voire 60 bpm. Chez les patients à fréquence rapide et hémodynamiquement stables on propose préférentiellement des β -bloquants, sinon un inhibiteur calcique tel que vérapamil ou diltiazem. Ce traitement se déroule en ambulatoire, mais peut selon la situation clinique du malade nécessiter une hospitalisation. (54)

Parfois on va associer un digitalique à ce traitement. Il permet de réduire le rythme au repos, mais il est peu efficace à l'effort. Alors qu'il doit être évité dans les FA paroxystiques (favorise la récurrence des accès), il peut être utilisé seul chez l'insuffisant cardiaque et l'impotent. (54)

Chez certains patients sélectionnés, chez lesquels la fonction ventriculaire gauche est sévèrement diminuée, on peut aussi utiliser l'amiodarone (3).

Chez les patients ayant une FA à faible fréquence ventriculaire (avec bradyarythmie symptomatique), de l'atropine (0,5 à 2mg en IV) peut être efficace pour rétablir une fréquence normale. Mais de nombreux patients nécessitent une cardioversion en urgence ou la mise en place d'un pacemaker. (3)

Tableau des recommandations concernant le CFC dans le cadre d'une prise en charge aigue :

Recommandations	Classe de recommandation et niveau d'évidence
En l'absence de phénomène de préexcitation, une administration intraveineuse (IV) de β -bloquants ou d'antagonistes calciques non dihydropyridiniques est recommandée pour ralentir la réponse ventriculaire à la FA. (vigilance particulière chez les hypotendus et insuffisants cardiaques)	I A
L'administration IV de digitaliques ou d'amiodarone est recommandée pour contrôler la fréquence chez le patient présentant une insuffisance cardiaque concomitante ou chez le patient hypotendu.	I B
En cas de syndrome de préexcitation, les médicaments recommandés sont les antiarythmiques de classe I ou l'amiodarone.	I C
En cas de syndrome de préexcitation, les β -bloquants, les antagonistes calciques non dihydropyridiniques, la digoxine et l'adénosine sont contre-indiqués	III C

(3)

b) La cardioversion :

1) Qu'est-ce que la cardioversion (CV) ?

C'est une stratégie de CRC utilisée à la phase aigue de la FA. Elle est destinée à retrouver le plus longtemps possible un rythme sinusal. Elle doit se faire, en anticipant le traitement post-cardioversion, en fonction de l'âge, et en fonction de l'histoire rythmologique et médicale du patient. Cette stratégie n'a jamais démontré de bénéfices en termes de réduction de la mortalité globale, comparée à une stratégie de CFC avec les antiarythmiques actuels. (62)

Il existe deux types de cardioversion : les cardioversions **électrique** et **pharmacologique**.

Il y a deux types de situations dans lesquelles la cardioversion peut être pratiquée :

- La situation d'urgence où le patient est hémodynamiquement instable, chez qui la FA est mal tolérée et chez qui il faut agir vite : c'est la **cardioversion rapide ou précoce**. Cependant celle-ci n'est envisagée qu'après un délai de 48 heures car plus de la moitié des TAC/FA sont auto-résolutives durant cette période. (54) Notons alors dès à présent

qu'une cardioversion rapide sera en général pratiquée sur une FA de plus de 48h, ou pour laquelle on a un doute sur son commencement. La cardioversion sur une FA de moins de 48h est plus exceptionnelle et relève d'un contexte hémodynamique mettant en péril la vie du patient.

- La situation d'un patient dont la FA est installée, assez bien supportée, mais chez qui le rythme sinusal n'est pas maintenu, la FA n'ayant pas cédé aux traitements précédents. On parle alors de **cardioversion programmée ou retardée**. Elle se déroule en dehors du contexte de l'urgence avec une consultation au préalable.

La cardioversion électrique est préférée en cas de cardioversion programmée, mais les deux méthodes sont préconisées en cas de cardioversion rapide.

2) Le risque thromboembolique lié à la cardioversion :

Il est reconnu que la CV augmente le risque thromboembolique. C'est pourquoi une anticoagulation est obligatoire pour toute personne devant subir une CV. (3) Les risques d'embolie ou de trouble du rythme sont identiques dans les deux techniques. En cas de CV, une anticoagulation correcte permet de réduire le risque embolique de 5% à moins de 1%. (54)

L'étude ACUTE a montré que deux protocoles d'anticoagulation étaient possibles selon la situation. Ils sont équivalents en efficacité et en sécurité : La manière classique dans le contexte d'une CV programmée, et la manière courte dans le contexte d'une CV rapide.

- **La manière classique** a été élaborée selon des études de cohorte observationnelles, et consiste à anticoaguler par AVK pendant au moins 3 semaines avant la CV (c'est le temps nécessaire à la dissolution d'un thrombus ou le temps nécessaire pour qu'il s'organise et adhère à la paroi du vaisseau) et continué 4 semaines après, en raison du risque embolique lié à la dysfonction atriale gauche et auriculaire gauche causée par l'intervention. (C'est donc le temps nécessaire à l'oreillette pour reprendre une activité mécanique normale et éviter la formation d'un thrombus).

Une échographie transoesophagienne (ETO) peut être proposée avant la cardioversion pour s'assurer de l'absence de thrombus, mais pas dans le cas où l'anticoagulation s'est bien passée, avec un INR n'ayant jamais été inférieur à 2.

Chez les patients présentant des risques d'infarctus, les AVK devront être continués à vie, indépendamment du fait que le rythme sinusal soit maintenu ou non. (54-3)

- **La manière courte** se déroule généralement dans un contexte de CV d'urgence avec une FA de moins de 48h, ou dans un contexte de CV rapide avec une FA de 48h ou plus.

→ Dans le cadre de l'urgence, la thromboprophylaxie peut être assurée par l'administration IV d'héparine non fractionnée (HNF), suivie d'une perfusion ou d'une injection sous-cutanée d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Là aussi les patients à risque d'infarctus doivent continuer les AVK à vie. Les AVK sont débutés après la cardioversion, et les HBPM et HNF doivent être continuées tant que l'INR n'est pas dans la zone cible entre 2 et 3. Aucun anticoagulant oral n'est requis en post CV

d'urgence pour les patients n'ayant pas de FDR thromboembolique. (3) Remarque : Dans certaines situations exceptionnelles, la CV peut être faite immédiatement, sans anticoagulation préalable. (54)

→ Dans le cadre d'une cardioversion rapide, (FA de plus de 48h avec instabilité hémodynamique) on procède de la même manière que précédemment. L'héparine est commencée au moins 48h avant la cardioversion, (en effet, un bon nombre de TAC/FA se résolvent spontanément durant cette période) un bolus d'héparine, suivi d'une perfusion continue d'héparine sont administrés de sorte que le TCA (temps de céphaline activée) soit entre 1,5 et 2 fois celui du témoin. Les AVK oraux sont débutés après. L'héparine est prolongée tant que l'INR cible n'est pas atteint. Par contre ici les AVK sont prolongés 4 semaines après l'intervention, ou à vie s'il y a des risques d'infarctus. (54-3)

Le délai de 3 semaines obligatoires d'AVK précédant la cardioversion peut être contraignant et retarder les soins. Une ETO doit normalement être proposée, avant la CV, afin d'éliminer la présence possible d'un thrombus intracardiaque, à moins que le patient ne soit pas éligible à cette échographie invasive. Si l'ETO montre qu'il n'y a pas de thrombus intra-atrial gauche ou auriculaire gauche, ce délai peut être raccourci, ce qui est intéressant lorsqu'une CV précoce est nécessaire, que les AVK sont peu recommandés. (Refus du patient de les prendre, un risque hémorragique important) Cet examen donne des informations très utiles aux décisions cliniques mais n'exclut pas non plus à 100% la présence d'un thrombus dans l'auricule.

- Si aucun thrombus n'est détecté à l'ETO, les HNF ou HBPM peuvent être commencées avant la CV, et sont continuées tant que l'INR cible n'est pas atteint par les AVK.

- Si un thrombus est détecté, le traitement AVK doit être de 3 semaines minimum, et une autre ETO est programmée. (3) Il faut attendre 2 mois avant de renouveler l'ETO et autoriser ensuite la CV (54) Si la résorption du caillot est confirmée, la CV est alors possible, et les ACO seront continués à vie après l'intervention. Si un caillot est toujours présent, on abandonne la CV pour une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque (surtout si les symptômes de la FA sont bien tolérés), car le risque thromboembolique lié à la CV est alors trop important. (3)

Voir l'arbre décisionnel en annexe 6

3) La cardioversion électrique

LA TECHNIQUE :

La cardioversion par choc électrique externe (CEE) est le plus souvent programmée. Elle est effectuée chez des patients à jeun, hémodynamiquement stables, et sans maladie cardiaque sous-jacente. C'est une méthode de rétablissement du rythme sinusal plus efficace et plus sûre que la CV médicamenteuse. Elle est beaucoup plus souvent utilisée en France. Elle nécessite néanmoins une courte anesthésie générale et au minimum une hospitalisation de quelques heures. (3-4-62)

Le taux d'échec est d'environ 25% avec des défibrillateurs conventionnels délivrant une onde "monophasique", mais des essais ont démontré que ce résultat est

significativement amélioré avec des appareils plus récents et délivrant une onde "biphasique". Ces derniers nécessitent une plus faible énergie. (3-54)

Un choc biphasique de 50, 100, 150, ou 200 joules est donc délivré selon le morphotype du patient. Il n'y a pas de consensus à ce sujet. En cas d'échec on utilise un choc d'énergie plus élevé, lors de la même séance, jusqu'à 200 joules biphasiques. (54) La réussite du CEE est confirmée par la présence de deux ondes P successives après la délivrance du choc. (3)

On commence par une charge plus forte chez la personne obèse ou en cas d'emphysème pulmonaire. Le CEE peut être préparé par la prescription d'un antiarythmique, ce qui diminue les récurrences précoces de FA après le choc, mais augmente le seuil de défibrillation. Le CEE expose davantage le patient aux risques proarythmiques de ces médicaments. La préparation du sujet se fait par l'amiodarone (principalement), le flécaïnide, la propafénone, ou le sotalol. (Pas la digoxine qui est délétère pour la cardioversion) Suite à l'intervention, une surveillance ECG de 3h et un monitoring hémodynamique doivent avoir lieu avant que le patient ne quitte l'hôpital. Dans les 15 jours suivant le CEE, le risque de rechute est de 25%. Un nouveau CEE est alors à programmer. (54)

LES COMPLICATIONS :

Les tissus brûlés peuvent donner lieu à des complications. Des arrêts sinusaux prolongés peuvent aussi se produire chez les patients présentant un dysfonctionnement du nœud sinusal, en particulier chez des personnes âgées ayant une maladie structurelle du cœur. De même qu'une tachycardie et une fibrillation ventriculaire peuvent survenir en présence d'hypokaliémie. Le patient peut devenir hypoxique ou hypercapnique à cause de l'anesthésie. Enfin l'hypotension et l'œdème pulmonaire sont possibles mais rares. (3)

LES RÉCIDIVES DE FA APRES LE CEE :

Les récurrences de FA après CEE peuvent être divisées en trois types :

- Les récurrences immédiates, qui se produisent dans les premières minutes après le CEE.
- Les récurrences précoces, qui se produisent durant les 5 premiers jours post-CEE.
- Les récurrences tardives, qui se produisent au delà des 5 jours. (3)

Les facteurs prédisposant à ces récurrences sont l'âge, la durée de la FA avant la CV, de précédentes récurrences, une augmentation de la taille de l'atrium gauche, une fonction atriale gauche détériorée, la présence d'un trouble coronarien ou d'une maladie valvulaire, un foyer ectopique atrial, une fréquence cardiaque élevée, et des variations de la conduction au sein de l'atrium. (3)

4) La cardioversion pharmacologique

LA TECHNIQUE

Elle est effectuée par un spécialiste. C'est un protocole utilisant un médicament pour retrouver le rythme sinusal. La CV pharmacologique est d'autant plus efficace qu'elle est commencée tôt. Le traitement pharmacologique doit généralement être initié à l'hôpital, pour surveiller la survenue d'effets proarythmiques ou de décompensation cardiaque. (4)

La CV médicamenteuse peut être proposée en alternative à la CV électrique pour le retour en rythme sinusal. (62) Le taux de réussite est inférieur par rapport au CEE, mais ça ne nécessite pas d'anesthésie, et cela peut faciliter le choix du traitement antiarythmique pour parer au mieux les récurrences de FA. (3) La CV médicamenteuse peut être tentée avec les antiarythmiques en IV ou per os. Le mieux étant qu'elle soit débutée dans les 7 jours suivant l'installation de la FA. En effet les antiarythmiques sont surtout efficaces sur des FA récentes de moins d'une semaine. Cependant, il faut garder à l'esprit que tous les antiarythmiques peuvent entraîner des effets proarythmiques (torsades de pointes, tachycardies ventriculaires polymorphes, fibrillation ventriculaire, troubles conductifs sévères, flutter) d'où la surveillance hospitalière. L'administration d'antiarythmiques IV doit être réalisée chez des patients monitorés en continu et dans un environnement permettant des manœuvres de réanimation avancées. Le monitoring se prolonge durant toute l'injection du produit et après la fin de l'injection pendant au moins 5 demi-vies du produit injecté. (62).

METHODE DE LA "PILULE DANS LA POCHE" :

Suite à la cardioversion, l'antiarythmique peut ensuite être pris en ville en cas de rechute. Le patient prendra alors un comprimé per os à la demande, dès que les symptômes se refont sentir. Cela correspond à la méthode "pill in the pocket", qui ne figure pas dans l'AMM des antiarythmiques, et qui n'a pas l'aval de nombreux experts pour des raisons évidentes de mauvais usage du médicament. (54) Ceci n'est réservé qu'à certains patients qui réunissent les conditions de sécurité nécessaires. (3) Cette technique, plus populaire en Italie et en Allemagne notamment que dans notre pays, consiste en une prise unique de propafénone (450 à 600 mg) ou de flécaïnide (200 à 300 mg) per os afin de réduire la FA. (62) les deux molécules ayant montré une efficacité similaire au cours d'une petite étude. Une étude de taille moyenne a aussi montré que 94% des épisodes de FA pouvaient être pris en charge par le patient lui-même, en toute sécurité, en dehors de l'hôpital, puisque sans caractères de gravité. (3) Cette approche peut être utilisée chez des patients sélectionnés, très symptomatiques et ayant des épisodes de FA peu fréquents (entre 1 par mois et 1 par an). Elle permet de réduire de manière significative les hospitalisations et les consultations aux urgences. Avant de décider cette approche, il faut évaluer les indications et contre-indications, en tester l'efficacité et la sécurité en milieu hospitalier et éduquer les patients à ne prendre ces produits qu'en présence de symptômes liés à la FA. (62)

LES MOLECULES UTILISEES POUR LA CV:

Le flécaïnide en IV est donné pour les patients atteints de FA récente (de moins de 48h) et particulièrement dans les FA de moins de 24h. Elle permet de rétablir le rythme sinusal à hauteur de 67 à 92% à 6 h. (3) La dose habituelle est de 2 mg/kg en IV, pendant plus de 10 min. La majorité des patients retrouve un rythme sinusal dans la première heure suivant l'injection. Mais cette molécule est rarement efficace dans le cadre d'une FA persistante. L'administration orale de flécaïnide peut être efficace pour des FA d'apparition récente là aussi. Les doses recommandées sont alors de 200 à 400 mg. (3)

La propafénone : Plusieurs études randomisées contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité de la propafénone dans la CV d'une FA d'apparition récente. Quelques heures après l'administration (entre 30min à 2h en IV, et entre 2 et 6h par voie orale), 41 à 91% des patients sous propafénone retrouvent le rythme sinusal. Comparativement à cela, seuls 10 à 29% des patients sous placebo retrouvaient le rythme sinusal. La dose utilisée est de 2 mg/kg sur 10 à 20 min en IV, et de 450 à 600 mg per os. La propafénone doit être utilisée sous surveillance ECG continue, et n'a également qu'une efficacité limitée dans la FA persistante. En outre, en raison de sa petite propriété β -bloquante, la propafénone doit être évitée dans les BPCO sévères. (3-62)

Remarque : Le flécaïnide tout comme la propafénone devrait être évités chez les patients ayant une maladie cardiaque sous-jacente impliquant une fonction ventriculaire gauche anormale ou une ischémie. Ils sont d'autant plus efficaces que l'arythmie est récente (3-62)

L'amiodarone : L'amiodarone quant à elle peut être utilisée en IV dans des contextes hémodynamiques plus instables, et chez des patients ayant une cardiopathie sous-jacente. Son utilisation se fait en pratique en Unité de Soins Intensifs de Cardiologie ou en réanimation sous surveillance électrocardiographique et hémodynamique stricte.

La CV par amiodarone se produit quelques heures plus tard par rapport au flécaïnide ou la propafénone. Selon la plupart des études randomisées, (pas toutes) le retour en rythme sinusal est approximativement de 40 à 60% à 24h chez les patients sous placebo contre 80 à 90% avec un traitement par amiodarone. Cependant la CV ne se produit pas à court ou à moyen terme. (3)

L'amiodarone en IV est administrée via un cathéter périphérique à 5 mg/kg en plus d'une heure. Puis un relais est effectué : 900 à 1200 mg/j à la seringue électrique, ou 10 mg/kg/jour per os. (Comprimés à 200 mg). La voie IV est recommandée lorsqu'il faut réduire rapidement la FA parce que mal tolérée. (54)

On peut aussi la proposer en ambulatoire, et elle consiste alors à prendre 4 comprimés d'amiodarone par jour pendant 10 jours. Un ECG est réalisé à J6-J7 pour s'assurer que l'effet bradycardisant est bien survenu. Un autre protocole consiste à prendre 21 comprimés en 6 jours en administrant successivement 6, 5, 4, 3, 2, 1 comprimés par jour. Les doses de charges très fortes ne sont désormais plus recommandées en ville à cause

des risques de dysfonction sinusale, mais en milieu hospitalier on voit encore certains spécialistes administrer 7 comprimés par jour. (54)

Bien que très populaire dans notre pays, l'utilisation de l'amiodarone per os fait appel à des protocoles très variés, dont aucun ou presque n'a été réellement évalué dans des conditions scientifiquement indiscutables. C'est la dose de charge d'amiodarone, variant de 400 à 800 mg (2 à 4 comprimés) par jour, pendant 4 à 7 jours, qui est la plus populaire.

Un protocole consistant à prendre 30 mg/kg en 1 prise, (ce qui permet d'obtenir un pic plasmatique à la 7^e heure) suivi le lendemain si besoin d'une prise à 15 mg/kg, a été évalué versus la propafénone (600 mg en une prise, puis 300 mg le lendemain si besoin) dans l'étude PARSIFAL (86 patients présentant des FA récentes de moins de 2 semaines). Il apparaît que la propafénone agit plus rapidement (moins de 3 heures) que l'amiodarone, et que 24 heures après la prise, 56 % des patients sous propafénone sont en rythme sinusal versus 46 % des patients sous amiodarone. Même s'il n'y a pas eu d'effets secondaires significatifs dans cette étude, il faut rappeler l'effet bradycardisant notable de fortes doses d'amiodarone et le risque de l'utiliser à de telles posologies chez des patients âgés. Surtout, il faut souligner le fait que la dose de charge d'amiodarone a disparu des recommandations européennes sur la CV de la FA, publiées en 2010. (62)

L'ibutilide : Elle est utilisée chez les patients atteints de FA récente (moins de 48h), et comme l'amiodarone peut aussi être utilisé en présence d'une cardiopathie. L'ibutilide est administrée en une ou deux perfusions de 1 mg sur un peu plus de 10 minutes chacune, et en les espaçant de 10 min. Plusieurs études randomisées contre placebo ont démontré un taux de CV d'environ 50% à 90 min. Le temps de retour en rythme sinusal est de 30 min environ. Cette molécule a des inconvénients notables. L'ibutilide ne peut être administré qu'en l'absence d'hypotension ou de manifestations congestives, et en l'absence d'anomalie ionique ou d'allongement préalable du QT. En effet, l'ibutilide augmente aussi l'intervalle QT d'environ 60 ms. Son administration se fait donc sous un monitoring étroit jusqu'à 4 heures après la fin de l'injection à cause d'un risque proarythmique important. L'effet indésirable le plus important est une possible tachycardie ventriculaire polymorphe, le plus souvent transitoire, qui peut nécessiter un CEE. L'ibutilide est cependant plus efficace dans la CV du flutter auriculaire que dans celle de la FA. (3-62)

Le Vernakalant : Le vernakalant est un médicament antiarythmique qui agit préférentiellement au niveau des oreillettes pour prolonger la période réfractaire auriculaire et ralentir de façon fréquence-dépendante la conduction des impulsions. On pense que ses effets anti-fibrillant sur la période réfractaire et sur la conduction suppriment la réentrée des influx. Ses effets sont surtout potentialisés au niveau auriculaire lors de la FA.

Il y a un objectif de sélectivité atriale avec ce médicament. On estime que la relative sélectivité du vernakalant sur la période réfractaire auriculaire versus ventriculaire est due au blocage des courants exprimés dans les oreillettes mais pas dans les ventricules,

ainsi qu'aux conditions électrophysiologiques spécifiques des oreillettes en cas de FA. Cependant, un blocage des canaux potassiques hERG (qui jouent un rôle important dans la régulation du rythme cardiaque, en modulant la sortie le potassium de la cellule) et des canaux sodiques cardiaques voltage-dépendants, présents dans les ventricules, a été documenté. (63)

Pharmacodynamie : Le vernakalant fait partie des bloqueurs "multicanaux". Dans les études précliniques, le vernakalant bloque les courants à toutes les phases du potentiel d'action auriculaire, y compris les courants potassiques exprimés spécifiquement dans les oreillettes (par exemple, les courants repolarisant I_{Kur} pour "ultra-rapide" et $I_{K(ACh)}$, dépendant de "l'acétylcholine" ou et le courant sodique rapide (I_{Na})). Pendant la FA, le blocage fréquence et voltage-dépendant des canaux sodiques concentre encore plus l'action du médicament sur le tissu auriculaire partiellement dépolarisé et activé rapidement, plutôt que sur le ventricule polarisé normalement et battant à un rythme plus faible. De plus, la capacité du vernakalant à bloquer la dernière composante du courant sodique limite les effets sur la repolarisation ventriculaire, déjà modifiée par le blocage des courants potassiques dans le ventricule.

Les effets ciblés sur le tissu auriculaire couplés au blocage du courant sodique tardif permettent de penser que le risque proarythmique du vernakalant est faible. Globalement, l'association des effets du vernakalant sur les courants cardiaques potassiques et sodiques a pour résultat des effets antiarythmiques substantiels qui sont concentrés principalement dans les oreillettes.

Dans une étude électrophysiologique, le vernakalant a prolongé significativement la période réfractaire effective de l'oreillette de façon dose-dépendante, sans que cela soit associé à une augmentation significative de la période réfractaire effective du ventricule. Dans la population de phase III, on a constaté que le vernakalant pouvait allonger le QT. (63)

Le protocole d'injection est le suivant : 3 mg/kg IV lent en 10 minutes éventuellement suivi d'une deuxième injection de 2 mg/kg en 10 minutes, 15 min plus tard.

En se basant sur l'étude AVRO qui compare directement le vernakalant à l'amiodarone, (étude de phase III prospective, randomisée, en double aveugle, multicentrique) et montrant la supériorité du vernakalant par rapport à l'amiodarone chez les sujets en FA récente (un retour en rythme sinusal pour 51,7% des patients contre 5,7% à 90min, l'amiodarone n'étant efficace qu'après quelques heures), l'agence européenne du médicament a récemment suggéré l'utilisation du vernakalant dans la CV rapide d'une FA de survenue récente. (3-64) Toutefois, il ne permet pas une CV de FA anciennes. Son efficacité se rapprocherait donc de celle de la CV électrique sans nécessiter d'anesthésie générale.

Cependant les conditions de ces études étaient très strictes. Ainsi, les patients n'étaient pas inclus en cas d'hypotension, d'intervalle QT allongé > 440 ms, de bradycardie < 45/mn, de troubles conductifs atrioventriculaires ou de QRS > 140 ms, d'antécédents de torsades de pointes, d'insuffisance cardiaque au stade IV, d'anomalies ioniques, de phase

aiguë d'infarctus du myocarde ou de prétraitement par un antiarythmique de classe I ou III. Ces critères d'exclusion ont très probablement permis de minimiser la fréquence des effets secondaires lors de ces études.

Par ailleurs, dans ces mêmes conditions d'étude, la tolérance du vernakalant en IV semble assez bonne : sur le plan électrophysiologique, le vernakalant allonge l'intervalle QT d'environ 25 ms, et la durée du QRS d'environ 5 ms sans qu'il ait été observé de torsades de pointes. Il n'y a pas non plus de signal en faveur d'un effet pro-arythmique ventriculaire. Enfin, un choc cardiogénique (L'état de choc cardiogénique est dû à une baisse du débit cardiaque systémique, en l'absence d'hypovolémie, responsable d'une ischémie tissulaire qui peut entraîner des lésions irréversibles pour certains organes) (64) a tout de même été observé dans une étude aux Etats-Unis.

Le vernakalant est contre-indiqué :

- Chez les patients dont la pression artérielle systolique est inférieure à 100 mm Hg.
- En cas de sténose aortique sévère.
- En cas d'insuffisance cardiaque (classe NYHA III et IV).
- En cas de syndrome coronarien aigu dans les 30 jours précédents.
- En cas d'allongement de l'intervalle QT.

Avant son utilisation, les patients doivent être correctement hydratés. Un CEE peut être utilisé si l'on n'obtient pas le résultat escompté. Les effets électrophysiologiques, rythmiques, et hémodynamiques du produit justifient la surveillance scopique continue et un environnement de soins intensifs de cardiologie. (3) La place en pratique du vernakalant reste à définir. (62) C'est un produit encore non commercialisé en France car le SMR (Service Médical Rendu) avait été jugé insuffisant par l'Agence du Médicament. La demande d'inscription a alors été retirée par le laboratoire en date du 1er février 2011. Cependant il bénéficie d'une AMM européenne, d'une indication de classe I dans les recommandations de l'ESC. (65) Récemment une nouvelle demande d'inscription a eu lieu fin 2014, et un nouvel avis de la commission de transparence a été émis en janvier 2015. Le SMR est toujours considéré comme étant insuffisant pour prétendre à un remboursement par l'assurance maladie, et la commission est défavorable à son inscription sur la liste des spécialités agréées. (66)

Ci-dessous le tableau reprenant les médicaments utilisés dans la cardioversion pharmacologique :

Drug	Dose	Follow-up dose
Amiodarone	5 mg/kg i.v. over 1 h	50 mg/h
Flecainide	2 mg/kg i.v. over 10 min, or 200–300 mg p.o.	N/A
Ibutilide	1 mg i.v. over 10 min	1 mg i.v. over 10 min after waiting for 10 min
Propafenone	2 mg/kg i.v. over 10 min, or 450–600 mg p.o.	
Vernakalant	3 mg/kg i.v. over 10 min	Second infusion of 2 mg/kg i.v. over 10 min after 15 min rest

(3-62)

Les autres médicaments dans la CV :

Une étude comparant un placebo à deux dosages différents de sotalol a été menée. Elle n'a montré aucune différence significative entre les trois en termes de CV réussie. (Entre 11 et 14% de patients ont eu un retour en rythme sinusal)

Aucun rapport publié n'a montré l'efficacité d'un β -bloquant (aténolol, carvedilol, bisoprolol, propranolol, timolol, ou esmolol)

Aucun essai contrôlé, randomisé, et de taille suffisante, comparant le vérapamil à un placebo n'a été publié.

Le diltiazem n'a pas non plus d'efficacité prouvée dans la CV.

Enfin, la digoxine est inefficace pour enrayer la FA. Dans une étude incluant 239 patients atteints d'une FA de moins de 7 jours, le taux de retour en rythme sinusal 16 h après l'administration était de 46% chez les patients traités par placebo contre 51% chez les patients ayant reçu de la digoxine. Deux autres études, comportant 40 et 82 patients, ont respectivement montré des taux de CV de 40% (avec placebo) contre 47% pour l'une, et de 14% (avec placebo) contre 32% pour l'autre. (3)

Ainsi la digoxine, les bêtabloquants et le diltiazem ne doivent pas être utilisés pour réduire une FA car ils n'ont aucune efficacité démontrée dans la CV. Le vérapamil n'a

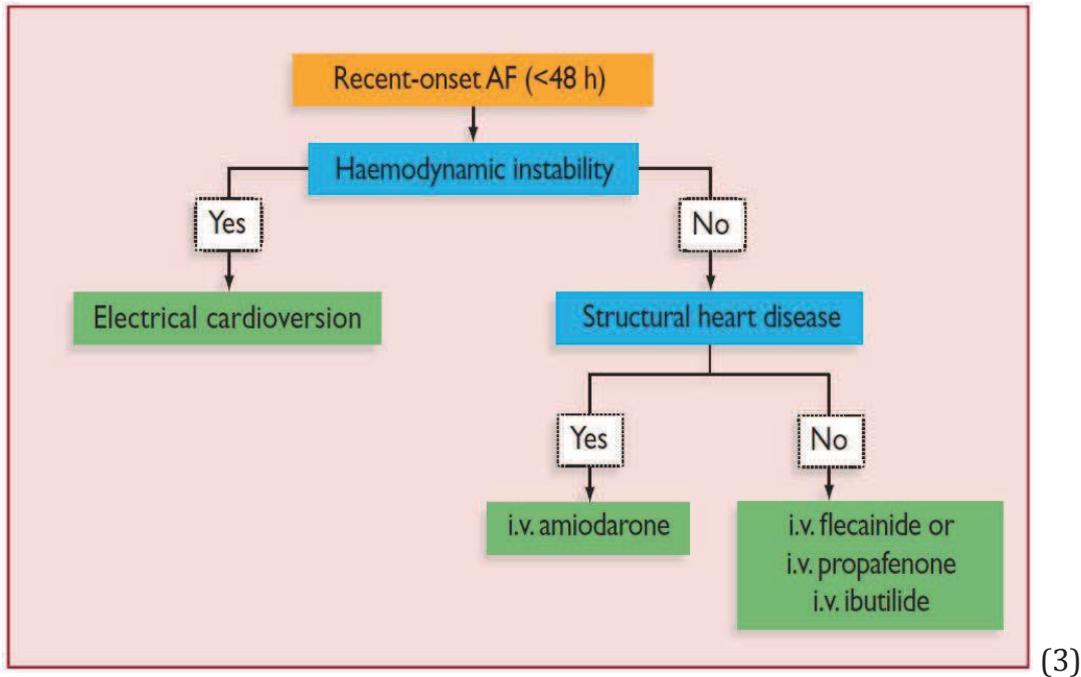
qu'une efficacité minime et ne doit pas en pratique être utilisé dans cette indication. La quinidine ne doit plus être utilisée pour réduire une FA en raison de ses effets secondaires tel que le flutter quinidinique et le risque d'arythmies ventriculaires. (62)

QUEL MEDICAMENT CHOISIR POUR LA CV ?

Plusieurs comparaisons ont été faites entre flécaïnide et propafénone, mais une étude seulement a démontré de meilleurs résultats sous flécaïnide (90% de retour en rythme sinusal pour le flécaïnide et 64% pour la propafénone). Sinon leur efficacité se valait. Dans une autre étude, l'ibutilide réussit à 71% des patients contre 49% pour la propafénone, mais 10% des personnes du groupe de l'ibutilide ont connu une tachycardie ventriculaire. Finalement, aucune conclusion claire ne peut être tirée de ces études. Le choix peut donc se faire sur la base des contre-indications, des effets secondaires, des coûts, et de leur disponibilité. (3)

En résumé, chez les patients en FA d'apparition récente (de moins de 48 h), on tente la CV pharmacologique avec le flécaïnide ou la propafénone en IV (quand il y a peu ou pas de maladie cardiaque structurelle sous-jacente). Sinon c'est l'amiodarone (quand il y a une maladie structurelle). On attend en général un taux de retour en rythme sinusal à plus de 50% en 15 à 120 min. L'ibutilide est efficace, mais le risque proarythmique n'est pas négligeable. (3)

Arbre décisionnel :



Les recommandations de l'ESC 2010 proposent la conduite à tenir suivante :

- Existe-t-il une instabilité hémodynamique ?

Oui : faire un CEE.

Non : passer à l'étape suivante.

- Existe-t-il une "cardiopathie structurale", c'est à dire une hypertrophie ventriculaire gauche avec un septum interventriculaire de plus de 13 mm, une cicatrice d'infarctus ou une ischémie myocardique manifeste, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction systolique, une insuffisance mitrale importante avec remodelage du VG ?

Oui : amiodarone IV.

Non : flécaïnide ou propafénone, ou ibutilide.

Recommandations ESC 2010	Classe de recommandation et niveau d'évidence
Le flécaïnide ou propafénone sont recommandés pour réduire une FA d'apparition récente, si une cardioversion pharmacologique est préférée et en l'absence de cardiopathie structurale.	I A
L'amiodarone est recommandée chez les patients ayant une FA d'apparition récente et une cardiopathie structurale.	I A
Une dose orale de flécaïnide ou de propafénone est recommandée chez les patients ayant une FA d'apparition récente et une cardiopathie structurale non significative	IIa B
L'ibutilide peut être utilisé chez les patients ayant une FA d'apparition récente et ayant une cardiopathie structurale mais sans hypotension ou signes d'insuffisance cardiaque. (les électrolytes sériques ainsi que le QT doivent être normaux, et les patients surveillés pendant et 4 heures après l'injection à cause du risque arythmogène)	IIb A

(54) Les classes de recommandation et niveaux d'évidence sont expliqués par les tableaux en annexes 8 et 9

5) Quand proposer la cardioversion ?

En aigu, on sait que 60 à 70 % des FA récentes vont se réduire spontanément et une stratégie d'attente peut se défendre dans bien des cas non urgents, avec ralentissement médicamenteux de la fréquence cardiaque et anticoagulation. C'est la stratégie adoptée en ambulatoire. La FA paroxystique ne nécessite donc pas de cardioversion puisque, par définition, elle s'arrête spontanément.

L'indication d'une CV peut se poser dans différentes situations cliniques et avec diverses approches thérapeutiques. La CV peut être envisagée en aigu lorsque la FA est mal tolérée, sous couvert d'une anticoagulation parentérale et dans un environnement hospitalier. Elle peut aussi être envisagée en dehors de la période aiguë, lorsqu'un essai de rétablissement du rythme sinusal a été décidé devant une FA persistante, ou lorsqu'une cause aiguë de FA a été traitée sans retour en rythme sinusal (hyperthyroïdie, en postopératoire, infection, etc.) (62)

Concrètement, elle est indiquée chez les patients symptomatiques, chez les moins de 70 ans, dans le cas d'une FA secondaire à une cause déclenchante (une fois celle-ci corrigée) et dans le cas d'une anticoagulation à risque qui se prolonge. Dans ce dernier cas il est recommandé de réduire le trouble du rythme avant le passage sous aspirine. (54).

Inversement, la CV d'une FA persistante ne doit pas être envisagée si la probabilité de maintien du rythme sinusal est trop faible, par exemple en cas de FA très anciennes ou à grosse oreillette gauche, chez les sujets très âgés ou en cas de FA persistante de longue durée succédant à une longue histoire de FA paroxystique récidivante sous traitement. (62)

La cardioversion est donc considérée inutile chez les patients de plus de 85ans, dans le cas de FA multi récidivante malgré des tentatives répétées de CV inefficaces (pharmacologique ou non), en cas de FA de plus de 12 mois (probabilité nulle de réussite de la réduction), et enfin dans le cas d'une dilatation de l'OG > à 55 mm ou de rétrécissement mitral serré, puisque de toute façon ces anomalies ne permettent pas le maintien en rythme sinusal. (54) Sont également "récusés pour la cardioversion", les personnes pour lesquelles il y a des contre-indications au traitement anticoagulant. (4)

La CV est également temporairement contre-indiquée tant que les causes déclenchantes ne sont pas corrigées (intoxication aux digitaliques, hyperthyroïdie, hypokaliémie, etc.) Un thrombus intra-auriculaire découvert à l'ETO impose également de ne pas avoir recours à la réduction tant que celui-ci n'est pas éliminé. (54)

Une question souvent difficile à trancher est celle de la cardioversion chez un patient présentant une cardiopathie dilatée et une FA : c'est la problématique de "la poule et l'œuf". La cardiopathie favorise la FA et inversement. Donc est-il judicieux de procéder à une CV sachant que la FA risque fort de réapparaître à long terme. Il est raisonnable dans ces conditions de proposer au moins une CV et de vérifier ensuite si le maintien du rythme sinusal permet à terme une régression de la dysfonction ventriculaire gauche. (62)

2) La prise en charge au long cours :

Elle comporte cinq objectifs qui doivent être poursuivis simultanément :

- La prévention thromboembolique.
- Le soulagement des symptômes.
- Un traitement optimal des maladies cardiovasculaires intercurrentes.
- Une fréquence cardiaque sous contrôle.
- La correction du trouble du rythme. (3)

La prise en charge initiale peut différer de la prise en charge à long terme. Chez les patients atteints de FA symptomatique, le traitement va d'abord être l'anticoagulation et le contrôle de la fréquence. Puis si le CFC n'est pas assez efficace contre les symptômes, le traitement à long terme va plutôt être de rétablir le rythme sinusal : le contrôle du rythme. Inversement, si les symptômes ont correctement été soulagés par le contrôle de la fréquence, toute tentative de retour en rythme sinusal doit être abandonnée, en particulier chez les personnes plus âgées. (3)

a) Contrôle du rythme ou de la fréquence : Réduire le rythme cardiaque ou ralentir la fréquence ?

Dans la prise en charge au long cours, même si le but final est le retour en rythme sinusal, un autre but est d'avoir en permanence une fréquence adéquate, même en cas d'épisodes récurrents de FA. Le CFC qui a été initié en premier lieu doit donc être poursuivi tant qu'il n'y a pas de retour en rythme sinusal. (3)

Malgré le manque de donnée appuyant cela, il est probable qu'un CRC soit plus difficile à obtenir dans le cadre d'une FA ancienne. Cependant, il est aussi probable qu'une petite fenêtre thérapeutique existe pour maintenir le rythme sinusal chez ces patients. (3)

Des essais randomisés ont comparé les résultats entre le CRC et le CFC. (Voir annexe 9) Parmi ceux-là, l'essai AFFIRM (pour "Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management"), RACE (pour "RATE Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation ") ou AF-CHF (pour "The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure"). (3)

L'étude AFFIRM, montre que les sujets atteints de FA, ont un meilleur pronostic s'ils sont maintenus en rythme sinusal. Cependant l'utilisation d'antiarythmiques pour y parvenir pose problème. Ils ont des effets secondaires extracardiaques et des effets arythmogènes. Ils augmentent la mortalité de 49%, et en fin de compte ces effets indésirables annulent le bénéfice du maintien en rythme sinusal. (Baisse de 53% de la mortalité globale). L'étude ne montre aucune différence en termes de **mortalité globale** ou d'AVC entre les deux stratégies, et c'est aussi ce que montre les études RACE et AF-CHF. (54)

1) Etude AFFIRM :

Cette étude inclut 4 060 patients présentant une FA paroxystique persistante et un risque absolu de décès ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) accru selon les chercheurs. L'âge moyen est de 70 ans et les comorbidités les plus fréquentes sont l'hypertension (60 %), l'ischémie coronarienne (26 %), et l'insuffisance cardiaque (23 %). 18 % des patients avaient déjà reçu un antiarythmique. (67)

C'est une étude randomisée, multicentrique, dans laquelle les patients sont répartis en deux groupes. Les groupes "contrôle du rythme" et "contrôle de la fréquence". Ils sont comparables au point de vue de l'âge, du sexe, des comorbidités cardio-vasculaires et de la durée de la FA. (67)

→ Dans le groupe contrôle de la fréquence (n = 2027), on cherche à atteindre une fréquence cardiaque cible de 80/minute au repos et de 100/minute après six minutes de marche. Ceci se tente par l'administration de β -bloquants, d'antagonistes calciques (vérapamil et diltiazem) et/ou de digoxine.

→ Dans le groupe "contrôle du rythme" (n = 2 033), on recherche le retour en rythme sinusal. Cela est tenté par l'administration d'amiodarone, d'un antiarythmique de classe I et/ou de sotalol. (67)

Dans les deux groupes un INR entre 2 et 3 est ciblé par warfarine. Dans le groupe contrôle du rythme, la warfarine pouvait être arrêtée en cas de maintien du rythme sinusal durant un mois. La mortalité totale est le critère de jugement primaire. Le critère de jugement secondaire est composite : décès, AVC ischémique ou hémorragique et arrêt cardiaque. (67)

Résultats : Le suivi des patients est en moyenne de 3,5 ans. En cours d'étude, 248 patients passent du groupe contrôle de la fréquence dans le groupe contrôle du rythme (généralement en raison de symptômes d'insuffisance cardiaque) et 594 patients font le chemin inverse (principalement en raison de l'impossibilité de maintien du rythme sinusal ou d'intolérance aux médicaments). La warfarine est prescrite à 85 % des patients du groupe contrôle de la fréquence versus 70 % de ceux du groupe contrôle du rythme.

Parmi les patients que l'on a réussi à suivre plus de 5 ans, 25 % du groupe "contrôle de la fréquence" sont en rythme sinusal et 80 % ont une fréquence cardiaque acceptable.

Par contre, 63 % du groupe "contrôle du rythme" présentent un rythme sinusal.

Après 5 ans, la mortalité est aussi élevée dans le groupe contrôle du rythme, 23,8 % (356 décès), que dans le groupe contrôle de la fréquence, 21,3 % (310 décès). La différence n'est pas significative. Il n'existe pas non plus de différence significative pour le critère de jugement secondaire, ni pour les effets indésirables (cardiaques ou non cardiaques). Une analyse en sous-groupe montre que la tendance d'un risque de décès accru dans le groupe contrôle du rythme est surtout évidente chez les patients les plus âgés (> 65 ans) et chez ceux qui présentent une pathologie coronarienne ou une hypertension. (67)

Les auteurs concluent qu'un contrôle du rythme n'offre pas d'avantage par rapport à un contrôle de la fréquence au point de vue survie. (67)

2) L'étude RACE :

Elle inclut 522 patients présentant une FA paroxystique persistante (ne dépassant pas un an) ou un flutter, traités, dans les deux années précédentes, au moins une fois par CV électrique. Elle comporte là aussi les deux groupes "contrôle de la fréquence" et "contrôle du rythme". L'âge moyen est de 68 ans. La moitié des participants présentent une anamnèse d'insuffisance cardiaque, et 26 % à 29 % ont une hypertension (contrôlée ou non). Un antécédent d'insuffisance coronarienne est observé dans 43 % du groupe contrôle de la fréquence et pour 55 % dans le groupe contrôle du rythme. (67)

→ Dans le groupe "contrôle du rythme" (n = 266), après CV électrique, une dose quotidienne de 160 à 320 mg de sotalol est administrée. Une première rechute est traitée par CV électrique suivie d'une dose quotidienne de 200 à 300 mg de flécaïnide ou de 450 à 900 mg de propafénone. Une deuxième rechute est traitée par CV électrique suivie d'une dose quotidienne de 600 mg d'amiodarone.

→ Dans le groupe contrôle de la fréquence (n = 256), des β bloquants, des inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques et/ou de la digoxine (chacun seul ou en association) sont prescrits en ciblant une réponse ventriculaire au repos < 100/minute. (67)

Dans les deux groupes, un INR de 2,5 à 3,5 est visé par administration d'acénocoumarol ou de phenprocoumone. Après maintien du rythme sinusal pendant un mois dans le

groupe contrôle du rythme, le traitement anticoagulant oral pouvait être remplacé par 80 à 100 mg d'aspirine. (67)

Le critère de jugement primaire est composite : décès cardiovasculaires, insuffisance cardiaque, complications thromboemboliques, saignements, implantations de pacemaker et effets indésirables des antiarythmiques. (67)

Le suivi moyen est de 2,3 ans. À la fin de l'étude, 39 % du groupe contrôle du rythme présentent un rythme sinusal versus 10 % dans le groupe contrôle de la fréquence. Le nombre d'événements repris comme critère de jugement primaire est plus élevé dans le groupe contrôle du rythme (44 patients, 22,6 %) que dans le groupe contrôle de la fréquence (60 patients, 17,2 %), mais cette différence n'est pas significative. La mortalité cardiovasculaire atteint 7 % dans le groupe contrôle de la fréquence et 6,8 % dans le groupe contrôle du rythme. (67)

Les auteurs concluent qu'un contrôle de la fréquence n'est pas inférieur à un contrôle du rythme en termes de mortalité et de morbidité cardio-vasculaires et qu'il peut constituer un traitement adéquat en cas de rechute de FA après cardioversion électrique. (67)

3) Discussion :

Finalelement aucune des deux études ne montre un avantage du CRC sur la mortalité ou d'autres critères de jugement importants. Les auteurs concluent que le CFC est une alternative acceptable pour le traitement de la FA. (67)

La mise en évidence d'une efficacité du CFC égale à celle du CRC semble étonnante. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette observation :

En premier lieu, dans les deux études, il semble que le contrôle du rythme sinusal n'est, en aucun cas, synonyme de "maintien en rythme sinusal". Dans l'étude AFFIRM, seuls 62,6 % des patients sont en rythme sinusal après 5 ans et seulement 39 % dans l'étude RACE. (67) Or c'est le maintien en rythme sinusal qui est corrélé à une baisse de la mortalité.

En second lieu, il est connu que l'emploi d'antiarythmiques en cas de fonction musculaire cardiaque amoindrie est associé à une mortalité accrue.

Enfin, dans les deux études, malgré la restauration du rythme sinusal dans le groupe "contrôle du rythme", des complications thromboemboliques se sont tout de même manifestées, impliquant la poursuite obligatoire des anticoagulants oraux. (67)

Aucune de ces deux études ne donne de réponse définitive pour le médicament de choix pour le contrôle de la fréquence (β -bloquant, antagoniste calcique ou digoxine). Plusieurs études randomisées ont cependant montré la sécurité et l'effet favorable des β -bloquants, en termes de morbidité et de mortalité, aussi bien en cas d'HTA, que d'insuffisance cardiaque ou de pathologie coronarienne.

Aucune réponse définitive non plus pour la meilleure stratégie chez de jeunes patients ou en cas de FA fortement symptomatique ou « de novo ». Dans ce groupe de patients, le CRC semble rester la stratégie de traitement la plus appropriée. De plus, il est possible que des stratégies plus récentes pour le contrôle du rythme (isolation électrique des veines pulmonaires, stimulation cardiaque, nouveaux antiarythmiques ?) soient plus efficaces ou plus sûres que les antiarythmiques actuels. Dans ce cas, il reste à démontrer que le CFC puisse supporter la comparaison avec ces méthodes. (67)

En pratique, le CRC est proposé au sujet jeune, symptomatique, et sans cardiopathie. Sujet qui est donc à faible risque de rechute et pour lequel les antiarythmiques sont peu dangereux. La raison : éviter le remodelage électrophysiologique et structurel, c'est-à-dire la modification des propriétés électrophysiologiques, la dilatation, et la fibrose des oreillettes. D'où l'intérêt de traiter les crises de tachyarythmie complète sur FA le plus vite possible. (54)

4) Autres études :

Selon AFFIRM, RACE et AF-CHF, le développement de l'insuffisance cardiaque qui a lieu lors de la FA n'est pas moins important avec un CRC qu'avec un CFC. Cela dit, l'étude de sous-groupes dans RACE, et l'évaluation échographique de certains patients (en insuffisance cardiaque et devant subir une ablation de la FA) a mis en évidence que les patients ayant suivi une stratégie de CRC avait une fonction ventriculaire gauche moins détériorée voire même améliorée. Ainsi, chez ces patients, il est recommandé de continuer à tenter de maintenir le rythme sinusal. (3)

Les études AFFIRM, RACE, PIAF (Pharmacologic Intervention in Atrial fibrillation), et STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) n'ont montré aucune différence en termes de **qualité de vie** chez les personnes suivant la stratégie de CFC ou de CRC. Car on sait à quel point elle peut être altérée chez les patients en FA, et des analyses ont montré que le maintien en rythme sinusal l'améliore en plus d'augmenter la survie. A noter que les instruments qui ont servi à évaluer cette qualité de vie n'étaient pas optimaux, et que de meilleurs outils devraient être utilisés dans des études à plus grande échelle. (3)

En fait le choix entre le CFC ou le CRC se fait au cas par cas, et doit être discuté dès le début du traitement. Par exemple avant de décider que le CFC sera le traitement au long cours d'une FA permanente, le praticien doit d'abord se demander comment la FA permanente est susceptible d'affecter la vie du patient et quelle est la probabilité qu'un CRC soit tout de même efficace. Finalement la décision se prend en fonction des symptômes de la FA (évalués par le score EHRA par exemple) et en fonction des facteurs qui pourraient être en faveur d'un CRC ou d'un CFC : une FA ancienne, un âge avancé, des maladies cardiovasculaires associées, un atrium gauche épaissi, etc. (3)

Aujourd'hui on estime que le CFC est une stratégie raisonnable chez les patients plus âgés, et chez lesquels les symptômes sont considérés comme étant acceptables, (score EHRA = 1), et que le CRC est adapté lorsque l'on souhaite diminuer les symptômes, mais il n'implique pas forcément l'arrêt du TAT, du CFC, ou du traitement des maladies sous-jacentes. (3)

Recommandations	Classe de recommandation et niveau d'évidence
Le CFC doit être employé en tant que traitement initial, chez les patients les plus âgés et ayant une FA peu symptomatique (EHRA = 1)	I A
Le CFC doit être poursuivi malgré la mise en place du CRC pour assurer une fréquence cardiaque adéquate au cours des résurgences de FA.	I A
Le CRC est recommandé chez les patients symptomatiques (EHRA ≥ 2) même si la fréquence cardiaque est bonne.	I B
Le CRC chez les personnes ayant une insuffisance cardiaque associée à la FA, doit permettre une amélioration des symptômes.	IIa B
Le CRC comme traitement initial est envisagé chez le jeune patient symptomatique, chez qui l'ablation de la FA n'a pas été écartée.	IIa C
Le CRC est envisagé chez les patients ayant une FA secondaire à un facteur déclenchant qui a été corrigé.	IIa C

(3)

b) Le contrôle de la fréquence au long cours :

Un CFC adéquat peut permettre la réduction des symptômes et une amélioration hémodynamique, en laissant plus de temps au ventricule pour bien se remplir, et en prévenant les tachycardiomyopathies. (3)

Le contrôle optimal est celui qui permet de réduire la mortalité, les morbidités, et les symptômes en respectant la qualité de vie. Les précédentes recommandations consistaient à avoir un contrôle strict de la fréquence entre 60 et 80 bpm au repos et entre 90 et 115 suite à un léger exercice. Ceci était fondé sur ce qui avait été appliqué au cours de l'étude AFFIRM. Mais l'étude RACE II (RAtE Control Efficacy impermanent atrial fibrillation) a montré qu'un contrôle plus souple de la fréquence, en dessous de 110 bpm en permanence, ne donnait pas de moins bons résultats, et réduisait même les visites médicales. On peut présumer qu'un contrôle souple de la fréquence est approprié chez la personne n'ayant pas de symptômes trop sévères. (3)

Le CFC est la stratégie recommandée pour la majorité des patients en FA permanente ou persistante longue durée. (4) En se basant sur l'étude RACE II, les dernières recommandations de l'ESC de 2010 proposent :

- Chez le patient asymptomatique, un contrôle "souple" avec une FC cible inférieure à 110/mn
- Chez le patient symptomatique, un contrôle "strict" avec FC cible inférieure à 80/mn au repos et à 110/mn lors d'un effort modéré. (54) Lorsque cela est adopté, un Holter de 24h doit être effectué pour déceler les pauses cardiaques ou de la bradycardie. (3)

1) Traitements médicamenteux :

Les points cruciaux sur lesquels agir pour un CFC lors de la FA sont la vitesse de conduction de l'influx cardiaque, la période réfractaire du nœud atrioventriculaire, et les tonus sympathiques et parasympathiques. (3) Il y a trois familles de médicaments permettant de ralentir le cœur : les β -bloquants, les inhibiteurs calciques et la digoxine. (54) L'association de plusieurs d'entre eux peut être nécessaire pour atteindre les objectifs de FC. (3)

Les **β -bloquants** (métoprolol, propranol, etc.) sont les mieux tolérés et assurent le meilleur contrôle au repos ou à l'effort. (54) Ils sont surtout intéressants lorsqu'un trop fort tonus adrénergique est en cause, ou lorsqu'une ischémie myocardique survient lors de la FA. Ces médicaments se sont montrés sûrs et efficaces au long terme. (3)

Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques **vérapamil et diltiazem** : ils sont efficaces au long cours comme en initiation de traitement, et doivent être évités chez les patients ayant une insuffisance systolique car ces médicaments diminuent la propriété inotrope (force de contraction) du cœur. (3)

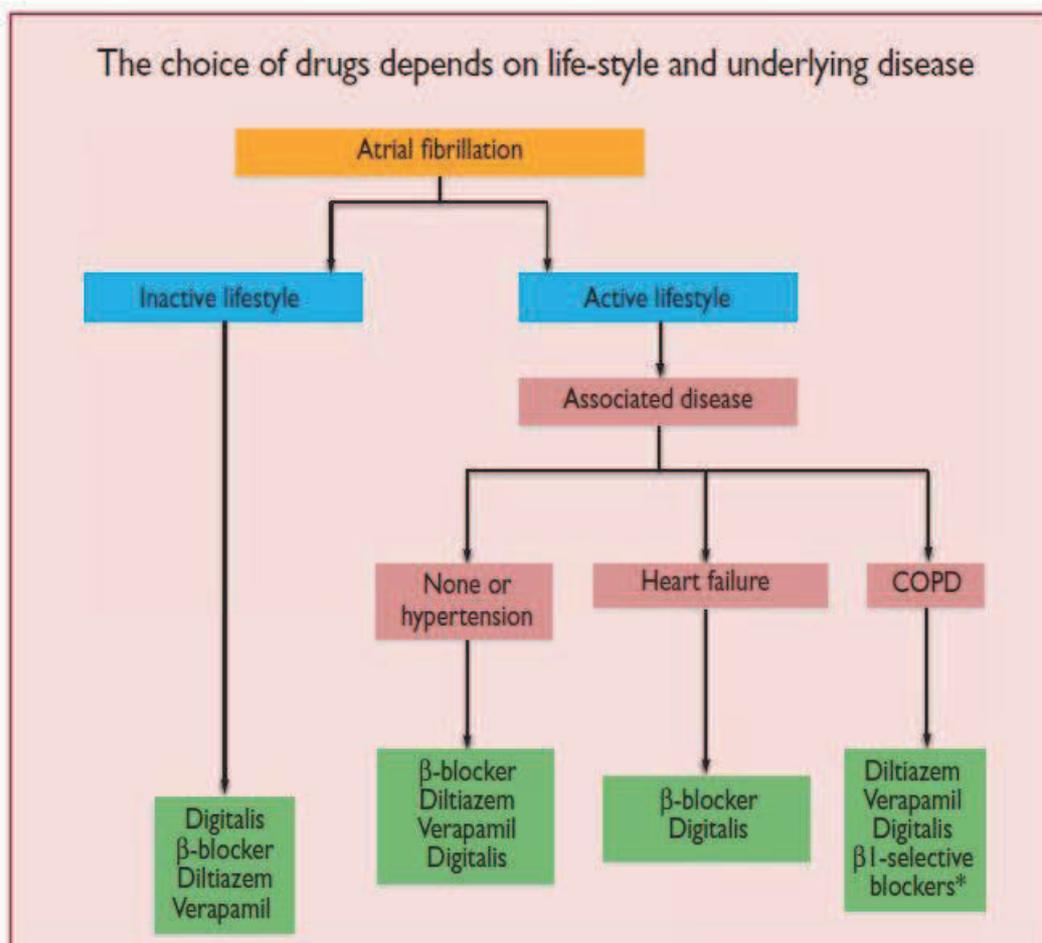
La **digoxine** n'est efficace qu'au repos, et pas à l'effort. Elle ne trouve donc sa place en monothérapie que chez des personnes âgées sédentaires ou en complément des β -bloquants chez le patient insuffisant cardiaque ou non. Il faut être vigilant lors de son initiation car elle est à l'origine de nombreux effets indésirables et peut interagir avec beaucoup d'autres substances. Contrairement aux deux autres classes, on a constaté une surmortalité associée à la digoxine. (3-54).

Cas particulier de la **dronédarone** : Cette molécule a un bon effet bradycardisant, car elle peut réduire significativement la FC de 12 bpm au repos, et de 25 bpm à l'effort. Mais l'étude PALLAS l'a testé chez des patients en FA permanente, et celle-ci a dû être interrompue suite au constat d'une majoration des événements cardiovasculaires dans le groupe de la dronédarone. (54) Actuellement, son utilisation n'est donc pas approuvée pour les FA permanentes. (3)

L'**amiodarone** est en particulier utilisée en IV chez la personne hémodynamiquement instable car elle est efficace et bien tolérée. Elle est aussi utilisée en traitement au long cours lorsque les autres médicaments se sont montrés inefficaces, mais elle provoque d'importants effets extracardiaques comme la perturbation thyroïdienne. Normalement utilisée pour le CRC, on la voit aussi continuée par erreur, par habitude, alors que le patient est passé en FA permanente. Dans ce cas l'amiodarone aurait dû être arrêtée pour privilégier des médicaments plus sûrs. (3)

Dans le CFC les autres antiarythmiques de classe I ne sont pas efficaces, et le sotalol ne doit pas être utilisé seul même si son action sur la FC est intéressante lorsque l'on tente un CRC. (3)

Choix du médicament :



COPD = BPCO, *ce sont de petites doses de β -bloquants qui doivent être utilisées dans la BPCO, et seulement si les autres médicaments n'ont pas été efficaces. L'amiodarone peut être utilisée si le CFC n'a pas été obtenu avec tous les autres produits. (3)

En pratique la démarche est donc la suivante :

- En 1^{ère} intention : β -bloquants et inhibiteurs calciques pour ralentir la FC. La digoxine est réservée aux patients en insuffisance cardiaque.
- En 2^{ème} intention : si la FA reste rapide, la digoxine peut être associée.
- En 3^{ème} intention : Si la FA reste rapide malgré l'étape 2, l'amiodarone peut être une alternative.
- En 4^{ème} intention : Si malgré tout la FA reste rapide, il faut discuter l'ablation du nœud AV et la pose d'un pacemaker. Cette solution est en général efficace et bien tolérée. (54)

Les formes IV des bêtabloquants ou inhibiteurs calciques sont recommandées chez les patients symptomatiques en FA rapide. (4)

2) L'ablation du nœud AV :

Elle est réalisée par un spécialiste. C'est une méthode très efficace dans le CFC grâce à la création d'un bloc auriculoventriculaire complet, à ne pas confondre avec l'ablation endocavitaire de la FA qui est une technique de CRC. Elle améliore de façon considérable

la symptomatologie, et dans certains cas la fonction myocardique, mais elle est irréversible. (3-68)

Au départ cette technique consistait à positionner un cathéter adjacent au NAV, et à appliquer un choc électrique de 200 à 500 joules entre l'électrode "distale" et une électrode placée dans le dos du patient, dans le but de créer un bloc auriculo ventriculaire complet. Un pacemaker définitif était placé. Depuis cette technique a été abandonnée pour l'utilisation de radiofréquences. (68) Le cathéter délivre un courant de radiofréquences qui permet la destruction du NAV ou du faisceau de His, (3) et provoque une plus petite lésion, moins arythmogène, plus contrôlable, sans anesthésie générale, et qui préserve les foyers d'échappement jonctionnel entre atrium et ventricule, évitant ainsi presque toujours la dépendance du patient vis-à-vis de son stimulateur cardiaque. (68)

En effet, l'ablation du nœud AV se déroule avec la mise en place obligatoire d'un stimulateur cardiaque qui peut prendre le relais sur l'atrium pour la stimulation ventriculaire. (3) L'appareil est donc implanté mais son déclenchement ne se fera presque jamais si les foyers d'échappement jonctionnels sont préservés. (68) Le type de stimulateur cardiaque dépend du type de FA, de la présence et de la sévérité d'une maladie cardiovasculaire associée, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et de présence d'une insuffisance cardiaque et de sa classe NYHA. Il est raisonnable de supposer que les patients dont la FEVG est réduite nécessitent une stimulation bi-ventriculaire après l'ablation pour prévenir sa plus grande détérioration. Pour les autres il n'est pas démontré qu'une stimulation bi-ventriculaire soit plus bénéfique qu'une stimulation ventriculaire droite uniquement. (3)

Cette technique permet de s'affranchir de la toxicité éventuelle d'un TAA (proarythmique) et de diminuer les hospitalisations. Par contre elle nécessite l'implantation d'un stimulateur cardiaque dont la qualité et le choix du réglage contribuera à l'amélioration des symptômes. Les complications à court et long terme sont peu nombreuses, même si l'on note un certain nombre de morts subites (assez rares). (68) Elle est proposée aux patients chez qui le CFC par association de médicaments a échoué, ou ceux chez qui le CRC a également échoué que ce soit par association de médicaments ou par ablation endocavitaire de la FA. (3-4). Le traitement anticoagulant, s'il est indiqué, doit être maintenu. (4)

Il existe aussi la technique de la "modulation de la conduction AV". On utilise la aussi des radiofréquences, et l'on modifie les propriétés de conduction du tissu nodal sans aller jusqu'à son ablation totale. Il existe au niveau du NAV une voie nodale postérieure lente et une voie nodale rapide dans la partie antéro-supérieure. La voie postérieure jouerait un rôle important dans la transmission auriculoventriculaire de fréquences rapides. La technique consiste à détruire sélectivement cette voie, et de préserver la voie antérieure. Ainsi il n'y a pas de bloc total. (68) L'intérêt est que l'on a un CFC sans installer de stimulateur. Mais en pratique un pacemaker est tout de même souvent nécessaire à la suite de l'opération. De plus, aucun critère d'évaluation n'a été défini, on ne connaît pas

grand-chose de sa sécurité et de son efficacité. La technique d'ablation lui est préférée. (3)

c) Le contrôle du rythme cardiaque au long cours :

Le but principal du CRC est là aussi de soulager les symptômes de la FA lorsque celle-ci est récurrente. En effet les crises rares ne justifient qu'un traitement minute ou "pill in the pocket", et pas un traitement au long cours. (54) Au départ le CRC par traitement antiarythmique (TAA) est recommandé comme traitement plus sûr mais moins efficace dans le cadre de la FA récidivante. On passera éventuellement à un traitement plus efficace mais moins sûr si le CRC échoue. (3)

Le maintien du rythme sinusal part de quelques principes : (3)

- Le traitement doit pouvoir réduire les symptômes de la FA.
- Un TAA qui a "fonctionné" est un TAA qui a réussi à réduire les récurrences de FA (même si elles n'ont pas été totalement éliminées).
- Si un médicament antiarythmique "échoue", un autre médicament peut marcher.
- La sécurité du TAA doit guider le choix de l'agent utilisé, plutôt que son efficacité. (3-4)

Les agents pharmacologiques recommandés en Europe pour maintenir le rythme sinusal sont : amiodarone, flécaïnide, propafénone, sotalol (voire disopyramide et quinidiques). (4) Les plus efficaces semblent être l'amiodarone et le flécaïnide, mais globalement aucun n'est très efficace. (54) A cela s'ajoute le fait qu'ils ne sont pas sûrs : tous ces médicaments peuvent entraîner des effets indésirables cardiaques ou non cardiaques graves, et leur suivi est essentiel. (4) Ils sont tous proarythmiques et peuvent tous causer la mort subite, sans parler des effets extracardiaques de l'amiodarone. Dans l'étude AFFIRM, le TAA était même associé à une majoration de la mortalité qui peut expliquer l'absence de bénéfice de la stratégie "réduction du rythme" par rapport à "ralentir le rythme".

Les antiarythmiques n'améliorent donc pas le pronostic, ni ne réduisent la mortalité, ils ne servent qu'à réduire les symptômes. C'est pourquoi ils ne sont pas systématiquement prescrits, et que l'on peut en faire l'économie en cas de crise de FA paroxystique inaugurale ou de crises rares et bien tolérées. (54) Les patients asymptomatiques ou ceux chez qui le CFC de départ suffit, ne sont pas non plus concernés (3) Ils ne sont indiqués que chez les patients dont la qualité de vie est altérée par la FA. (54)

Dans une méta-analyse de 44 essais randomisés testant les différents TAA (classe Ia, Ic, II, III, et IV) contre contrôle (placebo ou sans traitement), l'on constate que le maintien en rythme sinusal est à peu près doublé grâce aux antiarythmiques, mais que tous les médicaments augmentent l'incidence des proarythmies (l'amiodarone et la propafénone sont un peu moins proarythmogènes) (3)

Antiarythmique	Maintien du rythme sinusal à un an
Flécaïnide	50%
Propafénone	40 - 50%
Amiodarone	65%
Sotalol	40%

(54)

Leur prescription répond à deux principes :

- "Plus la FA dure, plus le risque de passer en FA permanente est élevé", ainsi le TAA vise à maintenir le plus longtemps possible en rythme sinusal afin d'éviter la FA permanente.
- "Le TAA ne doit pas être remis en question par les rechutes si elles sont bien tolérées et peu fréquentes". (54)

Les antiarythmiques de la classe Ia (disopyramide et quinidine) sont associés à une plus grande mortalité. La quinidine a été le premier antagoniste des canaux sodiques disponible, mais aujourd'hui elle est bien moins utilisée en raison de ses propriétés torsadogène (allongement de l'espace QT). Disopyramide est aussi assez peu utilisée sauf en cas de FA vagale. (3)

1) Les différents médicaments :

Le flécaïnide : il était initialement utilisé contre des FA paroxystiques, et il est aujourd'hui utilisé pour maintenir le rythme sinusal après un CEE. Il est administré sans danger aux patients sans maladie cardiaque structurale, mais ne doit pas être donné à ceux ayant une maladie coronarienne ou une FEVG diminuée.

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un retard de conduction intraventriculaire, particulièrement dans le cadre de bloc de branche gauche (Interruption de la conduction dans la branche gauche du faisceau de His qui est le plus souvent secondaire à une atteinte anatomique organique ou parfois fonctionnelle).

Un suivi régulier par ECG est recommandé avec ce produit. Si on détecte à l'ECG un QRS rallongé de plus de 25% par rapport à la normale, cela signe un risque proarythmique. Le médicament doit être arrêté ou sa dose diminuée. Pareillement, lorsque l'on augmente la posologie, l'augmentation du QRS doit être suivie. (3)

La propafénone : elle prévient les récives de FA. Elle a en plus un effet β -bloquant. Elle peut aussi être proposée sans risque aux patients sans maladie structurale cardiaque importante. Ses contre-indications et ses précautions d'emploi sont similaires au flécaïnide. (3)

La quinidine : Selon les études elle améliore le maintien en rythme sinusal par rapport à l'absence de traitement. Cependant, une méta-analyse montre qu'elle augmente la mortalité. Elle est quasiment abandonnée aujourd'hui. (3)

Les antiarythmiques de classe Ia (Hydroquinidine : Serecor, et Disopyramide : Rythmodan) doivent être abandonnés car ils présentent un sur-risque de mortalité. (54)

L'amiodarone : Elle prévient aussi les récurrences de FA, mais mieux que le sotalol, le flécaïnide, ou la propafénone. Elle est une option intéressante en cas de récurrences symptomatiques et fréquentes de FA. Contrairement aux autres médicaments elle peut être utilisée en cas de maladie structurelle cardiaque et chez l'insuffisant cardiaque. Il y a un risque de torsade de pointe avec l'amiodarone mais il est modéré. Cela n'empêche qu'un suivi ECG de l'espace QT est recommandé. (3)

β-bloquants : ils ne sont que modérément efficaces dans la prévention des récurrences de FA, sauf dans le contexte de l'hyperthyroïdie et de la FA induite par l'exercice. Mais le **sotalol** prévient les récurrences de FA aussi bien que l'association quinidine-vérapamil, mais moins bien que l'amiodarone. Cependant, l'étude SAFE-T (Sotalol Amiodarone atrial Fibrillation Efficacy Trial) montre qu'il n'est pas moins efficace que l'amiodarone chez les patients avec un problème d'ischémie cardiaque. Le sotalol a des effets proarythmiques dans la mesure où il allonge l'espace QT et où il est bradycardisant. Un suivi ECG est donc recommandé. Si l'espace QT devient supérieur à 500 ms, la dose doit être réduite, ou le médicament arrêté. Ces effets proarythmiques sont plus fréquents chez les femmes, chez les personnes avec une hypertrophie ventriculaire gauche importante, une bradycardie sévère, une arythmie ventriculaire, une insuffisance rénale, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. (3)

La dronédarone : C'est une molécule proche de l'amiodarone, mais sans substitut iodé. Selon deux études multicentriques identiques (ADONIS outre-Atlantique et EURIDIS en Europe), elle présente une efficacité modeste mais significative par rapport au placebo dans la prévention des récurrences de FA. (69) C'est un inhibiteur de canaux sodiques potassiques, et calciques, et avec une activité anti-adrénergique. Son efficacité sur le maintien du rythme cardiaque est moins importante qu'avec l'amiodarone.

L'étude DYONISOS (randomized Double blind trial to evaluate efficacy and safety of drOnedarone [400 mg b.i.d.] versus amiodarone [600 mg q.d. for 28 days, then 200 mg q.d. thereafter] for at least 6 months for the maintenance of Sinus rhythm in patients with atrial fibrillation) montre que la dronédarone est moins efficace que l'amiodarone (55 % versus 74 % de récurrences de FA) mais aussi moins dangereuse. (3-70) En effet elle montre que les récurrences de FA sont plus importantes avec la dronédarone, mais que l'arrêt prématuré du traitement est plus important dans le groupe de l'amiodarone. La dronédarone semble avoir un moins grand potentiel proarythmique. Cette plus grande sécurité d'emploi laisse penser qu'elle est avantageuse par rapport à l'amiodarone chez les patients sans maladie structurelle du cœur, et chez les patients hémodynamiquement stables. De plus, deux autres études montrent qu'elle réduit la fréquence ventriculaire lors des récurrences de FA. (3)

Cependant une autre étude ANDROMEDA (Antiarrhythmic trial with DROnedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity Decrease) a dû être arrêtée prématurément à cause d'une augmentation importante de la mortalité dans le

groupe de la dronédarone. Elle consistait à évaluer l'utilisation du médicament chez des insuffisants cardiaques (classe NYHA II à IV), avec une sévère dysfonction ventriculaire gauche, et au moins une hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque au cours des derniers mois. Mais les morts ont surtout été dues à une aggravation de l'insuffisance cardiaque, mais il n'a pas non plus de preuves formelles d'une augmentation des morts subites liées au produit. (3)

Enfin, l'étude randomisée ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalisation or death from any cause in patiENTs with Atrial fibrillation/atrial flutter) a pour sa part évalué le produit contre placebo, chez des patients présentant tous des risques cardiovasculaires, et ayant soit une FA paroxystique, soit une FA permanente, soit un flutter. Elle a montré que la dronédarone administrée deux fois par jour à 400mg avait diminué la mortalité globale et les hospitalisations pour accident cardio-vasculaire, mais de manière non significative. Des analyses ultérieures ont par ailleurs montré une réduction du risque thromboembolique, sans rapport avec le TAT. (3-71)

L'étude ATHENA a montré pour la première fois une baisse de la morbi-mortalité grâce à ce TAA. Mais une étude antérieure (ANDROMEDA) avait montré une augmentation de cette mortalité. La raison est que cette étude comportait des patients avec une insuffisance cardiaque de stade IV sur l'échelle NYHA, alors qu'ils ont été exclus dans ATHENA. Ainsi, on a découvert que la dronédarone augmentait la mortalité cardiovasculaire chez les insuffisants cardiaques sévères ou récemment décompensés, alors qu'elle était plus efficace chez les insuffisants cardiaques de stades moins avancés. La dronédarone a donc été contre-indiquée chez les insuffisants cardiaque de stade III et IV. (54)

Depuis, un avis de la HAS a été émis le 22 juin 2011 sur la dronédarone estimant qu'une aggravation d'une insuffisance cardiaque de stade I et II ne peut être exclue chez des patients traités par dronédarone. En effet, au cours du suivi de pharmacovigilance, des décompensations cardiaques ont été observées chez des patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque de classe III, ou sans avoir une FEVG < 35%, et sans épisode récent de décompensation cardiaque. (72)

Elle est aussi contre-indiquée chez l'insuffisant hépatique sévère. Selon l'HAS, 141 cas graves d'atteinte hépatique, dont 2 cas ayant conduit à une transplantation, ont été signalés au niveau international. Ce potentiel hépatotoxique de la dronédarone est corroboré par les données de suivis nationaux de pharmacovigilance et motive une réévaluation du rapport bénéfice/risque, en cours, par l'agence européenne du médicament. (72)

L'étude PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study) a pour sa part comparé la dronédarone à un placebo chez des personnes en FA permanente. Elle a montré une augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires et des hospitalisations dans le groupe de la dronédarone. (35)

La dronédarone est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal sévère, et déconseillée en cas de FEVG < à 35%. Elle trouve sa place chez le patient sans insuffisance cardiaque, et avec une FEVG > 35%, sans pour autant concurrencer l'amiodarone en deuxième intention puisque moins efficace. Elle a donc pu être proposée en première intention à la place des TAA de classe Ic, sur cœur sain ou à la place du sotalol chez l'insuffisant coronaire, et dans le cadre de FA paroxystiques uniquement. (54)

En France, la spécialité contenant la dronédarone (multaq) a été déremboursée en janvier 2012 à cause de sa moindre efficacité par rapport à l'amiodarone et des effets indésirables graves : atteintes hépatiques, pulmonaires, et décompensation cardiaque. Ainsi le service médical rendu par le multaq est devenu insuffisant pour justifier son remboursement. De plus, les interactions potentielles de la dronédarone avec les autres médicaments utilisés dans le cadre de la prévention cardiovasculaire, notamment en cas de FA, rendent son utilisation difficile. Au cours du suivi de pharmacovigilance, une hémorragie a été observée dans 9 % des cas de coprescription dronédarone + AVK. Enfin, des atteintes pulmonaires, dont 21 cas de pneumopathie interstitielle, semblent indiquer que le risque d'effet indésirable pulmonaire, bien connu avec l'amiodarone, pourrait aussi exister avec la dronédarone (72)

Elle n'est donc pas interdite et reste dans l'arsenal thérapeutique des cardiologues, qui ont été invités en 2012, par l'AFSSAPS, à réévaluer le traitement par dronédarone. L'indication du Multaq est désormais limitée au maintien du rythme sinusal après une CV réussie chez les patients adultes cliniquement stables atteints de FA paroxystique ou persistante, et il n'est désormais plus possible pour un médecin généraliste de le prescrire. (73)

Un tableau résumant les posologies et les contre-indications des différents produits se trouve en annexe 10

2) Comment choisir le TAA ?

Selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2010 : Le choix du TAA est déterminé par l'efficacité du produit, mais surtout par sa tolérance. (54)

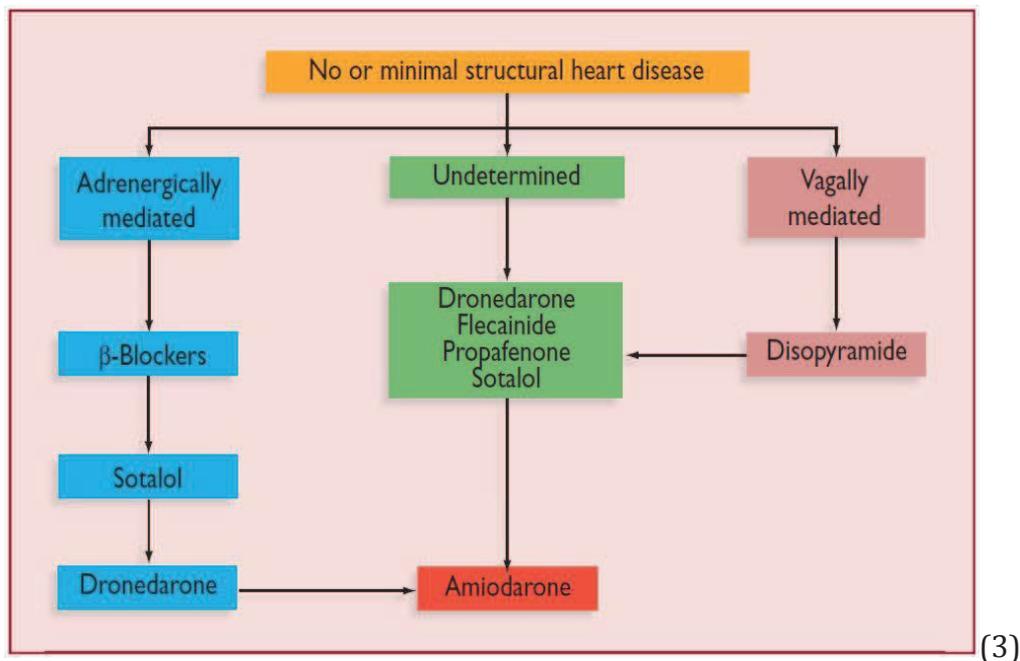
Notons dès à présent que la dronédarone avait toujours une place en première intention (sauf chez l'insuffisant cardiaque sévère) avant sa nouvelle évaluation bénéfique/risque (54) en 2011. Pour l'instant son utilisation dans la FA est suspendue. (74)

Chez les personnes ne présentant pas de maladie cardiovasculaire ou ne présentant que des troubles cardiovasculaires mineurs, presque tous les médicaments antiarythmiques peuvent être utilisés. La plupart des patient reçoivent au départ des β -bloquants. L'amiodarone est en général réservée à ceux chez qui les autres TAA ont échoués ou qui présentent une importante maladie structurelle du cœur. (3)

Le choix du traitement dépend en premier lieu du terrain : cœur sain ou maladie cardiaque.

Sur un cœur sain : Les β -bloquants représentent une première tentative logique chez les patients avec une FA isolée pour contrer les récurrences de FA lorsque celle-ci est liée à un stress mental ou physique (c'est-à-dire lorsqu'il s'agit d'une FA adrénérgique). S'ils ne suffisent pas, le flécaïnide, la propafénone, ou la dronédarone sont prescrits. Le disopyramide qui a un effet anti-cholinérgique marqué peut quant à lui être efficace dans les FA vagales. (3)

Arbre décisionnel des recommandations 2010 :



Le TAA est basé sur la cause du déclenchement de la FA (vagale ou adrénérgique)

On utilise donc flécaïnide, propafénone ou sotalol, mais plus la dronédarone. Si ça ne marche pas on a le choix entre deux attitudes : soit l'amiodarone, puis une ablation endocavitaire de la FA si l'amiodarone n'apporte pas le résultat escompté, soit l'ablation d'emblée.

Dans le cas d'une "crise unique" de FA paroxystique isolée sur cœur sain, il n'y a pas lieu de proposer un TAA. Et dans le cas de crises peu fréquentes, la stratégie de la "pilule dans la poche" ou "pill in the pocket" peut être proposée pour terminer une crise FA persistante. (54)

Patients avec une maladie cardiaque sous-jacente : Tout dépend de la maladie cardiaque sous-jacente justement. On les subdivise en trois types : l'hypertension, l'ischémie cardiaque, et l'insuffisance cardiaque congestive.

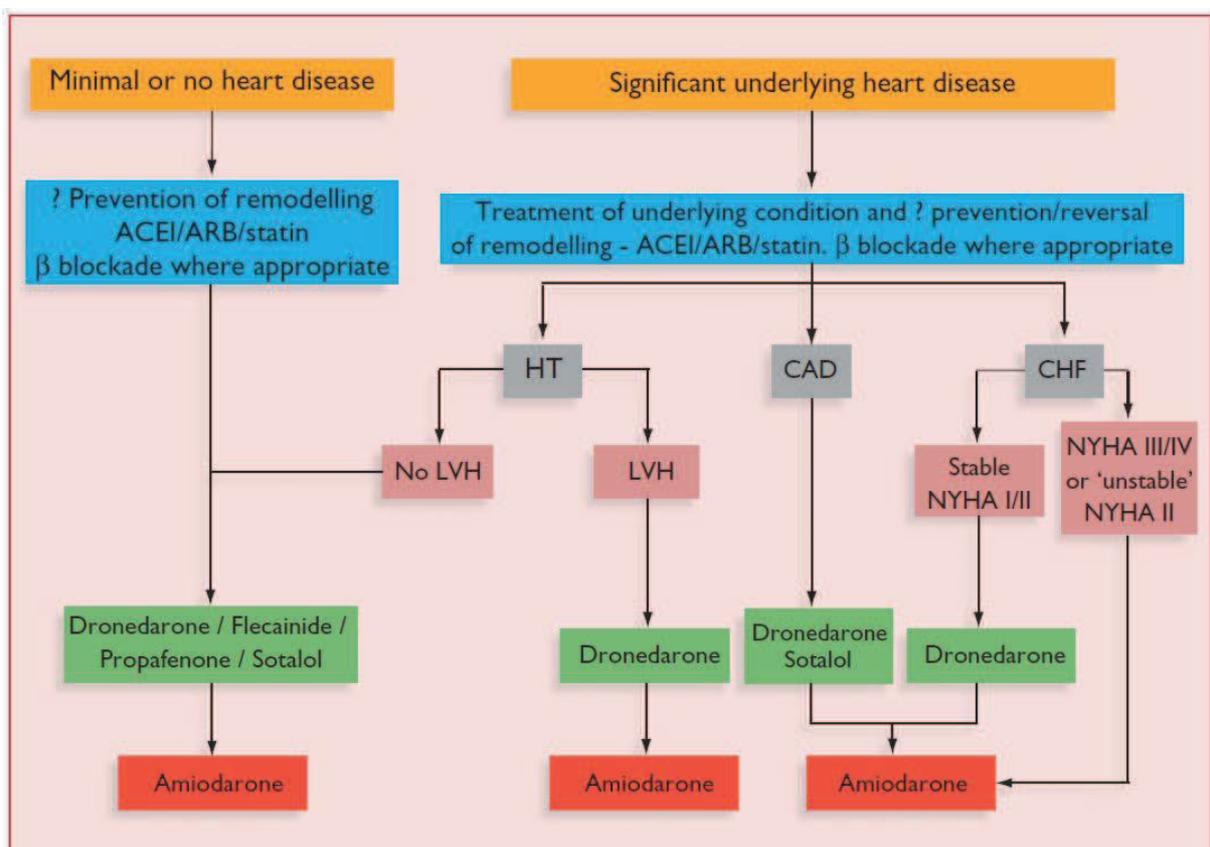
Flécaïnide et propafénone ont des effets proarythmiques marqués et un effet inotrope négatif un peu dangereux dans le traitement des arythmies.

Le sotalol lui est torsadogène, ce qui est surtout susceptible de survenir dans l'insuffisance cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche. Par contre des études montrent qu'il est plus approprié dans un contexte d'insuffisance coronarienne.

Dans l'insuffisance cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche, seule l'amiodarone est utilisée en Europe. Par contre, il y a un doute sur sa sécurité d'utilisation chez les patients en insuffisance cardiaque de classe NYHA III. (3)

Même si l'amiodarone n'a pas fait l'objet d'une étude à grande échelle comme la dronedarone, des méta-analyses ont montré que ses effets cardio-toxiques sont trop importants pour obtenir un réel effet bénéfique. On lui préférerait donc la dronedarone dans ce cadre là du CRC au long cours avec une maladie cardiaque sous-jacente. Cependant si la dronedarone ne donnait rien, le recours à l'amiodarone pouvait être nécessaire. La dronedarone pouvait être donnée dans les 3 types de cardiopathies sous-jacentes, sauf chez les patients de classe NYHA III ou IV. (3)

Arbre décisionnel des recommandations européennes de 2010, avant la réévaluation de 2011 :



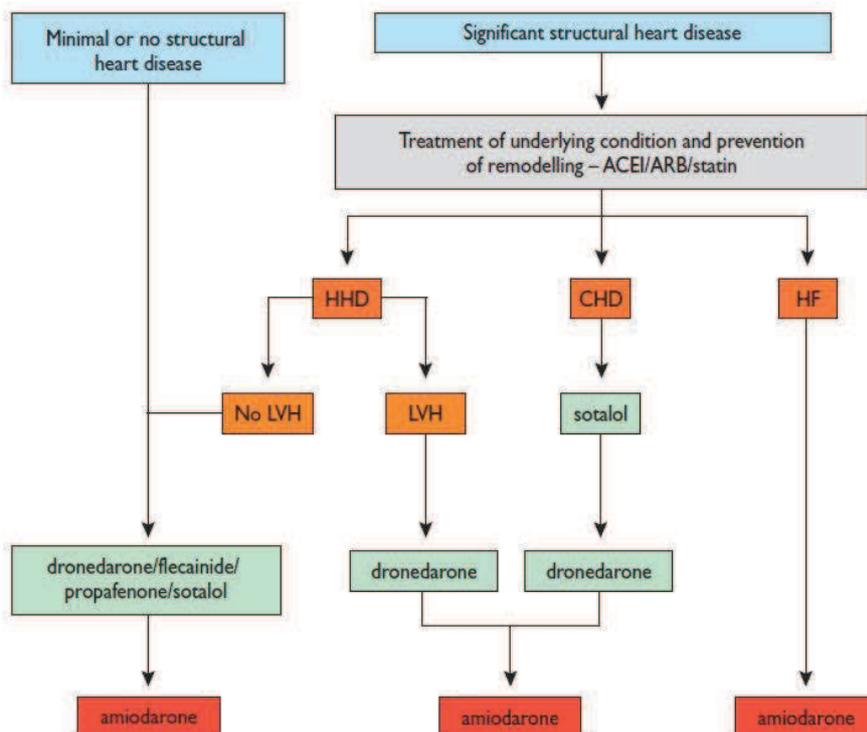
HT = hypertension, CAD = coronary artery disease : maladie artérielle coronaire, CHF = congestive heart failure : insuffisance cardiaque congestive, ACEI = Angiotensin-converting enzyme inhibitor : inhibiteur de l'enzyme de conversion (prils), ARB : angiotensin receptor blocker = antagonistes de l'angiotensine (sartans), LVH = left ventricular Hypertrophy : hypertrophie ventriculaire gauche, NYHA = New York Heart Association, unstable = décompensation cardiaque au cours des 4 dernières semaines. Le choix du traitement idéal dans la prévention du remodelage reste controversé. (3)

Après la mise à jour des recommandations en 2012 : la dronedarone reste un traitement possible mais perd sa place face à d'autres alternatives dans certaines situations. La conséquence des études PALLAS et ANDROMEDA est que la dronedarone n'est pas

recommandée en cas de FA permanente, ni en cas d'insuffisance cardiaque, tout stade confondu. Le médicament peut toujours être utilisé dans la FA paroxystique ou dans la FA persistante en post-cardioversion. De plus sa prescription et son suivi doit se faire sous contrôle d'un spécialiste. (35)

L'Agence européenne du médicament la contre-indique désormais chez les patients en instabilité hémodynamique, en insuffisance cardiaque (ou avec des antécédents d'insuffisance cardiaque) ou avec une dysfonction ventriculaire gauche. (35)

Voici le nouvel arbre décisionnel de 2012 :



(35)

Patients avec une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) : Dans cette situation le sotalol est associé à une augmentation des effets proarythmiques. Ce sont le flécaïnide et la propafénone qui sont en général utilisés. Ceci dit, un risque proarythmique existe aussi chez les patients avec une HVG significative (paroi ventriculaire >1,4 cm) associée à une insuffisance coronarienne. Comme la dronédarone s'était montrée assez sûre d'utilisation et bien tolérée dans des études qui incluaient ce type de patients, la question fut posée de savoir si ça ne valait pas la peine de l'utiliser de façon plus générale dans cette population en première intention. (3) La dronédarone était donc proposée en première intention. Maintenant c'est l'amiodarone (auparavant proposée en cas d'échec de la dronédarone). Notons que sur une HTA sans HVG significative, on procède comme sur un cœur sain. (54).

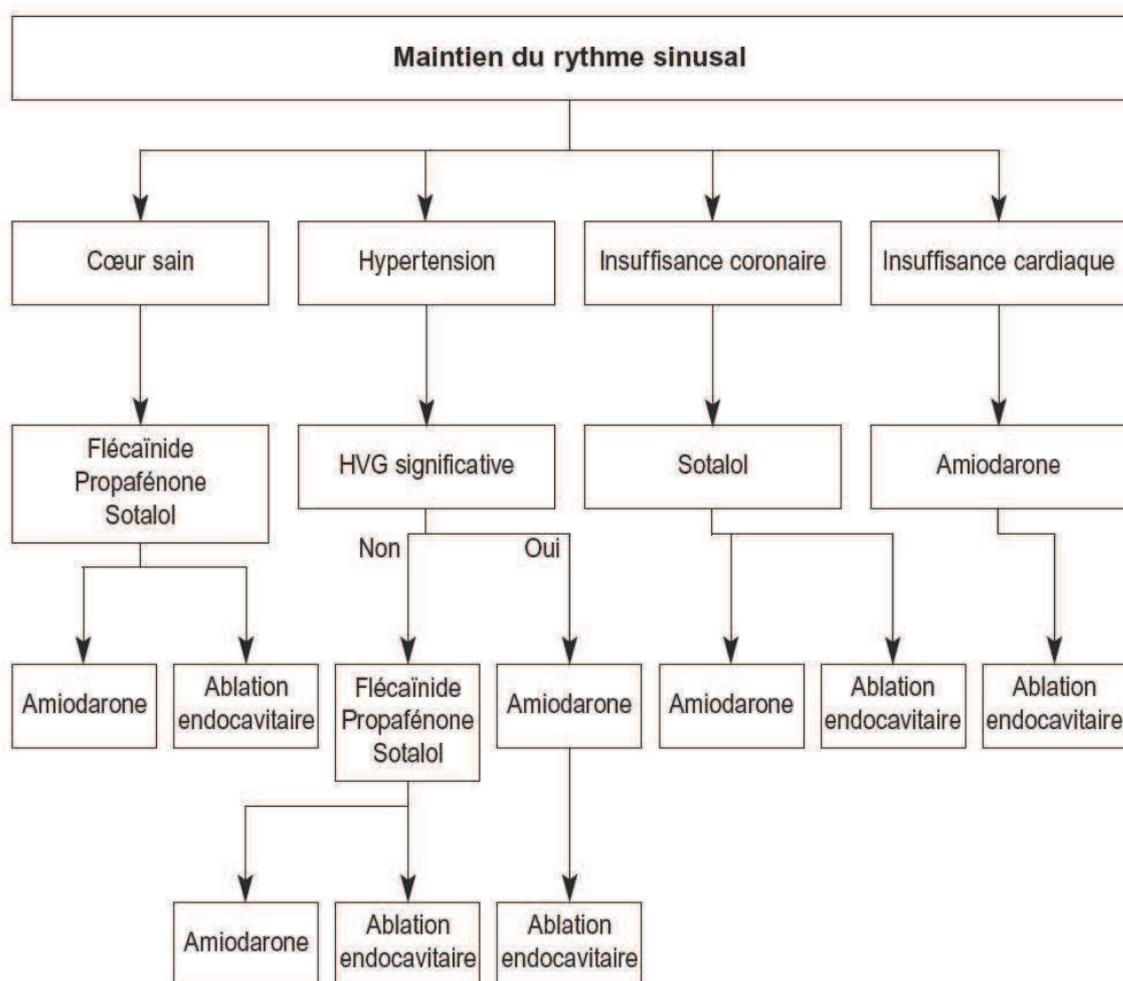
Patient avec maladie coronaire : Ils ne doivent pas recevoir de flécaïnide ou de propafénone. On utilise en première intention le sotalol. La dronédarone était aussi proposée comme TAA de première intention. Elle était même préférée pour sa sécurité

d'utilisation. En cas d'échec, on peut recourir à l'amiodarone, puis à une ablation en cas d'échec de l'amiodarone, ou directement à l'ablation. (3-54)

Patients insuffisants cardiaques : L'amiodarone est le seul TAA autorisé. On la réservait auparavant aux IC de stade III, IV ou II avec récente décompensation, et la dronédarone était proposée aux stades I ou II. (54)

Finalement les TAA de la classe Ic (propafénone et flécaïnide) sont contre-indiqués chez le coronarien, en cas d'HVG importante, ou de dysfonction ventriculaire gauche. De plus, chez le **sujet âgé**, les TAA de classe Ic peuvent aggraver une dysfonction sinusale. La présence d'un bloc de branche gauche contre-indique également leur utilisation chez ces patients. (54)

Enfin le choix du TAA sera fait en fonction des **préférences du patient** car il ne sert qu'à assurer son confort, et n'a aucun bénéfice en termes de survie. (54)



(4)

Voici l'arbre décisionnel sans la dronédarone et avec l'alternative thérapeutique qu'est l'ablation endocavitaire en cas d'échec du maintien en rythme sinusal par TAA.

3) Quelques remarques sur l'utilisation des médicaments :

Avant l'instauration d'un TAA, il convient de vérifier la **kaliémie et la créatininémie**. La créatinine provient essentiellement de la dégradation musculaire de la créatine, mais aussi de l'alimentation protéique. Les sorties de cette substance se font presque exclusivement par la voie rénale. Une créatininémie élevée permet donc de suspecter une souffrance du muscle cardiaque ou une insuffisance rénale. (75) Quant à la kaliémie (valeur normale : de 3,5 à 4,5 mmol/L), elle influe sur le bon fonctionnement du muscle cardiaque, une hyperkaliémie pouvant être à l'origine d'un arrêt cardiaque. Elle permet aussi la recherche d'un trouble de l'hydratation ou d'un déséquilibre acido-basique, ainsi qu'une évaluation des maladies du rein, du tube digestif, ou des glandes endocrines. (54)

Contre-indications des TAA de classe Ic que sont la flécaïnide et la propafénone :

- En cas de bloc de branche gauche (autorisé en cas de bloc de branche droit)
- Si on a un élargissement des QRS > 25%, il faut les arrêter
- En cas d'antécédents de flutter.
- Dans toute insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque, ou en cas de FEVG < 50%
- En cas d'HTA avec HVG < 1,4 mm
- En cas de syndrome de Brugada (maladie génétique rare associée à un risque élevé d'arythmie ventriculaire pouvant entraîner syncope et mort subite, sur un cœur structurellement sain.) (54)

Le sotalol nécessite un QT < à 460 ms. Si le QT est > à 500 ms, il faut arrêter le sotalol. Il nécessite aussi d'avoir un ionogramme normal, et d'être vigilant lors d'associations à d'autres médicaments torsadogènes. (54)

L'amiodarone est la plus efficace des molécules, mais elle n'est finalement proposée qu'en deuxième intention à cause de ses effets indésirables. Elle n'est proposée en première intention que lorsqu'il y a des contre-indications aux autres TAA, ou en cas d'insuffisance cardiaque sévère ou instable. (54)

D'une part, elle contient de l'iode. Elle est contre-indiquée en cas d'hyperthyroïdie (pas en cas d'hypothyroïdie).

D'autre part, l'amiodarone expose à un risque de pneumopathie (fibrose), plus fréquente la première année de traitement, et qui augmente avec l'âge, les antécédents de pneumopathie, et la posologie (risque de 1% à 200mg, de 5% à 400mg). Elle se traduit par une dyspnée (90%), une toux (50%), et une fièvre (20%). Elle peut évoquer un tableau d'insuffisance cardiaque sauf que le dosage du peptide natriurétique de type B est normal. (54) Ce peptide est sécrété de façon physiologique par certains cardiomyocytes. Sa sécrétion peut être augmentée lors d'une augmentation de la tension pariétale du cœur, d'un étirement des myocytes (dilatation ventriculaire), signant alors une souffrance cardiaque par hypertrophie. (76) Il n'est donc pas sur-sécrété lors de la fibrose induite par l'amiodarone. Enfin une pneumopathie fébrile par amiodarone persiste malgré les antibiotiques. Le traitement consiste en l'arrêt de l'amiodarone et en une corticothérapie d'un mois à 1mg/kg/jour (puis une diminution progressive des

corticoïdes sur 6 à 12 mois). Cette complication se traduit par le décès dans 5 % des cas. C'est bien pour cela que la dronédarone représentait une belle alternative : pas de dysthyroïdies, de réactions cutanées, de neuropathie ou de fibrose pulmonaire. (54) L'amiodarone nécessite donc une surveillance : dosage de la TSH une fois par mois, un bilan hépatique, une radio pulmonaire une fois par an. Un QT > 500 ms impose là aussi l'arrêt de l'amiodarone. (54)

4) Suivi du TAA au long cours :

Il convient de rechercher des signes qui impliqueraient leur arrêt, et d'évaluer leur tolérance :

- Un élargissement du QRS > 25% à sa valeur initiale lors d'une association d'un TAA de classe Ic.
- Un allongement du QT qui devient supérieur à 500 ms sous amiodarone ou dronédarone.

Lors d'un TAA, on peut tolérer de rares et brèves récidives de FA, le TAA n'en sera pas forcément modifié, du moment que le patient est en rythme sinusal prépondérant.

Enfin en cas de passage à un FA chronique, l'amiodarone ou les TAA de classe Ic seront remplacés par des médicaments bradycardisants. On passe sur un CFC plutôt que de rester sur un CRC. (77)

3) Retour au rythme sinusal par des thérapeutiques non médicamenteuses :

Là aussi il s'agit d'une prise en charge au long cours de la FA.

a) Ablation endocavitaire de la FA par cathéter :

J'ai eu l'occasion au cours de mon travail sur la FA d'assister à une opération d'ablation de la FA par cathéter. Le docteur Lotfi Larouchi exerçant à Bayonne m'a convié à suivre l'intervention qui s'est déroulé dans un bloc opératoire du service cardiologie de l'hôpital de la côte basque. Le docteur Christophe D'Ivernois a ensuite pris le relai et a pratiqué l'ablation en me prodiguant de nombreuses informations techniques.

L'ablation des foyers ectopiques permet une récupération progressive de la longueur normale des cycles atriaux et de retrouver le rythme sinusal. (Technique de CRC) (3)

Il faut distinguer deux situations :

- La FA paroxystique due à des foyers présents en grande majorité au niveau de la jonction entre les veines pulmonaires et l'atrium gauche, ou autour de cette zone. L'ablation est dans ce cas plus simple puisqu'elle se résume à isoler ces veines pulmonaires.

- Les FA persistantes ou permanentes sont dues à un remodelage électrophysiologique et à des modifications structurales importantes au niveau de l'OG. Les sites ectopiques sont répartis dans tout l'atrium. L'ablation est alors beaucoup plus difficile, son taux de succès est plus bas, et ses complications plus élevées. (78)

L'ablation a pour ambition de soigner définitivement la FA paroxystique. "La guérison est totale dans près de 80% des cas" selon le Dr. Larouchi. Le suivi des patients montre qu'à long terme, le rythme sinusal est mieux préservé, mais les récurrences tardives ne sont pas rares non plus. La plupart des études menées à ce sujet intègrent des patients avec des troubles cardiovasculaires concomitants mineurs, ou inexistantes. (3)

L'ablation de la FA a été utilisée au départ sur des patients atteints de FA devant subir une chirurgie pour d'autres cardiopathies. Initialement, la procédure consistait à pratiquer des incisions dans certaines zones de l'oreillette, bloquant ainsi les circuits électriques responsables de l'apparition ou de la stimulation de la FA. Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la FA ont permis d'améliorer et de simplifier la technique chirurgicale. De nos jours, l'intervention chirurgicale est toujours pratiquée et peut être accomplie grâce à une approche thoracoscopique à cœur battant. En parallèle de ces progrès dans l'ablation chirurgicale, les électrophysiologistes ont mis au point des techniques de cathétérisme moins invasives. L'ablation chirurgicale doit être bien distincte de l'ablation par cathéter. (78)

1) Indications :

Doivent être pris en compte :

- Le stade de la maladie atriale (c'est-à-dire le type de FA, son histoire, la taille de l'atrium)
- La présence et la sévérité des maladies cardiovasculaires associées.
- Les alternatives médicamenteuses possibles (CRC ou CFC).
- Les préférences du patient.

Elle est indiquée en cas de symptômes récidivants ou très gênants malgré un traitement médicamenteux optimal (CRC ou CFC), chez des patients en FA paroxystique et sans maladie cardiaque majeure. Elle n'est pas utilisée dans l'espoir de prolonger la vie puisque cela n'a pas été prouvé. Il n'y a donc pas d'indication chez les patients peu ou pas symptomatiques. Elle n'est proposée qu'en cas d'échec à au moins un antiarythmique, en deuxième intention. Elle est également déconseillée chez les personnes de plus de 75 ans, ainsi qu'en cas d'OG très dilatée (de plus de 55 mm), les chances de succès étant faibles. (3-77)

Des études randomisées uni-centriques, et des études prospectives multicentriques ont montré un meilleur maintien en rythme sinusal par rapport aux antiarythmiques, et ce de manière significative. Cependant la plupart de ces études ne comportent que des patients résistants aux antiarythmiques, et leur suivi n'a été fait qu'à court terme. (3)

De plus, l'expérience du praticien qui procède à l'ablation est un critère important. Dans la quasi totalité des études menées, l'ablation a été pratiquée par un médecin très expérimenté, avec une équipe d'experts, et dans des locaux spécialisés. En pratique, l'opération se déroule plus souvent avec des médecins moins expérimentés. Les comparaisons directes entre l'ablation par cathéter et les TAA en première intention sont rares. Ainsi étant donné la capacité de l'ablation à permettre le retour en rythme sinusal, chez les patients en FA paroxystiques et n'ayant aucune maladie cardiaque (ou une maladie cardiovasculaire mineure), et la faible dangerosité de la technique lorsqu'elle est pratiquée par du personnel hautement qualifié, l'ablation peut être proposée en 1ère intention chez certains patients. (3)

Pour les FA persistantes ou persistantes longue durée, sans problème cardiaque majeur sous-jacent : la balance bénéfice/risque en faveur de l'ablation est moins évidente. Des procédures d'ablation plus vastes et répétées sont parfois nécessaires. Il semble alors raisonnable de ne la proposer que si le patient est réfractaire aux TAA. Pour ce qui est des patients sous amiodarone, étant donné la gravité de ses effets secondaires, particulièrement présents sur le long terme, l'ablation par cathéter peut devenir une alternative intéressante chez les jeunes patients. (3) Ce fut le cas de la patiente subissant l'opération à laquelle j'ai assisté.

Pour une FA paroxystique ou persistante associée à des maladies cardiaques majeures, le TAA est recommandé en première intention avant l'ablation qui devient plus longue et plus compliquée. L'ablation n'est alors justifiée que si les symptômes de la FA sont sévères. L'ablation devient pour ces patients un traitement de dernier recours, tout comme l'amiodarone n'est utilisée qu'après avoir essayé d'autres TAA moins toxiques. (3) A noter qu'une équipe de Bordeaux a montré une amélioration spectaculaire de la FEVG après une ablation de FA permanente associée à une cardiomyopathie dilatée. (77) Ainsi, certains patients avec des comorbidités associées à la FA peuvent tirer grand bénéfice de l'ablation, comme l'insuffisant cardiaque qui voit sa FEVG et sa tolérance à l'exercice augmenter. (3)

2) Préparation :

Avant de procéder à l'ablation, un ECG 12 dérivations, et/ou un holter, doit être pratiqué pour confirmer la nature de l'arythmie, et un ETT permettra d'identifier ou d'exclure une maladie cardiaque structurale sous-jacente. Un IRM ou un scanner peut donner des informations tridimensionnelles propres à chaque patient et très utiles pour l'opération, et donner une bonne idée de l'importance d'une éventuelle fibrose atriale. Dr. Larouchi explique à ce sujet, que lors d'un récent congrès à Chicago, ont été présentées de récentes techniques d'IRM permettant même d'établir si le patient est éligible ou non à l'opération, car selon le degré de fibrose observé on peut savoir si l'ablation va être efficace ou inutile. Pour éliminer tout risque de thrombus durant l'opération, une anticoagulation est aussi mise en place et un ETO exclut la présence de caillot cardiaque. (3) Lors de l'opération à laquelle j'ai assisté, un contrôle du degré d'anticoagulation ACT

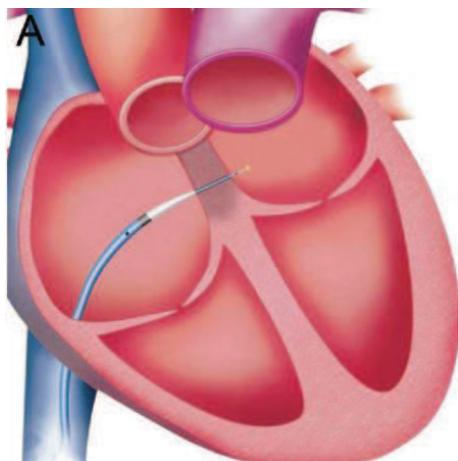
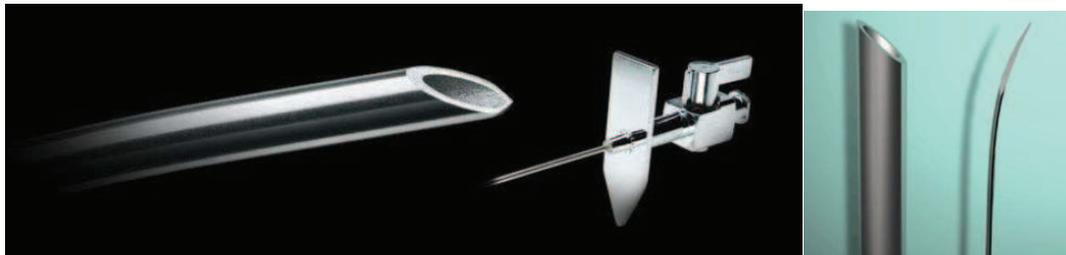
(activated clotting time) a été effectué toutes les 20 minutes, permettant de connaître l'efficacité de la forte dose d'héparine administrée.

3) Déroulement :

Les épisodes de FA sont en général déclenchés par des foyers arythmogènes situés au niveau des veines pulmonaires (VP), près de l'embouchure atriale. La technique pour empêcher la survenue de nouveaux épisodes est d'isoler électriquement les VP du reste du cœur. (3)

Il s'agit pour ce faire d'introduire des électrodes par voie veineuse grâce à des cathéters. Lors de l'intervention, 4 sondes ont été mises en place. Elles sont toutes introduites par les veines fémorales droites et gauches, et remontent par cathétérisme jusque dans l'atrium droit via la veine cave inférieure.

Chaque sonde peut non seulement enregistrer l'activité électrique du myocarde environnant, et aussi imposer une stimulation électrique pour observer la conduction de l'influx nerveux jusqu'à une autre de ces sondes. Une sonde dite "hissienne" est placée au contact du faisceau de His, et enregistre ou déclenche son activité. Une sonde dite "Sinus co" est placée en regard du sinus coronaire, celui-ci ayant des rapports anatomiques avec le nœud auriculo-ventriculaire. Grâce à elle c'est l'activité du NAV qui est explorée ou stimulée. Deux autres cathéters arrivent dans l'OG après avoir traversé l'OD et le septum interatrial. (77). Pour le traverser le Dr D'Ivernois a utilisé un BRK. C'est une aiguille introduite dans le cœur par cathéter qui permet la perforation trans-septale.

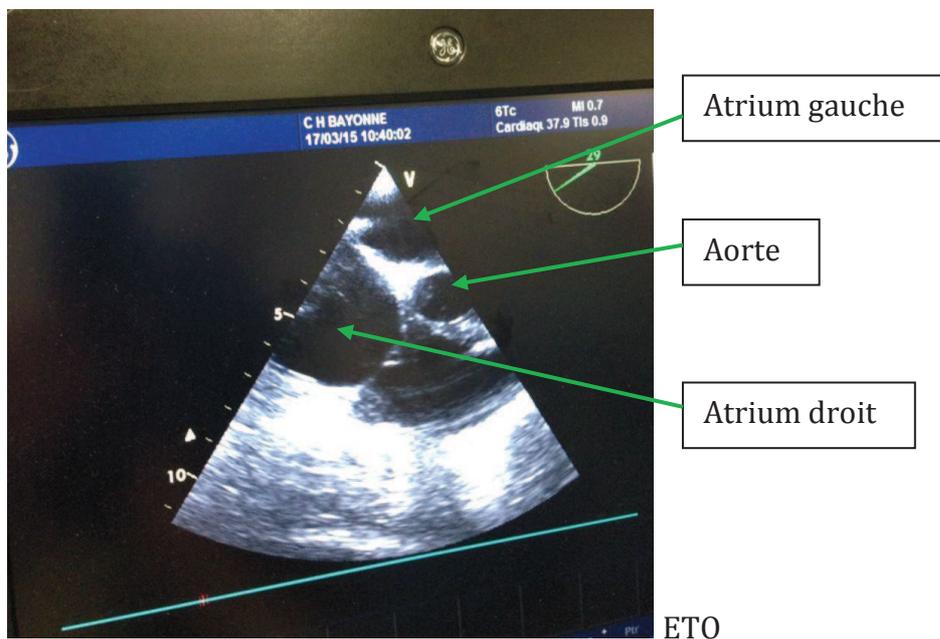


Aiguille BRK (79)

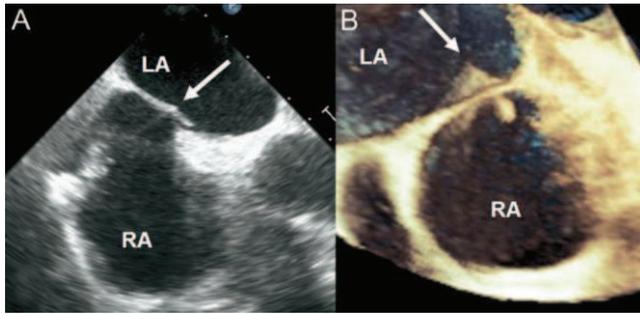
Au début de l'intervention, une sonde orientable d'échographie a été introduite dans l'œsophage de la patiente pour procéder à une ETO. Cela permet non seulement de s'assurer de l'absence de caillot auriculaire, mais aussi de guider la traversée trans-septale du BRK (puis des deux derniers cathéters).



La zone visée est grande comme un angle. C'est un moment délicat de l'opération car si l'on vise trop en arrière on sort du cœur vers le péricarde, et si l'on vise trop en avant on risque de piquer l'aorte. C'est pourquoi le Dr Larouchi guidait par ETO le Dr D'Ivernois.



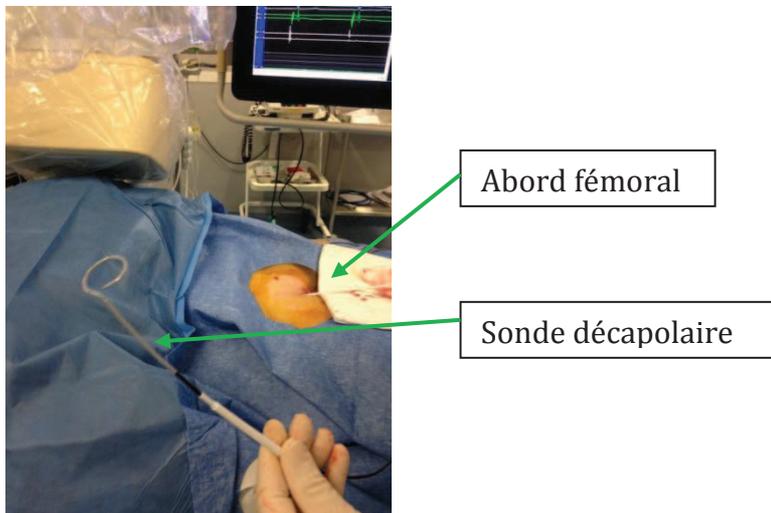
Un phénomène de "tenting" (comme un toit de tente) apparaît à l'ETO lorsque le BRK pique. Il indique le lieu de la piqûre et permet de confirmer qu'elle se déroule au bon endroit.



RA = atrium droit, LA = atrium gauche

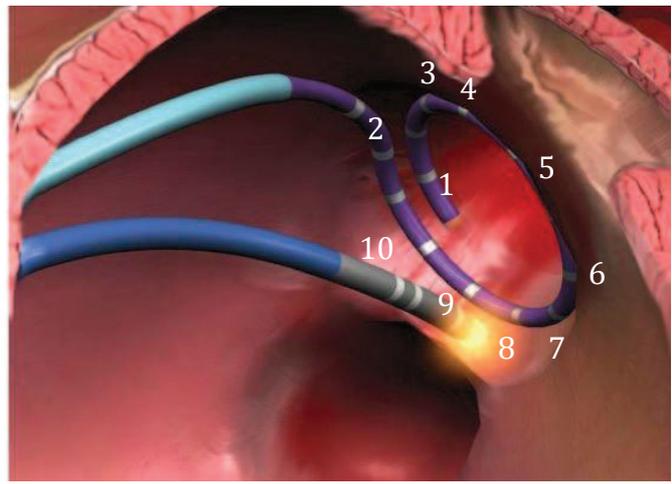
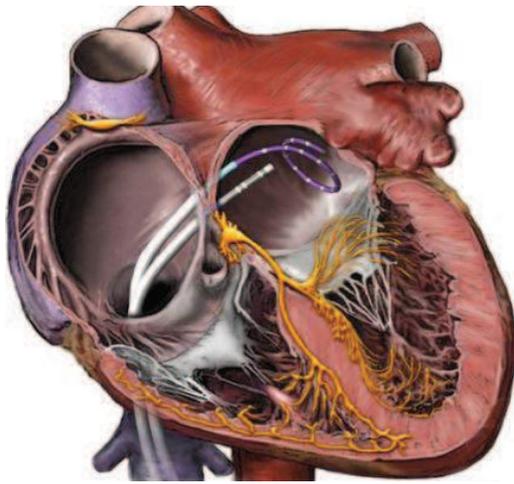
(79)

Finally, the two catheters pass into the left atrium. One of the two catheters corresponds to a decapolar catheter. It is a circular catheter that allows "mapping" the entire circumference of the ostium of each VP. This will serve to guide the "circumferential" ablation of the VP which will be done with the last catheter: the ablation catheter. (3)



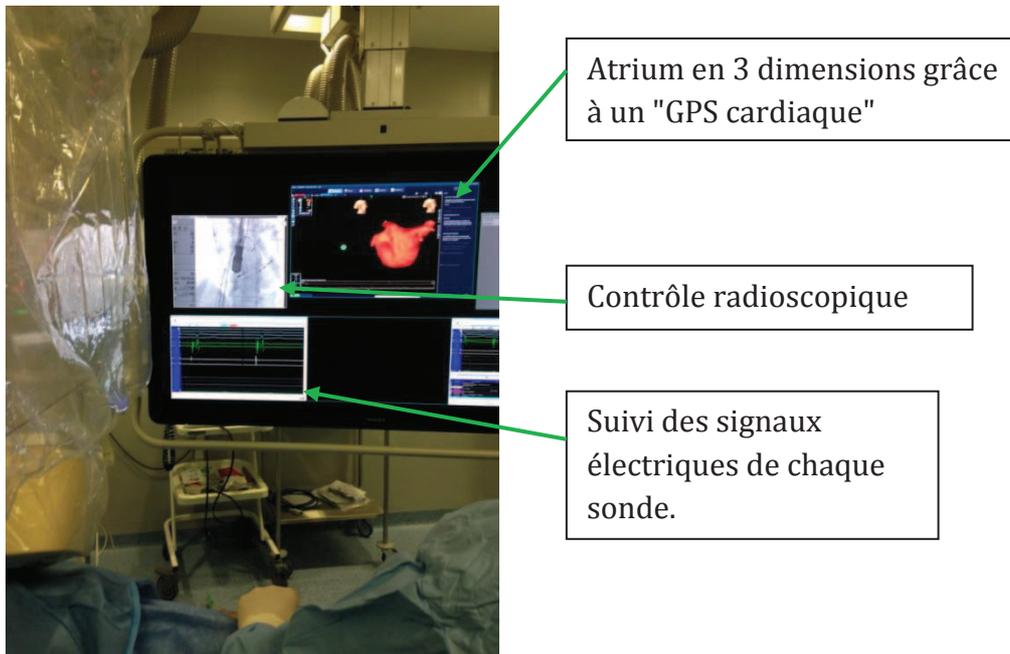
The decapolar catheter is also introduced through a femoral vein in a deployed position.

Radiofrequency ablation uses the energy of an alternating current of 300 to 3000 kHz (like an electric scalpel) (77) allowing to "burn" the arrhythmogenic tissues on the internal surface of the left atrium and particularly around the orifice of the pulmonary veins. (78) This catheter therefore causes lesions in a sequential, "point by point", manner, thanks to energy discharges in the tissue that then ceases to be able to conduct the influx, isolating thus the VP. The practitioner leaves in place the sinus co and hisian catheters, and manipulates the two others one by one.



(80)

La sonde décapolaire circulaire possède 10 pôles (ici notés de 1 à 10), entre lesquels l'activité électrique myocardique est enregistrée ou stimulée. Cela permet de savoir si la conduction d'influx anormaux passe plutôt par des chemins antérieurs, postérieurs, supérieurs ou inférieurs. Par exemple, les points d'ablation se feront donc plutôt en bas de l'ostium de la VP si la sonde décapolaire détecte une activité anormale dans le bas de la VP (entre 8 et 9 sur le schéma précédent). Le but est toujours de limiter un maximum les points d'ablation afin de d'exposer le patient à un minimum de radiations et éviter les effets indésirables qui en découlent. Une fois les points d'ablation effectués aux bons endroits, la sonde décapolaire permet de tester la bonne isolation de la VP. Il s'agit d'appliquer un courant entre 1 et 2, puis entre 2 et 3, et ainsi de suite jusqu'à 10, et l'on regarde s'il y a une conduction, au niveau des sondes Sinus co et hissienne. S'il n'y a pas de signaux détectés c'est qu'il n'y a plus de communication entre la VP et le reste du cœur et que l'on a bien détruit le (ou les) "chemin(s)" de conduction à l'origine de l'arythmie. On procède de la sorte pour chacune des 4 VP. Le praticien opère grâce à un "GPS cardiaque" qui permet une modélisation de l'atrium en 3 dimensions. Il délivre les radiofréquences grâce à une pédale, et contrôle les signaux cardiaques de chaque sonde sur un écran. Le tout est effectué contrôle radioscopique.



Il est assisté par un technicien qui communique avec lui par micro.



L'opération dure 2 à 5 heures dans la FA paroxystique et 4 à 6 heures dans la FA persistante. Elle se déroule sous anesthésie générale. Elle impose un arrêt des AVK 72 heures avant la procédure, et un relai par héparine est mis en place. L'héparine est arrêtée avant le cathétérisme transseptal. Le patient reste 72 heures en unité de soin intensif en cardiologie, justifié par le risque de tamponnade. (77)

La tamponnade est une adiaстolie (absence de remplissage des cavités droites) aiguë par augmentation importante et rapide de la quantité de liquide péricardique, aboutissant à une chute du débit cardiaque et de la pression artérielle par compression du cœur. Il s'agit d'une urgence puisqu'il y a un risque d'arrêt cardio-respiratoire. (81) Et en effet, il y a souvent un petit épanchement péricardique suite à l'opération, mais il régresse rapidement. En l'absence de complications le patient peut sortir entre J2 et J4. (77)

4) Isolation des veines pulmonaires :

Dès l'instant où un potentiel d'action caractéristique émane de la VP il est repéré par la sonde décapolaire, et la procédure d'ablation peut avoir lieu, même si cela n'a pas déclenché d'arythmie. Des lésions transverses ou "segmentaires" sont alors pratiquées près de l'ostium permettant la dissociation électrique. La procédure est associée à un risque de sténoses voire d'occlusion de l'ostium. Dans les récurrences de FA rapportées suite à l'intervention, sont en cause des circuits de réentrée de l'influx qui part de l'atrium, tourne autour de la VP, et revient ensuite vers l'atrium. Dans ce cas l'ablation ne permet pas d'empêcher l'arythmie puisque finalement elle ne provient pas des VP. Ce peut aussi être le fait d'une isolation incomplète des VP. Il y a aussi des cas où le foyer arythmogène est situé au niveau de l'ostium et l'ablation a été inefficace ayant été faite trop près de la VP. (3)

Pour faciliter l'ablation et diminuer le risque de sténose des VP, les sites d'ablations sont désormais plus loin dans l'atrium, formant une longue lésion autour d'une VP ou de deux VP homolatérales. Ceci prévient le phénomène précédemment cité selon lequel la VP peut servir de zone "gâchette" de la FA, comme de support pour la conduction anormale d'influx. Suite à l'isolation électrique des 4 VP, une FA déclenchée ne peut pas se maintenir chez 54% des patients. Cela suggère que les VP sont bien souvent le "substrat" permettant le maintien de la FA. Une étude récente montre qu'un cerclage incomplet autour des VP est un facteur prédictif important d'arythmies. (3)

Le fait de pratiquer l'ablation au niveau de la VP ou au niveau de l'antrum des VP est la pierre angulaire de l'intervention. L'isolation complète des 4 VP est le but recherché, car elle est reconnue comme étant le meilleur critère de réussite. De plus, des études montrent que la majorité des récurrences de FA sont dues à une reconnexion des VP avec l'atrium. Les opérations répétées d'isolation des VP sont associées à une élimination totale de la FA chez 90% des patients suivis à court et moyen termes. (3)

Parfois la conduction électrique peut réapparaître après une première ablation nécessitant de répéter la procédure après quelques semaines ou quelques mois. Parfois, (au cours d'une procédure subséquente) d'autres zones de l'oreillette gauche doivent subir une ablation pour éliminer la FA. (78) Ce sont souvent des patients en FA persistante. L'atrium gauche (voire les deux) est alors compartimenté en connectant entre eux les obstacles anatomiques ou les obstacles électriques et ce, grâce à la technique d'ablation "linéaire". Ainsi différentes régions du cœur sont isolées électriquement et cela prévient les réentrées. De nombreux schémas d'isolations ont été expérimentés mais on ne peut prédire lequel sera le plus adapté selon les patients. Les lésions d'ablation linéaires doivent être trans-murales, c'est-à-dire assez profondes pour assurer un véritable blocage de la conduction électrique dans le cœur, et ceci n'est pas facile à obtenir. (3)

Pour pallier au problème des lésions séquentielles qui augmentent le risque d'isolation incomplète lors des techniques d'ablation, certains dispositifs ont été mis au point pour procéder en une seule, voire en quelques décharges d'énergie seulement : grâce à un

ballon, un cercle extensible, ou à un maillage. (3) Sur le marché européen, il existe également différents types de cathéters d'ablation utilisant diverses formes d'énergie. Les principes physiques les plus couramment utilisés sont la radiofréquence et la cryoablation, mais d'autres techniques utilisent un faisceau laser ou les ultrasons comme source d'énergie. (78)

Dans la cryoablation, on utilise un ballon positionné dans l'ostium de chaque VP, porté à de très basses températures : - 40 à -70 °C. Les résultats sont assez voisins de ceux par radiofréquence, avec des taux de prévention à un an de 75% pour la FA paroxystique. Par contre la cryoablation ne crée pas de lésions dans l'oreillette, elle permet simplement d'isoler les veines pulmonaires, et à ce titre n'est pas adaptée à la FA persistante. (77)

5) Complications :

L'ablation par cathéter de la FA est une procédure complexe nécessitant que le cardiologue qui intervient possède des compétences techniques de haut vol. Comme un ou plusieurs cathéters sont insérés dans le cœur par les veines et que le septum interatrial doit être traversé pour atteindre l'OG, la procédure n'est pas dénuée de risques. Des complications graves ont été signalées dans 3 % des cas. (Décès, tamponnade cardiaque, et accident ischémique transitoire ou l'AVC) Ajoutons le risque supplémentaire de 5 % de complications moins graves dont certaines nécessitent cependant une hospitalisation ou une correction chirurgicale. Les patients qui subissent une ablation par cathéter sont exposés aux rayons X pendant une période prolongée. On rapporte des doses de rayonnement efficace de 1,10 à 27,25 millisieverts par procédure d'ablation, ce qui équivaut à la dose à laquelle serait exposée une personne soumise à 50 à 1350 radiographies pulmonaires. À partir de ces chiffres, on estime que le risque de malignité mortelle attribuable à l'exposition aux rayons X est compris dans une fourchette entre 0,2 et 2.1 pour mille par procédure. (78)

Dans 4,5% des ablations de FA paroxystique, il y a des complications. Elles sont plus fréquentes dans les ablations de FA persistantes et permanentes mais cela n'est pas encore chiffré. Ces complications sont :

- Les AVC (0,23%) qui sont devenus négligeables grâce aux protocoles d'anticoagulation bien codifiés.
- Les tamponnades. (1,3%)
- Les sténoses des veines pulmonaires. (0,29%)
- Les paralysies phréniques. (77) Elles se traduisent par une ascension et une immobilité de la coupole diaphragmatique liée à une atteinte nerveuse. (82) Elles sont plus fréquentes à droite qu'à gauche, et plus souvent rencontrées avec la cryoablation mais sont alors plus souvent réversibles.
- La fistule entre l'OG et l'œsophage (0,04%). Très rare mais fatale.
- Les flutters gauches cicatriciels, qui sont une des principales causes de réablation.
- Le décès perprocédural, qui est exceptionnel (0,15%) (77)

6) Les taux de succès :

FA paroxystique récidivante	65 à 80%
FA persistante ou permanente	50 à 70%

Pour atteindre ces taux, cela nécessite souvent de faire une deuxième séance quelques mois plus tard. L'ablation est bien supérieure au traitement médicamenteux dans la prévention des récurrences. 20% des patients en FA peuvent en bénéficier selon les recommandations, mais les centres français ne peuvent assurer l'ablation que de 2% des FA. Cela laisse encore par défaut une large place aux TAA. (77)

7) Les facteurs d'échec de l'ablation sont :

- L'ancienneté de la FA : si la FA a plus de trois ans, les chances de réussite deviennent faibles. Sur les FA récentes, de moins d'un an, il y a 75% de succès.
- La taille de l'OG : plus elle est dilatée, plus les chances de succès sont faibles.
- La FA à cycle court (< 150 ms). L'amiodarone est alors utilisée pour allonger la durée du cycle et augmenter les chances de l'ablation.
- La FA permanente avec insuffisance cardiaque. Il y a dans ce cas une majoration du risque d'AVC et d'épanchement péricardique. (77)

8) Efficacité :

9 essais contrôlés randomisés sont parus entre 2003 et 2011, comparant les taux de récurrences de FA entre l'ablation et le traitement médicamenteux. Selon eux, et sans procéder à une méta-analyse, la FA a récidivé dans l'année pour 11 à 44% des patients ayant subi l'ablation, contre 42 à 91 % des patient traités par un TAA. Ce taux de récurrence a été plus faible dans les cas de FA paroxystiques (11 à 34%) que dans les FA non paroxystiques (20 à 44%)

FA paroxystique dans les RCT (n=685)	ablation par cathéter	antiarythmiques
FA non paroxystique dans les RCTs (n=245)	ablation par cathéter	antiarythmiques
% de récurrence de la FA dans les RCTs	11 20 34 42 44	63 84 91

Echelle de 0 à 100% taux de récurrence de FA moins d'un an après ablation. (78)

Dans des études plus récentes (STOP-AF, MANTRA-PAF, RAAFT-2, et CABANA) il semblerait que l'effet de l'ablation par cathéter sur la récurrence de FA soit beaucoup moins remarquable. (78)

Elle est efficace sur ces deux types de FA, néanmoins il persiste un risque de récurrence notable durant la première année suivant l'intervention. (4)

Mais il est important de souligner le phénomène de "cross-over" au sein de ces essais contrôlés randomisés. C'est à dire le taux de patients affectés initialement au traitement médicamenteux et transférés vers le groupe subissant l'ablation par cathéter. Dans un essai, 77 % des patients sont passés à l'ablation en un an. Les résultats du suivi à 4 ans d'un autre essai ont démontré que tous les patients auxquels était initialement prescrit un traitement médicamenteux et qui ont par la suite développé une récurrence de FA sont passés à l'ablation. Ce transfert peut atténuer les "effets de procédure" de l'une par rapport à l'autre, et peut masquer les différences d'effets indésirables entre les deux. Ceci n'est pas sans importance dans la comparaison entre une procédure invasive (pronostic vital engagé dans 3% des cas) et une procédure médicamenteuse avec de rares effets indésirables. (78)

9) Le suivi après ablation :

Le patient est prévenu dès le départ de la possibilité d'une deuxième procédure d'ablation. Une rechute en FA indique une nouvelle ablation. Il est conseillé de multiplier les holters ECG pendant un an suite à l'opération pour s'assurer de la réussite de l'opération : au 1er, 3ème, 6ème, 9ème et 12ème mois. Il est recommandé de poursuivre le TAT par AVK, car il s'agit alors d'un patient avec un CHA2DS2-VASc \geq à 1 minimum, voire à 2. Mais en cas de décision d'arrêt il est recommandé de tout de même les continuer quelques mois. Le TAA est arrêté dans le cas d'une ablation d'une FA paroxystique, mais il est poursuivi 3 à 6 mois dans le cas d'une FA persistante, afin de couvrir la période de cicatrisation. (77)

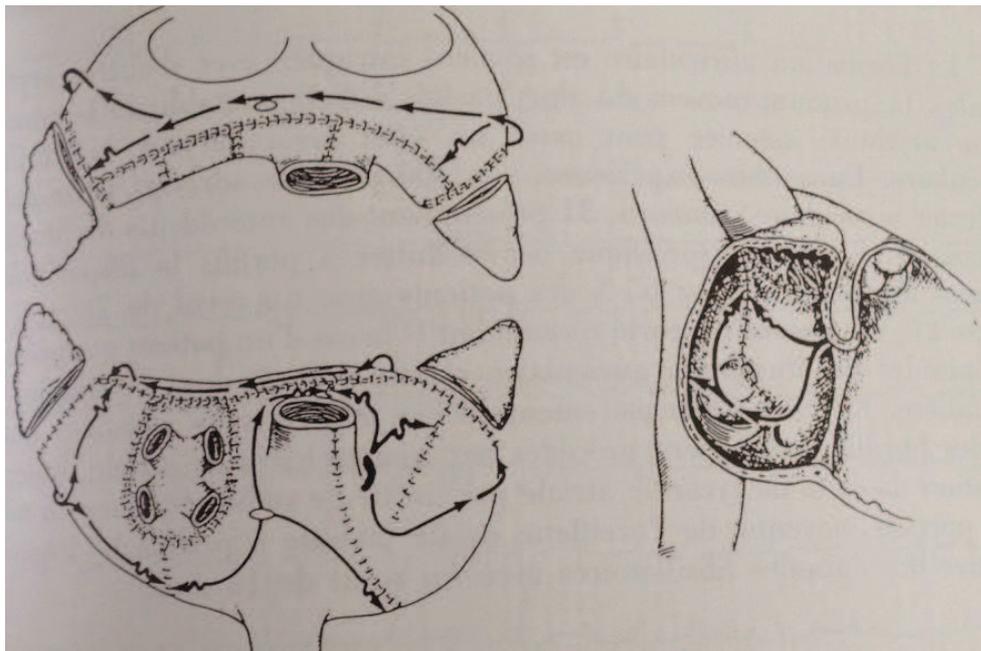
b) Ablation chirurgicale :

Elle est essentiellement proposée en cas de chirurgie cardiaque concomitante. (4) La FA est un facteur indépendant de mauvais pronostic lorsqu'il y a chirurgie cardiaque programmée. La FA est associée à une mortalité péri-opératoire plus élevée. La FA préopératoire augmente les risques de la chirurgie mitrale réparatrice en augmentant le nombre d'événements cardiaques et le nombre d'infarctus postopératoires. Même si la contribution de la FA est incertaine pour ce qui est de la survie à long terme en post-opératoire, le fait de restaurer le rythme sinusal améliore les résultats. (3)

1) Les incisions chirurgicales :

La base électrophysiologique sur laquelle s'appuie la technique est la suivante : l'auto-entretien de la FA est le résultat de la coexistence de multiples fronts d'activation (vaguelettes) auriculaires qui se propagent la surface auriculaire. Une vaguelette est ralentie, détournée, ou s'interrompt en fonction de la réfractorité du tissu qui l'entoure. La persistance de l'arythmie est fonction du nombre de vaguelettes coexistantes. Un petit nombre de vaguelettes abouti en général à une fusion ou une collusion et au retour en rythme sinusal. Mais si ce nombre est élevé la probabilité de retour en phase est si faible que la FA se perpétue. Une certaine masse minimale "critique" de tissu auriculaire est nécessaire à la stabilité de la FA. (83)

Le principe de la technique repose donc sur l'interruption totale de la conduction grâce à de multiples incisions transmursales entre des obstacles anatomiques (orifices des VP et des veines caves, ostium du sinus coronaire, valve mitrale, auricule) qui divisent le massif auriculaire en plusieurs compartiments à l'intérieur desquels le nombre de vaguelettes serait insuffisant pour perpétuer l'arythmie. L'intervention la plus connue est celle de "Cox-Maze" dite du "labyrinthe" (83) qui consiste à inciser l'oreillette en plusieurs parties et ensuite suturer les lignes d'incision et ce de manière à couper tous les faisceaux électriques aberrants ou accessoires. Elle peut s'étendre à la valve mitrale, aux deux auricules, et au sinus coronarien. (3) D'autres lignes d'incision existent et correspondent à d'autres protocoles, mais aucune étude ne montre qu'un schéma d'incision est meilleur que les autres.



(83)

Description originales de la technique du labyrinthe. Les veines pulmonaires sont ici complètement encerclées et isolées. (83)

15 ans après l'intervention 75 à 95% des patients n'ont plus de FA. Chez les patients ayant une maladie valvulaire mitrale associée à une FA, une chirurgie valvulaire seule n'est pas suffisante pour réduire les récurrences de FA ou les infarctus. Par contre une intervention de Maze concomitante à la chirurgie valvulaire permet d'obtenir les mêmes résultats qu'un sujet sain en rythme sinusal tout en permettant de retrouver une contraction atriale gauche efficace. L'opération est complexe, avec un risque de mortalité et des complications non négligeables, ce qui la rend assez peu utilisée. Elle est efficace dans la FA permanente associée à une pathologie mitrale. (3)

Des sources d'énergie peuvent être utilisées pour reproduire les lignes d'incision de l'intervention de Maze, ce qui permet une opération plus rapide, moins invasive, avec moins d'effets adverses postopératoires, plus efficace en regard du retour en rythme sinusal, et sans le besoin d'arrêter le cœur :

- Les radiofréquences : le rythme sinusal est retrouvé dans 85% des cas à 1 an, et dans 52% des cas à 5 ans. La durée de la FA et la taille de l'oreillette gauche sont des facteurs prédictifs de récurrence.
- La cryoablation : sans récurrences de FA pour 87% des patients à 1 an.
- Ultrasons de haute intensité : Aucune récurrence de FA ou de flutter pour 86% des patients à 18 mois.

Les facteurs qui diminuent le taux de réussite de l'opération sont une taille importante de l'OG (une épaisseur trop importante de l'auricule peut être à l'origine d'incisions qui ne sont pas assez profondes pour interrompre la propagation de l'influx dans le tissu atrial), un âge avancé, une durée plus importante de FA (persistante), une hypertension, l'apnée du sommeil. (3)

2) Suivi :

Un remodelage a lieu suite à l'ablation chirurgicale, et il est fréquemment compliqué d'arythmie. Un TAA et un TAT sont continués au moins 3 mois après l'intervention, et ils seront arrêtés après évaluation clinique, ECG et échocardiographique au 3ème, au 6ème ou au 12ème mois de suivi. (3)

4) Suivi clinique :

Au-delà de l'évaluation de base, de l'instauration d'un traitement adapté, le professionnel en charge du patient doit aussi avoir un plan de suivi adapté. Voici les questions pertinentes que la société européenne de cardiologie recommande de se poser :

- Le profil de risque du patient a-t-il évolué, (un diabète récent par exemple), particulièrement en regard du traitement anticoagulant et de ses indications ou contre-indications ?
- l'anticoagulation est elle toujours nécessaire ? De nouveaux facteurs de risque sont-ils apparus, ou le besoin d'être anticoagulé est-il passé ? (par exemple un patient en post-cardioversion avec un faible risque thromboembolique)
- Les symptômes se sont-ils atténués avec le traitement ? Sinon envisager une autre thérapie ?
- Y a-t-il des signes proarythmiques ou des risques qu'ils surviennent avec les médicaments ? Si c'est le cas faut-il modifier la dose ou changer de traitement ?
- La forme paroxystique a-t-elle évolué en forme persistante ou permanente, malgré le traitement mis en place ? Si oui, une autre thérapie doit-elle être envisagée ?
- La stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque fonctionne-t-elle correctement ? La fréquence ciblée a-t-elle été atteinte au repos comme à l'effort ?

Lors des visites ultérieures, un ECG 12 dériviations devrait être fait pour contrôler le rythme et la fréquence et pour rechercher une éventuelle progression de la maladie. Pour ceux ayant commencé une thérapie antiarythmique il est également important d'évaluer ses potentiels effets proarythmiques. Si cela se produit, des tests sanguins, des enregistrements ECG à long terme et une échocardiographie doivent être envisagés.

Enfin le patient doit toujours être informé des avantages et inconvénients de chaque traitement qu'on lui propose. (3)

C. Résumé :

Tableau résumant la prise en charge selon le type de FA :

Type de FA	Premier épisode	Paroxystique	Persistante	Permanente
Anticoagulation	Initialement, puis selon évolution et terrain	Selon terrain	Avant et après cardioversion puis selon terrain	Selon terrain
Cardioversion	Selon évolution	Non par définition	Oui, si pas de régularisation spontanée	Non par définition
Contrôle de fréquence	Initialement, puis selon évolution	Oui, le plus souvent	En attendant la cardioversion	Obligatoirement
Contrôle de rythme	Non, le plus souvent	Oui, le plus souvent	Oui, après cardioversion	Non par définition

(84)

Remarque : Il faut tenir compte du terrain du patient avant la mise en place de la stratégie. Le traitement des sujets très âgés soulève des contraintes (utilisation difficile des AVK, des freinateurs nodaux et des antiarythmiques), dans ce cas mieux vaut appliquer le concept de « FA permanente acceptée » (84)

Enfin, quelle stratégie adopter ?

Cela va dépendre du type de FA :

- FA permanente :

- Traitement antithrombotique (AVK ou aspirine)
- Eventuel CFC (contrôle de la FC) si la FA est très rapide

- FA paroxystique (souvent observée au début de l'histoire de la maladie) avec peu ou pas de symptômes :

- Pas de traitement antiarythmique
- Traitement antithrombotique (AVK ou aspirine)

- FA paroxystique avec symptômes invalidants :

- Traitement antiarythmique (CRC).

- Ablation si les antiarythmiques sont inefficaces.

- Traitement antithrombotique (AVK ou aspirine)

- FA persistante : les deux stratégies "réduire" (le RC) ou "ralentir"(la FC) sont possibles. Lorsque l'on opte pour un contrôle du rythme et que cette stratégie est inefficace, on peut basculer sur un traitement contrôlant la FC. L'inverse n'est par contre pas recommandé. (4-54)

Dans la FA persistante, quelle stratégie va-t-on favoriser en pratique ?

On opte d'abord pour le contrôle du rythme (CRC) chez des patients :	On opte d'abord pour le contrôle de la FC (CFC) chez des patients :
<ul style="list-style-type: none">- symptomatiques- jeunes- ayant une FA secondaire à une cause réversible corrigée- ayant une IC congestive associée	<ul style="list-style-type: none">- âgés de plus de 65 ans- coronariens- ayant une contre-indication au TAA (traitement antiarythmique)- récusés pour la cardioversion*- ayant un TAA.

Enfin, la "réduction" ou CRC est la stratégie à adopter chez un patient jeune, très gêné, avec peu de facteurs de risque de rechute. (54)

Place des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) dans le traitement antithrombotique de la FA :

Le médicament anticoagulant le plus souvent administré dans les pays occidentaux chez les patients souffrant de FA est un AVK : la warfarine. (56) (et le fluindione en France) Rappelons que l'avantage des indanediones (Préviscan) par rapport aux coumariniques (Coumadine, Sintrom) est d'avoir une forte affinité pour les protéines. Leurs inconvénients est d'être plus sensibles à certaines interactions médicamenteuses, et d'être parfois incriminés dans des accidents immuno-allergiques avec atteinte hématologique rénale ou hépatique. L'avantage des dérivés coumariniques est leur bonne tolérance, même si les interactions médicamenteuses sont un peu plus marquées. En outre, on dispose de peu d'études internationales sur les indanediones. (85)

Les AVK représentent le traitement antithrombotique de référence chez des patients en FA et à haut risque d'AVC ; ils sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique mais au prix d'un risque accru d'hémorragie majeure et notamment intracrânienne. Ces médicaments ont plusieurs autres inconvénients importants. Le premier est une marge thérapeutique étroite. En effet, selon l'AFSSAPS, les AVK sont une cause majeure d'iatropathogénie médicamenteuse : 13 % des hospitalisations sont dues à leurs complications hémorragiques, soit 17 000 hospitalisations par an. Ils seraient également responsables de près de 4 000 décès par an. De plus, la réponse individuelle à ces traitements est variable. Plusieurs raisons à cela : les nombreuses interactions médicamenteuses (AINS, antibiotiques, antimycosiques, statines, antiépileptiques, glucocorticoïdes, etc.) et alimentaires (choux, asperges riches en vitamine K par exemple) mais aussi un polymorphisme génétique des cytochromes impliqués dans le métabolisme du médicament, sont autant de causes forçant à adapter les doses au cas par cas. Les AVK nécessitent une prise régulière à heure fixe, une surveillance régulière du niveau d'anticoagulation (INR), et la tenue d'un carnet de suivi de l'INR. L'idée que les difficultés et les contraintes inhérentes à leur utilisation participent à leur mauvaise utilisation a fait son chemin. En France, jusqu'à 50 % des patients ayant une FA et relevant d'un traitement anticoagulant ne recevraient pas d'AVK. D'où l'identification d'un besoin thérapeutique partiellement couvert. (86)

Les "nouveaux" anticoagulants représentèrent donc un grand espoir à leur sortie. Dans le cadre de la FA, leur but est de prévenir l'AVC. Ils sont répartis en deux catégories : les inhibiteurs directs de la thrombine : le dabigatran, et les inhibiteurs du facteur Xa : rivaroxaban et apixaban. Contrairement aux AVK qui bloquent la synthèse de tous les facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K (les facteurs II, VII, IX et X) ces médicaments ne bloquent la coagulation qu'à une seule de ses étapes. (35)

A. Le dabigatran, anti-IIa:

L'originalité du dabigatran (Pradaxa) réside dans le fait qu'il est le premier inhibiteur direct compétitif et réversible de la thrombine qu'elle soit libre ou fixée à la fibrine. La thrombine ou facteur IIa est l'enzyme clé de la phase finale de la coagulation : elle permet la transformation du fibrinogène en fibrine et active de nombreux facteurs de coagulation qui viennent amplifier les phénomènes conduisant à sa propre activation. (86)

L'intérêt du dabigatran : son activité anticoagulante dose-dépendante prédictible, sa demi-vie qui est plus courte que celle de la warfarine (9-11 heures versus 35 à 45 heures), et l'absence d'interactions médicamenteuses avec le système enzymatique du CYP450 ou les aliments.

1) L'étude RE-LY :

(pour Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate) a tenté de démontrer l'efficacité du dabigatran en prévention de la survenue d'un d'AVC ou d'une d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une FA non valvulaire et au moins un autre facteur de risque d'AVC, sur 20 à 24 mois de traitement. (86) C'est une étude prospective randomisée, de phase III comparant deux doses administrées en aveugle de dabigatran (110 mg deux fois par jour (D110) ou 150 mg deux fois par jour (D150)) à la warfarine (avec un INR de 2,0 à 3,0). (35) Le critère d'efficacité primaire est la survenue d'AVC et d'embolie systémique. En plus de cet objectif primaire, l'objectif secondaire était de comparer les effets indésirables des deux posologies de dabigatran et de la warfarine. (86) Sur le critère principal d'efficacité, le D150 a été supérieur à la warfarine, mais pas significativement (35). Le risque de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique semble avoir été réduit de plus d'un tiers, de 35 %, chez les patients recevant 300 mg/j de dabigatran en comparaison à la warfarine. Sur ce critère, seule la non-infériorité du dabigatran 220 mg/j par rapport à la warfarine a été établie, et pas sa supériorité. (86) Par contre il n'y a pas eu de différence significative sur le critère principal de sécurité que sont les saignements majeurs. Selon RE-LY, D110 n'est pas inférieur à la warfarine sur le critère principal d'efficacité, par contre il y a eu 20% de saignements majeurs en moins. Les taux d'AVC hémorragiques et d'hémorragies intracrâniennes ont été moins élevés pour les deux doses de dabigatran. Mais les saignements gastro-intestinaux ont été significativement augmentés avec D150, et il y a eu une augmentation non significative des infarctus du myocarde (IDM) avec les deux doses de dabigatran. L'étude a aussi montré une réduction significative des AVC ischémiques, et de la mortalité liée à un problème vasculaire, ainsi qu'une réduction non significative de la mortalité toute cause confondue. Ceci dit, à deux ans, les arrêts de traitement ont été plus importants avec D150 et D110 qu'avec la warfarine. Une analyse ultérieure à RE-LY a montré que l'âge est un facteur crucial par rapport à l'utilisation des médicaments. Avec D110, les patients âgés de plus de 75 ans ont eu des taux de saignements majeurs similaires à ceux sous warfarine. Il y a même une tendance à plus

de saignements avec D150. Toutefois, les hémorragies intracrâniennes ont été moins nombreuses avec les deux doses de dabigatran. L'efficacité et la sécurité du dabigatran sont cohérentes pour chaque niveau de risque CHADS2. Le bénéfice apporté par le dabigatran n'est pas modifié en cas d'exposition antérieure à un AVK. (35)

Les inquiétudes liées au fait que le dabigatran augmentait le risque d'IDM ont conduit à faire une méta-analyse de sept études traitant du médicament (FA, thrombose veineuse, etc.). Cette méta-analyse regroupe plus de 30000 patients, et montre une augmentation significative de 33% des IDM, mais une réduction de la mortalité toute cause confondue de 11% sous dabigatran, lorsqu'on le compare à la warfarine. Cela montre également un meilleur effet protecteur de la warfarine vis-à-vis des IDM. (35)

Il existe une interaction entre l'effet du traitement et l'âge. Le risque d'hémorragies majeures augmente avec l'âge. Une fonction rénale altérée augmente également le risque hémorragique sous AVK ou dabigatran. (86)

Les résultats de RE-LY ont poussé la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency) à approuver l'utilisation du dabigatran, si bien qu'il est utilisé dans de nombreux pays dans la prévention des AVC et des embolies systémiques. La FDA a décidé en 2011 de privilégier le dabigatran par rapport à la warfarine, à la posologie journalière de 300 mg par jour, statuant sur le fait que le rapport efficacité/effets indésirables était plus favorable notamment chez les patients âgés de 75 ans ou plus, chez ceux ayant une insuffisance rénale modérée, et chez ceux ayant un antécédent d'hémorragie. Pour autant la FDA a justifié son refus d'octroyer une AMM au dosage à 110 mg du fait de son impossibilité à identifier une sous-population chez qui cette plus faible posologie serait bénéfique. (86) L'EMA et la HAS pour leur part l'indiquent dans la FA non valvulaire de manière non-systématique dans la "prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA)
- Age ≥ 75 ans
- Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle. » (86)

2) Utilisation :

La sous-population des patients qui pourrait bénéficier le plus du dabigatran serait celle ayant un mauvais contrôle de l'effet anticoagulant sous warfarine (INR en dehors de la zone ciblée). Mais la nécessité de prendre 2 comprimés chaque jour peut poser un problème d'observance dans un traitement au long cours et à visée préventive. De plus, il reste difficile d'apprécier les risques éventuels de la substitution de l'association AVK antiagrégants plaquettaires (AAP) par celle de dabigatran/AAP et ceux liés à la nécessité

d'arrêter l'anticoagulation en situation d'urgence, en l'absence d'antidote au dabigatran. (86)

L'absence de surveillance de l'hémostase avec dabigatran ne doit pas conduire à privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier lorsque la posologie recommandée est de 110 mg deux fois par jour chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans le contexte d'une FA. (86)

En conclusion, le service médical rendu par dabigatran a été jugé important. C'est un traitement préventif de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention, utilisé en cas de mauvais contrôle de l'INR sous AVK, chez les patients à risque thromboembolique tel que défini précédemment, et pour lequel il existe des alternatives médicamenteuses : les AVK. (86)

En conséquence, la Commission de transparence de la HAS considère que le dabigatran n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante) par rapport aux AVK. (86) Le médicament est donc utilisé au long cours dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques, mais seulement à la posologie de 150 mg deux fois par jour. Des gélules à 75 et à 110 mg existent également mais elles ne sont indiquées que dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant été opérés pour prothèse totale de hanche ou de genou. Une extension d'indication a donc été demandée pour le dosage à 110 mg dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique des patients en FA non valvulaire. (86)

La commission de la transparence a tout de même émis un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, et a demandé d'obtenir des données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique du dabigatran en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle de la FA non valvulaire. (86)

Interactions médicamenteuses :

- Cela peut concerner la prise concomitante de puissants inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) comme l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil. Avec l'amiodarone ou la quinidine, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Avec le vérapamil la posologie doit être réduite à une gélule de 110 mg deux fois par jour, et dabigatran et vérapamil doivent être pris simultanément.
- Cela peut aussi concerner des inducteurs de la P-gp qui peuvent amener à une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran. Sont à éviter : la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, ou la phénytoïne en prise concomitante.

3) Les relais :

- Pour le relai du PRADAXA à un anticoagulant par voie parentérale, il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran.
- Lors du relais d'un anticoagulant par voie parentérale au PRADAXA, le dabigatran doit cette fois être administré dans les 2 heures précédant la toute dernière administration de l'autre traitement.
- Dans le cas d'un traitement continu comme l'héparine non fractionnée en IV, le dabigatran est administré au moment de l'arrêt de l'autre anticoagulant.
- Lors du relais du dabigatran aux AVK, l'initiation du traitement par AVK dépendra de la ClCr :
 - Si la ClCr \geq 50 ml/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran
 - Si la ClCr \geq 30- < 50 ml/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.
- Lors du Passage des AVK à dabigatran : les AVK sont arrêtés et le dabigatran étextilate pourra être administré dès que l'INR est devenu inférieur à 2,0. (86)

B. Le rivaroxaban, anti-Xa :

L'action anticoagulante du rivaroxaban (Xarelto) est une inhibition directe hautement sélective (il n'agit pas par l'intermédiaire de l'antithrombine), compétitive, réversible et spécifique du facteur Xa. Il est actif après administration par voie orale en une seule prise quotidienne, à dose fixe. (87)

1) L'étude ROCKET-AF

C'est une étude randomisée en double aveugle, regroupant 14264 patients en FA non valvulaire et à haut risque d'AVC, et qui compare le rivaroxaban à 20mg, (ou 15mg lorsque la clairance de la créatinine est entre 30 et 49 mL/min) donné une fois par jour, à la warfarine dont la dose est ajustée selon l'INR. (35) La coagulation a été surveillée dans les deux groupes afin de maintenir l'aveugle, et les doses de warfarine et du placebo ont été ajustées selon des résultats d'INR réels ou factices. Le contrôle de l'INR sous warfarine est un critère important pour ne pas déprécier son utilisation. La qualité de ce contrôle a été estimée sur la base du pourcentage de temps passé dans la zone cible 2,0 à 3,0 : le TTR (Time in Therapeutic Range). (87) La population étudiée avait un risque d'AVC bien plus élevé que dans d'autres essais sur les NACO. En effet le TTR moyen était de 55% (médiane 58%), ce qui est inférieur à ce que l'on trouve dans d'autres essais randomisés. Il a été montré que le rivaroxaban n'est pas inférieur à la warfarine sur le critère primaire d'efficacité qui était la survenue d'AVC ou d'embolie

systémique. Une analyse "per protocole" (les patients quittent leur groupe lorsqu'ils n'ont pas totalement suivi le protocole) montre même une supériorité statistique du rivaroxaban. Mais, dans l'analyse plus conventionnelle en "intention de traiter" (les participants restent dans leur groupe d'étude, même s'ils n'ont pas entièrement achevé le protocole) le rivaroxaban ne s'est pas montré supérieur. D'une manière générale l'étude n'a pas prouvé que le rivaroxaban soit supérieur en termes d'efficacité sur la prévention des AVC ou des embolies. Il n'y a pas eu de réduction de la mortalité ou des AVC ischémiques sous rivaroxaban, mais il a eu une réduction significative des AVC hémorragiques et des hémorragies intracrâniennes. En termes de sécurité, le critère principal était composite regroupant les saignements majeurs et les saignements non majeurs mais cliniquement importants. Ce critère n'a pas été significativement différent entre le NACO et la warfarine. Il y a eu un recul significatif des saignements fatals avec le rivaroxaban. Pour autant, il a augmenté les saignements gastro-intestinaux et les saignements nécessitant une transfusion. Le taux d'arrêt de traitement dû aux effets indésirables a été important, mais similaire entre les deux groupes.

Lui aussi a été approuvé par la FDA et l'EMA dans la prévention de l'AVC chez le patient en FA non valvulaire. (35)

2) Utilisation :

Idem que le dabigatran mais la prise unique quotidienne de rivaroxaban pourrait faciliter l'adhésion au traitement au long cours par rapport à celle du dabigatran qui requiert 2 prises par jour. (87)

Le rivaroxaban est une nouvelle alternative à la prescription des AVK ou du dabigatran. Comme le dabigatran, on ne dispose pas de possibilité de surveillance biologique de l'hémostase (pas de contrôle de l'INR) ni d'antidote. (87)

En cas d'insuffisance rénale modérée, il peut être prescrit, mais en première intention, le rivaroxaban à la posologie de 15 mg/j paraît préférable. De plus le rivaroxaban n'est pas recommandé en cas de clairance de la créatinine < 15 ml/min, alors que le dabigatran est contre-indiqué en cas de ClCr < 30 ml/min). De plus le rivaroxaban n'a pas été évalué chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; il ne doit pas être utilisé chez ces patients. (87)

La commission de transparence a émis un avis favorable quant à son inscription sur la liste des médicaments remboursables dans les indications suivantes : « prévention des événements thromboemboliques veineux chez les adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) », et dans « le traitement des thromboses veineuses profondes et la prévention des récurrences sous forme de thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte.»

Une demande d'extension d'indication a été faite pour la « prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs

facteur(s) de risque parmi les suivants : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. (87)

Dans la FA non valvulaire, la dose recommandée est la dose maximale recommandée : c'est à dire 20 mg en une seule prise par jour. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. Mais la dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser la dose oubliée. Les comprimés de 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas, car la biodisponibilité est augmentée, par une augmentation de son absorption (qui est presque totale). (87)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le Sujet âgé, ni en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 ml/min), la posologie recommandée est de 15 mg au lieu de 20 mg. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min ». (87)

L'utilisation de rivaroxaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. (87)

Interactions médicamenteuses :

Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients traités les médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) du fait du sur-risque de saignement.

3) Les relais :

Lors des relais des AVK par rivaroxaban : le traitement par AVK est interrompu, puis le rivaroxaban est débuté une fois que l'INR est $\leq 3,0$. Il est à noter que les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de XARELTO, mais cette mesure ne convient pas pour apprécier l'activité anticoagulante du NACO et ne doit donc pas être utilisé.

Lors du relais du rivaroxaban par les AVK, il existe un risque d'anticoagulation inadéquate. L'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2,0. Les deux premiers jours du relais l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis elle est adaptée en fonction de l'INR. Comme le rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR, lorsque les patients reçoivent simultanément rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban, c'est à dire juste avant la dose suivante du produit. A l'arrêt du NACO, on n'aura des mesures fiables d'INR 24 heures après la dernière dose du rivaroxaban.

Lors du relais des anticoagulants parentéraux par rivaroxaban, le traitement par rivaroxaban doit être débuté dans les 2 heures avant l'heure prévue de la dernière

administration du médicament parentéral (HBPM par exemple), ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée en intraveineuse par exemple)

Lors du relais de rivaroxaban par les anticoagulants parentéraux, la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban aurait dû être prise. (87)

C. L'apixaban, anti-Xa :

Par rapport aux autres NACO, le début de son action est plus rapide, ce qui évite le chevauchement avec une héparine de bas poids moléculaire et facilite les transitions de l'un à l'autre. (88)

1) L'étude AVERROES :

C'est une étude comparative de l'apixaban versus acide acétylsalicylique, randomisée en 2 groupes parallèles, en double aveugle, et en double-placebo. L'étude visait à démontrer la supériorité d'apixaban en prévention des AVC ou des embolies systémiques (ES) (ce qui correspond au critère principal d'efficacité) chez des patients ayant une FA non valvulaire non éligibles à un traitement par AVK (ou ne voulant pas le prendre). L'apixaban était administré à 5 mg deux fois par jour, (ajustée à 2,5 mg deux fois par jour chez les personnes âgées de 80 ans ou plus, avec un poids \leq 60 kg, ou une créatininémie \geq ,15 mg/dL). L'étude a duré deux ans : entre septembre 2007 et décembre 2009. Les critères principaux d'efficacité étudiés étaient : le délai de survenue d'un AVC ou d'une ES (1er objectif) Le délai de survenue d'un évènement vasculaire majeur (AVC, ES, IDM ou décès de cause vasculaire) (2ème objectif), et la mortalité globale (3^{ème} objectif). (85) Elle a été arrêtée précocement car la supériorité de l'apixaban par rapport à l'acide acétylsalicylique fut rapidement démontrée : il y a eu une réduction significative du premier critère d'efficacité sous apixaban par rapport à l'aspirine, sans différence significative en termes de saignements majeurs ou d'hémorragie intracrânienne. L'apixaban a été un peu mieux toléré que l'aspirine qui a vu dans son groupe plus d'arrêts définitifs de l'essai. (35) Pour ce qui est de la mortalité globale : la différence n'est pas significative entre les deux groupes. Pas de différence significative non plus en termes d'effets indésirables. (85)

2) L'étude ARISTOTLE :

Il s'agit d'une étude comparant l'apixaban et la warfarine dans la prévention des AVC liés aux FA. C'est un essai clinique de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comportant deux groupes parallèles. L'essai comprend au total 18 201 patients. Dans cette étude les traitements ont donc été faits « à l'insu » des patients. Ils recevaient un comprimé d'apixaban avec un comprimé placebo remplaçant la warfarine ou un comprimé de warfarine avec un comprimé placebo remplaçant l'apixaban. Les

comprimés de placebo et de médicaments étaient identiques. Une valeur d'INR fictive était donnée aux professionnels responsables du suivi des patients recevant un placebo de warfarine. Un groupe recevait l'apixaban dosé à 5 mg (ou 2,5 mg chez les patients à risque de saignement plus élevé) deux fois par jour, avec un placebo à la place de la warfarine. L'autre groupe recevait la warfarine une fois par jour (ajustée pour avoir un INR entre 2 et 3) et un placebo à la place de l'apixaban. L'objectif primaire d'efficacité était là encore la survenue d'AVC ou d'embolies systémiques. (88) Il y a eu une réduction significative de 21% de ce critère principal d'efficacité par rapport à la warfarine, avec une réduction des saignements majeurs de 31%, et une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues de 11%. Le taux d'AVC hémorragique et d'hémorragie intracrânienne a été significativement diminué sous apixaban, mais ça n'a pas été le cas des AVC ischémiques seuls. Ainsi, selon l'étude l'apixaban se montre supérieur par rapport à la warfarine pour la prévention des AVC en général et des embolies systémiques liés à la FA. Mais elle n'est pas démontrée pour la prévention des AVC ischémiques. La meilleure efficacité est donc surtout due à une réduction des AVC hémorragiques. (88) Les saignements gastro-intestinaux, ainsi que les autres effets indésirables ont été similaires dans les deux groupes. (35)

3) Utilisation :

Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de l'apixaban, comme du rivaroxaban et du dabigatran, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK, même si la prise deux fois par jour de l'apixaban pourrait entraîner des difficultés d'observance chez certains patients (85)

Le NICE (Royaume-Uni) a fait une évaluation de l'apixaban. En février 2013, il a émis une recommandation en faveur de l'apixaban le considérant comme une alternative à warfarine, rivaroxaban et dabigatran chez les patients ayant une FA non valvulaire et au moins un facteur de risque d'AVC. En avril 2013, l'IQWiG (Allemagne) a émis un avis favorable à l'apixaban chez les patients éligibles aux AVK de plus de 65 ans et chez ceux non éligibles aux AVK. (85)

En France, l'apixaban 2,5 mg est déjà indiqué en prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. (85)

Dans l'indication prévention de l'AVC et de l'ES chez l'adulte ayant une fibrillation atriale non valvulaire et un ou plusieurs facteurs de risque, un nouveau dosage d'apixaban à 5 mg en comprimé a obtenu l'AMM. L'indication exacte est : « Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II) »(85)

Le dosage à 2,5 mg a d'ailleurs fait l'objet d'une demande d'inscription dans la nouvelle indication : « Pour les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des

caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) ». (85)

Ainsi le médicament peut être utilisé au long cours dans la FA. La dose recommandée est de 5 mg deux fois par jour, ou de 2,5 mg deux fois par jour chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15 à 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban de 2,5 mg deux fois par jour. L'apixaban est déconseillé chez les patients ayant une clairance de la créatinine $<$ 15ml/min, ou chez les patients dialysés. (Absence de données cliniques) (85)

L'apixaban est contre indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement important. Avant initiation du traitement par apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec précaution chez les patients en insuffisance hépatique légère ou modérée, sans ajustement posologique. Chez les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT $>$ 2 x la normale) l'apixaban doit être utilisé avec précaution. (Absence de données cliniques) (85)

4) Les relais :

Lors d'un relais d'un AVK par apixaban : l'AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par apixaban peut débuter dès que l'INR est $<$ 2,0. (85)

Lors d'un relais d'apixaban par un AVK : l'apixaban doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Il y a donc 2 jours de co-administration poursuivie jusqu'à ce que l'INR (mesuré avant la dose suivante d'ELIQUIS) soit \geq 2,0. (85)

D. En pratique :

1) Pharmacocinétique :

Non seulement, leurs cibles sur la cascade de la coagulation sont différentes, mais ils se différencient aussi par des aspects pharmacocinétiques plutôt intéressants : La biodisponibilité du dabigatran est très basse ($<$ 10 %), contrairement à celles du rivaroxaban et de l'apixaban ($>$ 50 %). L'absorption et l'élimination du dabigatran sont influencées seulement par la glycoprotéine P, alors que celles du rivaroxaban et de l'apixaban le sont par la glycoprotéine-P et par le cytochrome 3A4. Ils peuvent tous modifier le temps de céphaline activée. Notons que le temps de prothrombine peut aussi être modifié par le dabigatran et le rivaroxaban. (56)

Tableau comparant les différents NACO en annexe 11

Leur demi-vie plus courte et leurs moindres interactions médicamenteuses et alimentaires pourraient faire pencher la balance en leur faveur. Le dabigatran avec ses 2 posologies, la plus faible (110 mg x2/j) étant mieux tolérée que les AVK et tout aussi efficace, laisse plus particulièrement espérer un meilleur profil de sécurité. Les recommandations canadiennes et américaines proposent d'ailleurs l'emploi du dabigatran en première intention. Ce n'est pas encore le cas des recommandations européennes. (56)

La compliance et l'adhésion au traitement par le patient reste cruciales avec les NACO. Pourtant le patient se trouve facilement sans protection anticoagulante en cas d'oubli de dose. Particulièrement avec dabigatran et apixaban dont la demi-vie est courte (pris deux fois par jour) et dont l'observance est moins aisée. (35)

2) Comparaison entre les NACO

Il n'existe pas d'étude comparative directe entre les NACO pour déterminer le meilleur d'entre eux. Des comparaisons indirectes n'ont montré aucune différence notable entre les NACO, si ce n'est un moins grand nombre de saignements majeurs sous dabigatran à 110 mg deux fois par jour, et sous apixaban. Selon des données sur la rentabilité issues de différents établissements de santé, le dabigatran semble être le plus rentable, sauf chez ceux qui ont un bon contrôle de leur INR et chez qui les AVK sont les moins coûteux. (35)

3) Personnes âgées et insuffisants rénaux :

Il reste aussi des doutes quant à l'application thérapeutique des NACO chez les personnes très âgées, avec de nombreuses comorbidités, poly-médicamentés, avec une faible compliance, etc. qui sont pourtant le type de patient le plus souvent pris en charge par les urgentistes. (35) Le dabigatran est particulièrement surveillé et une posologie plus faible est désormais recommandée chez les patients plus fragiles (grand âge, insuffisance rénale modérée, petit poids). (85)

Ils sont tous plus ou moins excrétés par les reins : 80 % pour le dabigatran, contre 33 % pour le rivaroxaban et 25 % pour l'apixaban. (56) Pour autant, les patients en insuffisance rénale sévère n'ont pas été intégrés dans les essais. La vigilance est donc de mise, et une évaluation de la fonction rénale est obligatoire avant l'initiation de tout NACO, en particulier le dabigatran. Elle doit être évaluée une fois par an chez les personnes avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale modérée, et 2 à 3 fois par an pour les insuffisants rénaux plus sévères. (35) En pratique, les trois sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale très sévère ($ClCr \leq 15$ ml/min) (56).

4) Suivi du degré d'anticoagulation

Les NACO ne nécessitent pas de d'ajustement de leur dose en fonction d'un test de coagulation spécifique, comme l'INR pour les AVK. Il y a cependant des tests non spécifiques de coagulation pouvant être utilisés pour savoir si un effet anticoagulant est présent, mais ils ne permettent pas d'établir le degré d'anticoagulation. Pour le dabigatran les tests "ecarin clotting time" et "thrombin clotting time" sont utiles et reflètent directement l'inhibition de la thrombine. Le aPTT (activated partial thromboplastin time) peut aussi être utilisé, particulièrement en urgence. (35) Un test de coagulation spécifique au dabigatran a fait l'objet d'une demande de marquage CE auprès de l'AFSSAPS : Il s'agit du test "Hemoclot thrombin inhibitors". (86) Le rivaroxaban augmente le temps de prothrombine et peut être grossièrement utilisé pour estimer l'effet anticoagulant. Une meilleure estimation de cet effet serait permise avec un test anti-Xa spécifique. (35)

5) Antidote des NACO :

Aucun des NACO n'a d'antidote, mais s'il n'y a pas d'antidote la gestion du risque hémorragique est simple à cause de leur plus faible demi-vie. (5 à 17h) Une petite étude a démontré que le PCC (prothrombin complex concentrates), un concentré de complexes prothrombiques non activés contenant les facteurs II, VII, IX et X, normalise le temps de prothrombine chez des volontaires sains ayant reçu du rivaroxaban et renverse l'effet anticoagulant. (Ce n'est pas le cas chez les patients sous dabigatran) (88) Une autre étude a montré qu'une faible dose de Feiba, (35) qui est un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé qui apporte les facteurs de coagulation II, VII, IX, X activés et non activés (89) a renversé l'effet anticoagulant du rivaroxaban et de l'apixaban. (35) Cela dit, en février 2015, une demande d'AMM auprès de l'agence européenne du médicament a été déposée pour un antidote rapide du Pradaxa : l'idarucizumab. Ce fragment d'anticorps humanisé présenté en solution IV a un effet de réversion immédiat complet et persistant de l'anticoagulation induite par le médicament. Aucun effet prothrombotique n'a été constaté. (90)

6) Autour d'une chirurgie ou d'une cardioversion :

En péri-opératoire, la faible demi-vie et le rapide délai d'action du dabigatran peuvent être mis à profit en évitant les relais par des HBPM autour des interventions. Le NACO peut être repris dès que l'hémostase est redevenue normale, le médicament agit en quelques heures après la première administration. (35)

Les données disponibles suggèrent que le dabigatran peut être utilisé en toute sécurité autour de la cardioversion selon les mêmes modalités que les AVK. Par contre aucune donnée n'est disponible à propos des deux autres NACO. (35)

7) Autour des maladies coronariennes et valvulaires :

Chez les patients en FA ayant un syndrome coronarien aigu ou devant subir une intervention coronaire percutanée, une triple thérapie est recommandée : anticoagulant oral, aspirine et clopidogrel. Tout comme avec les AVK, l'association d'un antiagrégant plaquettaire et d'un NACO augmente le risque hémorragique. L'utilisation d'un NACO à la place d'un AVK n'est pas recommandé car les données à ce sujet sont très limitées (seule RE-LY a permis l'utilisation concomitante du clopidogrel et du dabigatran) (35). Par ailleurs, aucune étude n'a été faite auprès de patients ayant subi la pose d'un stent ou nécessitant une bithérapie antiplaquettaire (aspirine plus clopidogrel) et ayant une indication pour une anticoagulation à long terme (FA, prothèse valvulaire cardiaque, etc.). L'association antiplaquettaire/NACO n'a donc pas encore été bien étudiée, et on propose de recourir à la combinaison des antiplaquettaires/warfarine, ce que suggèrent également les experts de la Société canadienne de cardiologie dans leurs dernières recommandations. (88)

La monographie actuelle de l'apixaban déconseille l'utilisation des NACO en présence de valve cardiaque artificielle. En effet l'étude de phase II RE-ALIGN a mené à la mention d'une contre-indication dans la monographie du dabigatran, un autre NACO, pour les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque étant donné l'augmentation des risques de saignements et d'événements thromboemboliques causés par le dabigatran comparativement à la warfarine. Par prudence et par l'absence d'étude à ce sujet pour l'apixaban, l'indication pour les porteurs de valve cardiaque n'existe pas en France pour les NACO. (88)

8) Choix du NACO en fonction du risque de saignement :

Nous avons vu plus haut que le choix d'une anticoagulation se fait selon le score CHA₂DS₂-VASc (voir le tableau du "TAT selon le score CHA₂DS₂-VASc" dans la partie traitement, A, 3), B). L'anticoagulant oral peut être un NACO mais tout dépend du risque de saignement associé : Le dabigatran est de manière générale le traitement de référence remplaçant l'AVK. Si le patient est à faible risque de saignement (un score HAS-BLED de 0 à 2) le dabigatran 150 mg 2x/jour est préconisé par rapport aux autres NACO. Pour un score HAS-BLED ≥ 3 le dabigatran 100 mg 2x/jour est préféré. Chez les patients ayant un risque d'AVC cliniquement significatif mais non majeur, c'est aussi le dabigatran 100 mg 2x/jour. Les patients ayant un score CHA₂DS₂-VASc de 0 n'ont pas à prendre d'anticoagulant, encore moins un NACO. (3)

E. Conclusion :

Dans toutes les études cliniques menées jusqu'à présent, les NACO ont montré leur "non-infériorité" vis-à-vis des AVK, et une meilleure sécurité d'emploi concernant les hémorragies intracrâniennes. C'est pourquoi il fut tentant de les recommander, en les utilisant de la même manière que dans les études. Mais étant donné que nous n'avons pas suffisamment de recul sur leur utilisation, la société européenne de cardiologie recommande une grande prudence, et une surveillance des effets secondaires avant de les approuver totalement. (35) Les patients qui seraient susceptibles le plus de bénéficier d'un NACO sont ceux ayant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas obtenu sous AVK. Mais ces patients requièrent une surveillance clinique étroite et la nécessité d'une prise biquotidienne de certains NACO peut aussi altérer l'adhésion au traitement.

Enfin, la commission de la transparence de la HAS a publié le lundi 26 janvier 2015 les conclusions de la réévaluation des NACO aujourd'hui appelés anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban (Eliquis), rivaroxaban (Xarelto) et dabigatran (Pradaxa). L'analyse des dernières données d'études a amené la commission à hiérarchiser ces médicaments dans la prévention des AVC et embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire. Ainsi, le service médical rendu d'Eliquis et Xarelto reste important, tandis que le SMR (service médical rendu) de Pradaxa est désormais considéré comme modéré dans cette indication. Cette baisse du service médical rendu est notamment due à des cas de syndromes coronaires aigus rapportés sous Pradaxa. Par ailleurs, l'amélioration du SMR d'Eliquis est passée de V (inexistante) à IV (mineure). Comme lors de la précédente évaluation de 2012, la commission considère que Xarelto et Pradaxa n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK. La commission de la transparence rappelle que les trois AOD disponibles sont des traitements de 2ème intention dans cette pathologie, compte tenu de l'absence d'antidote et de l'absence de mesure de l'anticoagulation en routine. Les AVK restent le traitement de référence. Une réévaluation de l'ensemble de ces spécialités est prévue dans un an. (91)

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la FA :

Le rôle du pharmacien n'est pas négligeable dans le parcours du patient en FA. Au contraire, puisqu'il est le praticien le plus accessible et le plus souvent visité, ne serait-ce que pour les renouvellements mensuels des traitements médicamenteux. Ainsi de nombreuses opportunités s'offrent à lui pour s'enquérir de la bonne observance et de la bonne tolérance du traitement médicamenteux, assurant ainsi le bon suivi du malade.

A. Information et éducation :

L'axe majeur de la prévention des accidents thromboemboliques chez les personnes en FA est l'éducation thérapeutique du patient qui aboutira à une bonne observance du traitement. Cette observance dépend bien de la coopération thérapeutique entre le médecin et le malade mais aussi de la relation pharmacien-malade. C'est d'ailleurs par la coordination entre les différents acteurs de la santé intervenant auprès du patient, qu'un volet éducatif personnalisé pourra être mis en place de façon efficace. L'éducation thérapeutique doit débuter au moment du diagnostic, et se poursuivre lors de chaque consultation, puis à l'officine. Cette éducation est faite en principe par le médecin, ou par l'établissement prescripteur d'un traitement anticoagulant. Elle peut être faite le cas échéant, par une structure qui conduit des séances d'éducation thérapeutique comme la pharmacie de ville. Quoi qu'il en soit, il importe de faire en sorte que le patient bénéficie de la meilleure éducation thérapeutique possible afin d'optimiser son autonomie. La structuration de celle-ci est donc une voie à privilégier. Les actions éducatives requièrent le concours de différents professionnels de la santé, dont le pharmacien, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des malades. Ces actions existent aujourd'hui, mais leur organisation est insuffisante. (4)

L'entretien pharmaceutique sur les AVK est une bonne piste pour améliorer cette éducation thérapeutique. Il a été mis en place suite à la signature d'un avenant entre les trois syndicats de pharmaciens d'officine et l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Il est rentré en vigueur le 28/06/2013. Cet avenant fixe les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement chronique par AVK. Le pharmacien s'engage dans ce cadre à donner aux patients les précisions et informations suivantes :

- La posologie, y compris la posologie maximale pour les médicaments à prise modulable ou à posologie non précisée sur l'ordonnance (antalgiques par exemple) ;
- La durée de traitement ;
- Les précautions d'emploi ;

- Les informations nécessaires au bon usage du médicament ou du dispositif médical délivré ;
- Les informations nécessaires lors de la substitution d'un médicament générique à un princeps ;
- Les éventuelles précautions particulières à prendre ainsi que tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement par le patient ;
- Les analyses biologiques indispensables à l'initiation, à la surveillance et à la poursuite de certains traitements ».

L'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient. Il doit notamment permettre :

- De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- D'évaluer la connaissance par le patient de son traitement,
- De rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement,
- D'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

Les patients concernés sont préalablement ciblés par l'assurance maladie et seront destinataires d'un courrier d'information sur le contenu et les modalités de l'accompagnement en les invitant à solliciter le pharmacien de leur choix pour intégrer ce dispositif. (92)

De nombreux patients atteints de FA seront concernés par ces entretiens. Ceux-là peuvent alors être l'occasion de faire le point sur les autres thérapeutiques antiarythmiques, sur la présence des symptômes, sur l'évolution de la maladie, et éventuellement alerter les médecins ou réorienter le malade.

B.Prévention :

La prévention est une arme efficace qui permet d'éviter l'apparition (prévention primaire) ou la récurrence (prévention secondaire) d'événements cardiovasculaires chez les patients en FA. C'est une mission à laquelle le pharmacien d'officine peut tout à fait participer, que ce soit au cours de la délivrance des traitements, ou au cours des entretiens pharmaceutiques. Elle repose sur le contrôle des facteurs de risque (FDR) cardiovasculaires. Cela passe par des interventions efficaces des différents praticiens, mais aussi par des modifications du mode de vie (sevrage tabagique, activité physique régulière), par des mesures diététiques, et par des traitements médicamenteux. (4)

1) Les facteurs de risque (FDR):

Les FDR à rechercher dans le cadre de la prévention sont de deux ordres : les FDR cardiovasculaires majeurs, et les FDR cardiovasculaires prédisposant.

Les FDR majeurs :	FDR prédisposant :
<ul style="list-style-type: none"> - Tabagisme actuel. - HTA permanente : soit PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90 mmHg confirmées par trois mesures au cours de deux consultations, soit PAS ≥ 135 ou PAD ≥ 85 par auto-mesure. - Hypercholestérolémie : il importe chez les patients en prévention secondaire d'atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1 g/l - Diabète : défini par une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l lors de deux mesures 	<ul style="list-style-type: none"> - Obésité abdominale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme), ou obésité (IMC > 30 kg/m²), ou surpoids ($25 < \text{IMC} < 30$ kg/m²). - Sédentarité (absence d'activité physique régulière, soit environ 30 minutes, 3 fois par semaine). - Consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres de vin/jour pour l'homme, plus de 2 verres/jour pour la femme). - Aspects psychologiques et sociaux (précarité).

Ainsi le pharmacien d'officine peut contribuer à lutter contre ces FDR. Pour le patient, cela passe par la connaissance de soi et de sa maladie. Le but est qu'il adapte son environnement et son mode de vie à la maladie, qu'il s'adapte à de nouvelles conditions de vie, et à l'évolution des thérapeutiques proposées. Il faut aussi qu'il comprenne les résultats des dépistages des maladies CV, afin qu'il en saisisse l'importance. Les points essentiels dans la prise en charge du risque cardiovasculaire sont la lutte active contre la sédentarité, le surpoids ou l'obésité (objectif : IMC inférieur à 25 kg/m²), la planification alimentaire et le sevrage tabagique. On recommande préférentiellement de proposer au patient une éducation en groupe. Une éducation individuelle est aussi possible. Elle se fait par des professionnels médicaux ou paramédicaux (diététicien, infirmier, éducateur médico-sportif, pharmacien.) (4)

2) Sevrage tabagique

Dans un premier temps il s'agit d'apporter des informations sur les risques liés au tabagisme. Puis on évalue la dépendance à la nicotine. Cela peut se faire grâce au test de Fagerström. Selon le score de dépendance et la présence ou non d'un état anxio-dépressif, la troisième étape consiste à proposer l'arrêt du tabac avec une aide au sevrage tabagique spécifique :

- En première intention pour les patients dépendants : substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur) ;
- En deuxième intention : aide médicamenteuse au sevrage tabagique (bupropion LP, varénicline) ;
- Enfin, une prise en charge spécialisée est recommandée si la personne est fortement dépendante, ou si elle souffre d'autres addictions, ou encore si elle présente un terrain anxio-dépressif. (4)

3) Mesures diététiques

Il s'agit ici de corriger les principales erreurs alimentaires qualitatives.

Chez le diabétique, il importe de réduire l'apport en lipides, surtout les lipides saturés. Les effets bénéfiques sur les glycémies peuvent être jugés en quelques jours. D'autre part, une réduction des sucres raffinés est nécessaire. (4)

Les mesures diététiques concernent surtout les patients en prévention secondaire. (Ayant déjà eu un événement cardiovasculaire) L'objectif est d'obtenir un LDL-cholestérol < 1 g/l. Le régime alimentaire comprend quatre catégories de mesures graduelles :

- Une limitation de l'apport en acides gras saturés (ce sont les graisses animales trouvées dans le beurre, les fromages, les viandes grasses, la charcuterie), en les remplaçant par des acides gras mono-insaturés (huiles d'olive et de colza surtout) ou polyinsaturés (huiles de tournesol, maïs, colza, et margarines préparées avec ces huiles)
- Une augmentation de la consommation en acides gras polyinsaturés oméga 3 (poissons) ;
- Une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels (trouvés dans les fruits, les légumes, les produits céréaliers)
- Une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux. L'apport alimentaire journalier en cholestérol doit tourner autour de 300 mg/jour. Le cholestérol se trouve surtout dans le jaune d'œuf, le beurre, les abats à la hauteur de 150 à 2 000 mg de cholestérol pour 100 g. Les viandes, la charcuterie, les laitages non écrémés, quant à eux, contiennent environ 70 à 110 mg de cholestérol pour 100 g de produit. (4)

D'autres apports sont à surveiller :

- La consommation d'alcool : Elle ne doit pas excéder 3 verres de vin/jour pour l'homme et 2 verres/jour pour la femme. En cas de cardiomyopathie non obstructive d'origine alcoolique, elle doit être réduite à zéro.
- La consommation de sel : Elle doit être réduite avec un apport journalier inférieur à 6 g/jour. Ceci est recommandé chez le patient hypertendu et en cas d'insuffisance cardiaque (le régime désodé doit être adapté à la gravité de l'insuffisance cardiaque). (4)

4) Activité physique

L'activité physique consiste en la pratique d'un exercice physique de 30 minutes par jour minimum. Cette pratique ne doit pas mettre en danger le patient, elle doit être adaptée à l'âge et à l'état général. Chez l'angineux, un ECG d'effort préalable est nécessaire. Pour

les patients les plus fragiles, l'entraînement doit être effectué, au moins au début, en centre de réadaptation cardiaque. (4)

5) Traitements médicamenteux :

Le pharmacien est également bien placé pour prévenir de nombreuses complications. Ce peut être des complications liées au mésusage des médicaments. Or la prévention passe dans un deuxième temps par la mise en place de traitements médicamenteux visant à lutter contre les FDR :

Des antihypertenseurs : L'objectif tensionnel est à 140/90 mmHg. Il est à 130/80 mmHg chez le diabétique. Il faudra veiller à adapter cet objectif selon que les patients présentent une insuffisance rénale associée, un risque d'hypotension orthostatique (chez la personne âgée), et selon les traitements associés. (4)

Des hypolipémiants : L'objectif est d'obtenir un LDL-cholestérol < 1 g/l. Un traitement par statine, ou son adaptation posologique, peut être nécessaire. L'utilisation de fortes doses voire d'association d'hypolipémiants est à envisager au cas par cas. Il convient de s'assurer d'une bonne tolérance et d'une bonne observance du traitement. (4)

Des antidiabétiques : Il s'agit de maintenir une glycémie autour de 1g/L et une hémoglobine glyquée Hb1ac \leq 7% (cas normal) ou 8% (cas des personnes âgées fragiles, antécédents cardiovasculaires, insuffisance rénale sévère, etc.)

Il veille aussi à la détection des effets secondaires pouvant être inhérent aux différents médicaments, et à la bonne observance du traitement.

Parfois l'erreur peut venir de problèmes inattendus. L'AFSSAPS a dernièrement attiré l'attention sur le risque de confusion entre deux médicaments que l'on peut retrouver chez le patient en FA : le Previscan 20 mg et le Lisinopril EG 20 mg. Les comprimés présentent de grandes ressemblances. L'AFSSAPS recommande donc aux patients traités avec ces deux médicaments, de les conserver dans leur plaquette de présentation de manière à pouvoir les identifier au moment de la prise et éviter ainsi toute confusion. Le médicament anticoagulant Previscan 20 mg (fluindione) est commercialisé depuis novembre 2009, en comprimés quadri-sécables en forme de trèfle, destinés à en faciliter le fractionnement pour obtenir quatre parts égales de comprimé, lorsque le traitement le nécessite. L'AFSSAPS a été destinataire de plusieurs signalements faisant mention d'un risque d'erreur médicamenteuse lié à l'étroite ressemblance des nouveaux comprimés de Préviscan 20 mg avec ceux de la spécialité Lisinopril EG 20mg (médicament antihypertenseur). L'Agence a engagé avec le laboratoire Procter & Gamble Pharmaceuticals une réflexion pour améliorer rapidement l'identification des comprimés de Préviscan. (93) Tout récemment, depuis février 2015 les comprimés de Préviscan sont roses.



(93)

C. Repérer les signes d'alerte et orienter :

La FA peut être intermittente et une crise peut très bien se déclencher lors d'une visite à la pharmacie. Une poussée de FA peut aussi très bien motiver cette visite. Il est donc intéressant pour le pharmacien de ville qui est le plus accessible, et donc bien souvent le premier consulté, de savoir reconnaître les signes de la pathologie, d'en apprécier la gravité, et d'écarter ou non les situations d'urgence. (cf. précédemment "symptômes, et manifestations cliniques") Il s'agit ensuite pour lui d'orienter le patient vers le médecin le plus adapté. Il n'y aura pas d'urgence vitale s'il ne s'agit que de FA mais le patient aura besoin d'être rassuré, et il faudra aussi peut-être initier ou revoir son traitement avec le médecin traitant ou le spécialiste. Orienter le patient vers le bon praticien, et parfois convaincre la personne d'aller consulter, deviennent des missions vraisemblables et adaptées, dans le contexte d'une maladie comme la FA qui rappelons-le, est le trouble cardiaque le plus fréquent en médecine de ville.

Conclusion :

La FA a une forte prévalence qui augmente de façon exponentielle après 60 ans. Le risque principal auquel cette pathologie expose, l'AVC, peut être dramatique sur le plan humain et économique. Ainsi dans la pratique officinale, le suivi du patient atteint de FA est primordial. Les praticiens ont très souvent l'occasion de questionner ces patients et de s'enquérir de l'évolution de leur maladie. Rappelons que le traitement principal de la FA est le traitement anticoagulant par AVK, et que cela fait des patients des personnes éligibles aux entretiens pharmaceutiques. La mission consiste alors à s'assurer de la bonne utilisation des AVK, mais peut aussi être d'apprécier l'évolution ou non des maladies sous-jacentes comme la FA. La bonne connaissance du trouble peut permettre à l'officinal de détecter des signes d'alerte et de réorienter le patient si nécessaire. Le pharmacien peut alors représenter un maillon important de leur parcours de soin.

De grands espoirs reposent sur l'utilisation des AOD dans le traitement de la FA. Le seul problème est que nous manquons encore de recul quant à leur efficacité et leur dangerosité. Aucune étude n'a par ailleurs permis de faire une comparaison directe des 3 NACO. Finalement, si l'on doit bien reconnaître certains de leurs avantages en termes de confort d'utilisation, rien ne permet aujourd'hui d'affirmer qu'ils représentent une réelle amélioration de la prise en charge des patients en FA. Il faudra donc attendre de nouvelles études et peut être même de nouvelles molécules actives pour parler de vraie révolution.

Références bibliographiques :

- (1) Catez, E., Sina, B., De Coodt, P., et al. Prise en charge de la fibrillation auriculaire en 2011. *Revue médicale de Bruxelles* [en ligne]. 2011, n°32, p.328. Disponible sur : <<http://www.amub.be/rmb/article.php?id=743>>. (Consulté le 05/11/2013).
- (2) HAS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. *Avis du 12 juin 2013 sur Eliquis*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELIIQUIS_EI_AVC_Avis%203_CT12670_CT12671.pdf> (Consulté le 24/02/2014)
- (3) EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. *Guidelines for the management of atrial fibrillation*. (1997 - 2015) Disponible sur : <<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines-afib-ft.pdf>> (consulté le 02/02/15)
- (4) HAS. *Guide médecin affection de longue durée fibrillation auriculaire* [en ligne]. Disponible sur : <www.has-sante.fr> (consulté le 25/02/2014)
- (5) GERARD, Bob., *La fibrillation auriculaire*. Bruxelles, 2002, 44p
- (6) BOUSTANI, François. Rythmologie. **In** : *L'essentiel en cardiologie*. Montpellier : Sauramps medical, 2012, p. 184
- (7) MÜHL Andreas., VUADENS, Philippe. Intérêt et coût de la réadaptation neurologique des patients cérébrolésés. *Revue médicale suisse*, 2011, volume 7, numéro 51, p.948-951.
- (8) E. NEWBIE, David., R. GRUBB, Neil. Principes de base en cardiologie. **In** : *Cardiologie*. Paris : Elsevier SAS, 2006, p. 2 (Campus illustré).
- (9) SEVENMICE SARL. *Anatomie du cœur* [en ligne]. (1999) Disponible sur : <<http://www.medecine-et-sante.com/anatomie/coeur.html>> (consulté le 13/01/2015).
- (10) LACROIX, Mathieu. *Le cœur* [en ligne]. (mise à jour le 25/04/2010) Disponible sur : > (consulté le 26/02/2014).
- (11) H. NETTER, Frank. Atrium et ventricule droit, atrium et ventricule gauche. (2002) [planche anatomique]. **In** : H. NETTER, Frank. *Atlas d'anatomie humaine*. Masson, 2002, page.208-209
- (12) E. NEWBIE, David., R. GRUBB, Neil. Principes de base en cardiologie. **In** : *Cardiologie*. Paris : Elsevier SAS, 2006, p.6-8 (Campus illustré)
- (13) LE HEUZEY, Jean-Yves. Mécanismes de la fibrillation auriculaire. **In** : *La fibrillation auriculaire*. Editions Louis Pariente. Paris VIII : 1997, p. 65-74. (ISBN : 2-84059-020-4)
- (14) INSTITUT MEDITERRANEEN CŒUR ET VAISSEAUX. *Electrophysiologie*. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.imcv-cardio.com/html/electro.php?rub=25>> (consulté le 03/03/2014).
- (15) ERPI, ÉDITIONS DU RENOUVEAU PEDAGOGIQUE INC. *Les cellules cardionectrices, le système de conduction du cœur*. [en ligne]. Disponible sur : <<http://erpi.com/elm/11914.2642716015785130582.pdf>> (consulté le 15/02/2014).
- (16) E. NEWBIE, David., R. GRUBB, Neil. Principes de base en cardiologie. **In** : *Cardiologie*. Paris : Elsevier SAS, 2006, p.3 (Campus illustré)
- (17) H. NETTER, Frank. Système de conduction du cœur. (2002) [planche anatomique]. **In** : H. NETTER, Frank. *Atlas d'anatomie humaine*. Masson, 2002, page.213
- (18) FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE. *Chapitre deux - cardiovasculaire*. Disponible sur : <<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.2.2.2.2.html>> (consulté le 24/02/2014).
- (19) CAISSE NATIONALE DE L'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES (CNAMTS). *Fibrillation auriculaire : définition et facteurs favorisants* [en ligne]. (Mis à jour le 12 décembre 2013) Disponible sur : <<http://www.ameli-sante.fr/fibrillation-auriculaire.html>> (consulté le 03/03/2014).
- (20) UMVF - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. *Item 236 : fibrillation atriale* [en ligne]. (2011) Disponible sur : <http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_236/site/html/3.html> (consulté le 10/04/2014).

- (21) ALPESMED. *La fibrillation auriculaire (236a)* [en ligne]. (octobre 2002, mis à jour janvier 2005) Disponible sur : <<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/cardio/rythmo/236a/lecon236a.htm>> (consulté le 28/03/2014).
- (22) UMVF - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. *Item 236 : fibrillation atriale* [en ligne]. (2011) Disponible sur : <http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_236/site/html/1.html> (consulté le 10/04/2014).
- (23) UMVF - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. *Item 236 : fibrillation atriale* [en ligne]. (2011) Disponible sur : <http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_236/site/html/2.html> (consulté le 10/04/2014).
- (24) TABOULET, Pierre. *Faisceau accessoire*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=f&id_lex=176> (consulté le 16/12/2014).
- (25) CAISSE NATIONALE DE L'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES (CNAMTS). *Fibrillation auriculaire : symptômes, diagnostic, évolution* [en ligne]. (Mis à jour le 12 décembre 2013) Disponible sur : <<http://www.ameli-sante.fr/fibrillation-auriculaire/fibrillation-auriculaire-symptomes-diagnostic-evolution.html>> (consulté le 03/03/2014).
- (26) Carlo Pappone. *Atrial fibrillation*. [en ligne]. (2009) Disponible sur : <http://www.af-ablation.org/?page_id=174> (consulté le 13/01/2015)
- (27) LE HEUZEY, Jean-Yves. Fibrillation auriculaire et système nerveux autonome. **In** : La fibrillation auriculaire. Editions Louis Pariente. Paris VIII : 1997, p. 113-121. (ISBN : 2-84059-020-4)
- (28) LE HEUZEY, Jean-Yves. Pathologie de la fibrillation auriculaire. **In** : La fibrillation auriculaire. Editions Louis Pariente. Paris VIII : 1997, p. 52-61. (ISBN : 2-84059-020-4)
- (29) BOUSTANI, François. Rythmologie. **In** : *L'essentiel en cardiologie*. Montpellier : Sauramps medical, 2012, p.185-187
- (30) J . P BOURDARIAS. *Cardiomyopathies dilatées*. [en ligne]. (2005) Disponible sur : <<http://www.pifo.uvsq.fr/pedagogie/cardio/cmd.pdf> > (consulté le 25/01/2015)
- (31) CAYER, Julie. Fibrillation un jour, fibrillation toujours ? *Le Médecin du Québec* [en ligne]. 2009, volume 44, numéro 8, Disponible sur : <<http://www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/Le%20M%C3%A9decin%20du%20Qu%C3%A9bec/Archives/2000%20-%202009/045-051DreCayer0809.pdf>> (consulté le 03/03/2014),
- (32) DEFAYE, Pascal., VANZETTO, Gérald. *La fibrillation auriculaire (236a)* [en ligne]. (octobre 2002, mis à jour janvier 2005) Disponible sur : <<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/cardio/rythmo/236a/leconimprim.pdf>>
- (33) FONDATION DES MALADIES DU CŒUR ET DE L'AVC. *La fibrillation auriculaire - Attention au pouls* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fmcoeur.com/site/c.ntjXJ8MMIqE/b.5052191/k.764F/Maladies_du_coeur_La_fibrillation_auriculaire.htm> (consulté le 24/02/2014)
- (34) TABOULET, Pierre. *Fibrillation atriale 1, généralités*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_theme.php?id_th=4&id_lex=184> (consulté le 28/03/2014).
- (35) EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation*. [en ligne]. (1997 - 2015) Disponible sur : <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines_focused_update_atrial_fib_ft.pdf pdf focused update atrial fib> (consulté le 02/02/15)
- (36) TABOULET, Pierre. *ECG : normal*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_theme.php?id_th=2&id_lex=145&PHPSESSID=193b2575591510be5c10f03ad3ab6e5c> (consulté le 28/03/2014).
- (37) TABOULET, Pierre. *Dérivations précordiales* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_theme.php?id_th=2&id_lex=128&PHPSESSID=4c50c387e5a704e185d13ccdc204bbf5> (consulté le 28/03/2014).
- (38) TABOULET, Pierre. *ECG, généralités*. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.e>>

- cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=e&id_lex=143> (consulté le 17/12/2014).
- (39) ESPCI PARISTECH. *Le cœur et l'électrocardiographie*. [en ligne]. (2009 - mise à jour : 2015) Disponible sur : <http://www.neurones.espci.fr/Theses_PS/DUBOIS_R/Chapitre1.pdf>
- (40) STEPHANE DOUTRELEAU. *Physiologie cardiaque*. [en ligne]. (mise à jour : 2015) Disponible sur : <http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/PHYSIOLOGIE/document/Physiologie_cardiaque/partie3cyclecardiaque.pdf?cidReq=PHYSIOLOGIE> (consulté le 02/01/2015).
- (41) TABOULET, Pierre. *ECG normal*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=e&id_lex=145> (consulté le 17/12/2014).
- (42) TABOULET, Pierre. *Fibrillation atriale 2. ECG* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_theme.php?id_th=4&id_lex=185> (consulté le 28/03/2014).
- (43) TABOULET, Pierre. *Onde f (fibrillation)* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=o&id_lex=485&PHPSESSID=193b2575591510be5c10f03ad3ab6e5c> (consulté le 28/03/2014).
- (44) UMFV - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. *Item 236 : fibrillation atriale* [en ligne]. (2011) Disponible sur : <http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_236/site/html/4.html> (consulté le 10/04/2014).
- (45) FONDATION DES MALADIES DU CŒUR ET DE L'AVC. *Enregistrement ECG par la méthode Holter* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fmcoeur.com/site/c.ntjXJ8MMIqE/b.3562269/k.5EAB/Maladies_du_coeur_Enregistrement_ECG_par_la_m233thode_Holter.htm> (consulté le 24/02/2014)
- (46) TABOULET, Pierre. *Holter ECG*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=h&id_lex=204&PHPSESSID=cfbfb3405a42e73afe38752c170d8e3a> (consulté le 17/12/2014).
- (47) BOUSTANI, François. Rythmologie. **In** : *L'essentiel en cardiologie*. Montpellier : Sauramps medical, 2012, p.621
- (48) FONDATION DES MALADIES DU CŒUR ET DE L'AVC. *Étude électrophysiologique* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fmcoeur.com/site/c.ntjXJ8MMIqE/b.3562265/k.6823/Maladies_du_coeur_201tude_233lectrophysiologique_EEP.htm> (consulté le 24/02/2014)
- (49) HOPITAUX UNIVERSITAIRE DE GENEVE. *Échocardiographie* [en ligne]. (mise à jour : 16/10/2013) Disponible sur : <<http://www.hug-ge.ch/cardiologie/echocardiographie>> (consulté le 03/03/2014)
- (50) FONDATION DES MALADIES DU CŒUR ET DE L'AVC. *Échocardiogramme* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fmcoeur.com/site/c.ntjXJ8MMIqE/b.3562261/k.54C5/Maladies_du_coeur_201chocardiogramme.htm> (consulté le 24/02/2014)
- (51) SOUTH WEST NOVA DISTRICT HEALTH AUTHORITY. *L'échocardiogramme* [en ligne]. (mise à jour en 2009) Disponible sur : <<http://www.swndha.nshealth.ca/pages/guides/echo-fr.pdf>> (consulté le 04/03/2014).
- (52) E. NEWBIE, David., R. GRUBB, Neil. Examens complémentaires en cardiologie. **In** : *Cardiologie*. Paris : Elsevier SAS, 2006, p.30 (Campus illustré).
- (53) SAVOURE, Arnaud., *Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire Conséquences physiopathologiques et Traitement*. Rouen : CHU Rouen, 46p
- (54) BOUSTANI, François. Rythmologie. **In** : *L'essentiel en cardiologie*. Montpellier : Sauramps medical, 2012, p.188-204
- (55) VITAL DURAND, D. LE JEUNNE, C. *Dorosz Guide pratique des médicaments*.. Paris : Maloine, 2011, p. 992
- (56) : ANDRE, G., AMARENCO, P., DEHARO, J.-C., et al. Printemps de la cardiologie. Pharmacologie des nouveaux anticoagulants. Consensus Cardio [en ligne]. 2011. Numéro 70. Disponible sur : <<http://www.consensus-online.fr/Printemps-de-la-cardiologie,1324>>. (consulté le 08/08/2014.).

- (57) BOUSTANI, François. Rythmologie. **In** : *L'essentiel en cardiologie*. Montpellier : Sauramps medical, 2012, p.205-213
- (58) HAUTE AUTORITE DE SANTE. Guide parcours de soin fibrillation atriale. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741768/fr/guide-parcours-de-soins-fibrillation-atriale?xtmc=&xtcr=1> (consulté le 18/10/2014)
- (59) BERTRANDY-LOUBAT, Michèle. *Stent nu ou actif : quelle différence ?* [en ligne]. (2011) Disponible sur : <<http://urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/stent-nu-ou-actif-quelle-difference.html>> (consulté le 15/09/2014).
- (60) HAS - COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE. *Avis de la commission 29 novembre 2011*. [en ligne]. (2011) Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/taxus_element-29_novembre_2011_3996_avis.pdf> (consulté le 15/09/2014)
- (61) ANSM. *Bon usage des médicaments antivitaminé K (AVK)*. [en ligne]. (juillet 2012) disponible sur : <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf>
- (62) LEENHARDT, A., MESSALI, A., LABBE, J.P., EXTRAMIANA, F. Cardioversion pharmacologique de la fibrillation atriale. *Réalités cardiologiques*. Mars 2012, cahier 1, numéro 285, p.16-18
- (63) EMA. *Annexe 1 résumé des caractéristiques du produit*. [en ligne]. (1995) Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf> (consulté le 15/01/2015)
- (64) ZILI, N., LUKASCEWICZ, A.C., NAIJA, W., MEBAZAA, A. *L'état de choc cardiogénique Physiopathologie : aspects récents* [en ligne]. (2004) Disponible sur : <http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca04/html/ca04_35/ca04_35.htm> (Consulté le 20/09/2014).
- (65) AMARA, Walid. *Antiarythmiques de la FA : l'Europe maintient la dronédarone et ajoute le Vernakalant*. Medscape, 2012
- (66) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13841_BRINAVESS_PIC_INS_Avis3_CT13841.pdf
- (67) DUYTSCHAEVER, M., TAVERNIER, R., *Fibrillation auriculaire : contrôler le fréquence ou le rythme ?*. *Minerva*, janvier 2004, volume 3, numéro 1
- (68) LE HEUZEY, Jean-Yves. *Contrôle non médicamenteux de la fréquence cardiaque*. **In** : *La fibrillation auriculaire*. Editions Louis Pariente. Paris VIII : 1997, p. 310-313. (ISBN : 2-84059-020-4)
- (69) THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. *Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa054686>> (consulté le 26/09/2014).
- (70) PICCINI, J., PETERSON, E.D., HASSEBALD, V., et al. Comparative Efficacy of Dronedarone and Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* [en ligne]. 2009, volume 54, numéro 12, Pages 1089- 1095. Disponible sur : <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109709021871>>. (Consulté le 20/09/2014.)
- (71) THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. *Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0803778>> (consulté le 26/09/2014).
- (72) HAS. *Synthèse d'avis de la commission de la transparence Multaq* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/synthese_davis_multaq_ct-10281.pdf> (consulté le 20/08/2014)
- (73) ANSM. *Multaq® (dronédarone) : modification des conditions de prescription et d'utilisation - Point d'information* [en ligne]. (mis à jour 01/09/2014) Disponible sur : <<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Multaq-R-dronedarone-modification-des-conditions-de-prescription-et-d-utilisation-Point-d-information>> (consulté le 20/08/2014).
- (74) AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Information*

importante - Multaq® (dronédarone) : Arrêt d'un essai clinique dans la fibrillation auriculaire permanente **[en ligne]**. (07/07/2011) Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Information-importante-Multaq-R-dronedarone-Arret-d-un-essai-clinique-dans-la-fibrillation-auriculaire-permanente>> (consulté le 13/08/2014).

(75) Fourcade, J., *Néphrologie élévation de la créatininémie*. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. **[en ligne]**. Montpellier-Nîmes, 2006, 15p. Disponible sur : <http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIC/Ressources_locales/Nephrologie/310_creatinine.pdf> (consulté le 13/08/2014)

(76) FREMONT Benoît., *Intérêt du dosage du BNP du dosage du BNP (peptide natriurétique de type B) en médecine de ville* **[en ligne]**. Disponible sur : <<http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/JS2007/Breeze-FMC07/ressources-ppt/jeudi/19-Fremont.pdf>> (consulté le 30/08/2014).

(77) BOUSTANI, François. Rythmologie. **In** : *L'essentiel en cardiologie*. Montpellier : Sauramps medical, 2012, p.213-217

(78) VAN BRABANDT Hans., NEYT, Mattias., DEVOS, Carl. *L'ablation par cathéter de la fibrillation auriculaire, synthèse*. KCE report 184 Bs. Bruxelles : KCE, 2012, 24p.

(79) UNIVERSITY OF MINNESOTA. *Trans-Septal Puncture Procedures and Devices*. **[en ligne]**. (2014) Disponible sur : <<http://www.me.umn.edu/~wkdurfee/projects/InnovationWorkshop/DesignBriefs/Trans-Septal%20Puncture%20-%20Published.pdf>>

(80) DOCTEUR DAMIEN POINDRON. *Illustrations - Exemples - Schémas*. **[en ligne]**. (Mise à jour mars 2015) Disponible sur : <<http://www.damien-pointron.fr/PBCPPlayer.asp?ID=764190>> (consulté le 20/02/2015)

(81) PITTE, Morgan. *Péricardite* **[en ligne]**. (mis à jour 24/02/2009) Disponible sur : <<http://www.soins-infirmiers.com/pericardite.php>> (consulté le 21/09/2014).

(82) TAYTARD, A. *Paralysie phrénique* **[en ligne]**. (2000, mise à jour 2005) Disponible sur : <<http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/cancer-bronchique/CBParalysiePhrenique.asp>> (consulté le 25/09/2014).

(83) LE HEUZEY, Jean-Yves. Ablation du tissu auriculaire dans la fibrillation auriculaire. **In** : *La fibrillation auriculaire*. Editions Louis Pariente. Paris VIII : 1997, p. 346-347. (ISBN : 2-84059-020-4)

(84) UMFV - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. *Item 236 : fibrillation atriale* **[en ligne]**. (2011) Disponible sur : <http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_236/site/html/7.html> (consulté le 10/04/2014)

(85) HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Commission de la transparence Avis 12 juin 2013* **[en ligne]**. (2013) Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELIQUIS_EI_AVC_Avis%203_CT12670_CT12671.pdf> (consulté le 16/03/2014)

(86) HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Commission de la transparence Avis 29 février 2012* **[en ligne]**. (2012) Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf> (consulté le 16/03/2014)

(87) HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Commission de la transparence Avis 14 mars 2012* **[en ligne]**. (2012) Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf> (consulté le 16/03/2014)

(88) TESSIER, Jean-François., BRISSON, Jessica. Evaluation critique de la documentation scientifique - Étude ARISTOTLE : comparaison entre l'apixaban et la warfarine pour la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. *Pharmactuel* **[en ligne]**. 2013, volume 47, numéro 2. Disponible sur : <<http://www.pharmactuel.com/sommaires/201303ec2.pdf>>. (Consulté le 16/03/2014).

(89) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DE LA HAS. *Avis 30 novembre 2005*. **[en ligne]**. (2012, mise à jour 2015) Disponible sur : <<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032361.pdf>>

(90) YOLANDE, Gauthier. Demande d'AMM Antidote du Pradaxa. *Le moniteur des pharmacies*, 2015, numéro 3071 du 14 mars 2015, p22.

(91) ALEXANDRA BLANC. Fibrillation atriale une hiérarchisation des AOD. *Le moniteur des pharmacies*.

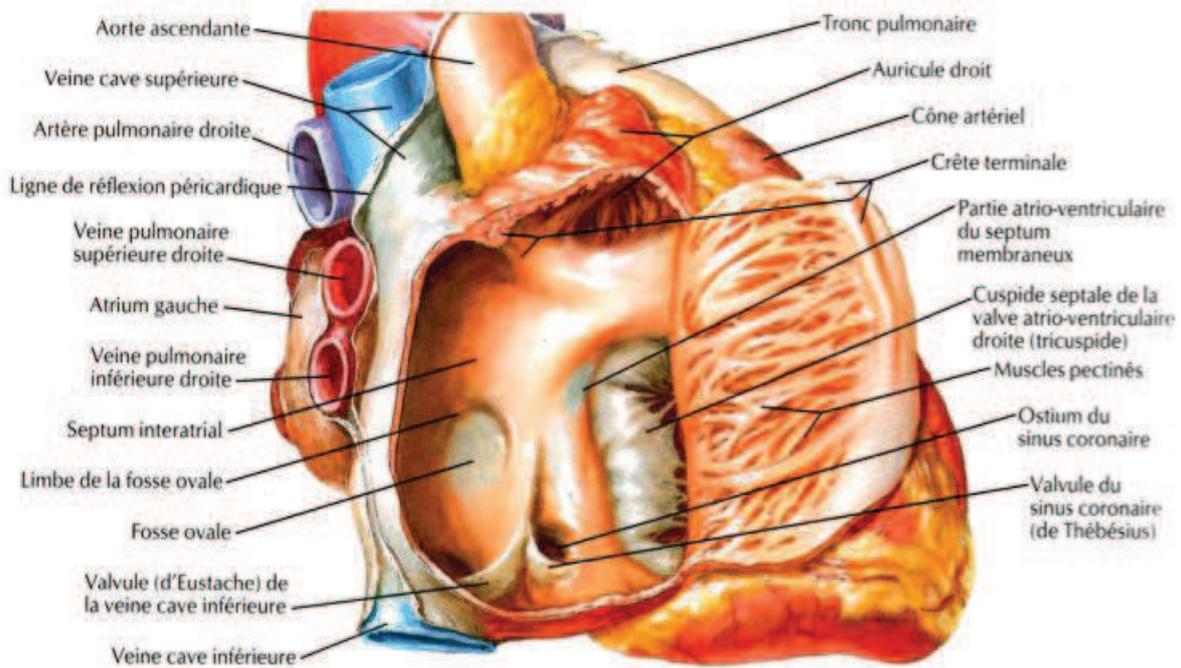
[en ligne]. 2015, Disponible sur : <<http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/150126-fibrillation-atriale-une-hierarchisation-des-aod.html>> (consulté le 14/02/2015).

(92) CAISSE NATIONALE DE L'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES (Cnamts) (Frédéric van Roekeghem). *Avenant n°1 à la convention nationale* **[en ligne]**. (mis à jour 09/07/2013) Disponible sur : <<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-convention-nationale.php>> (consulté le 21/09/2014).

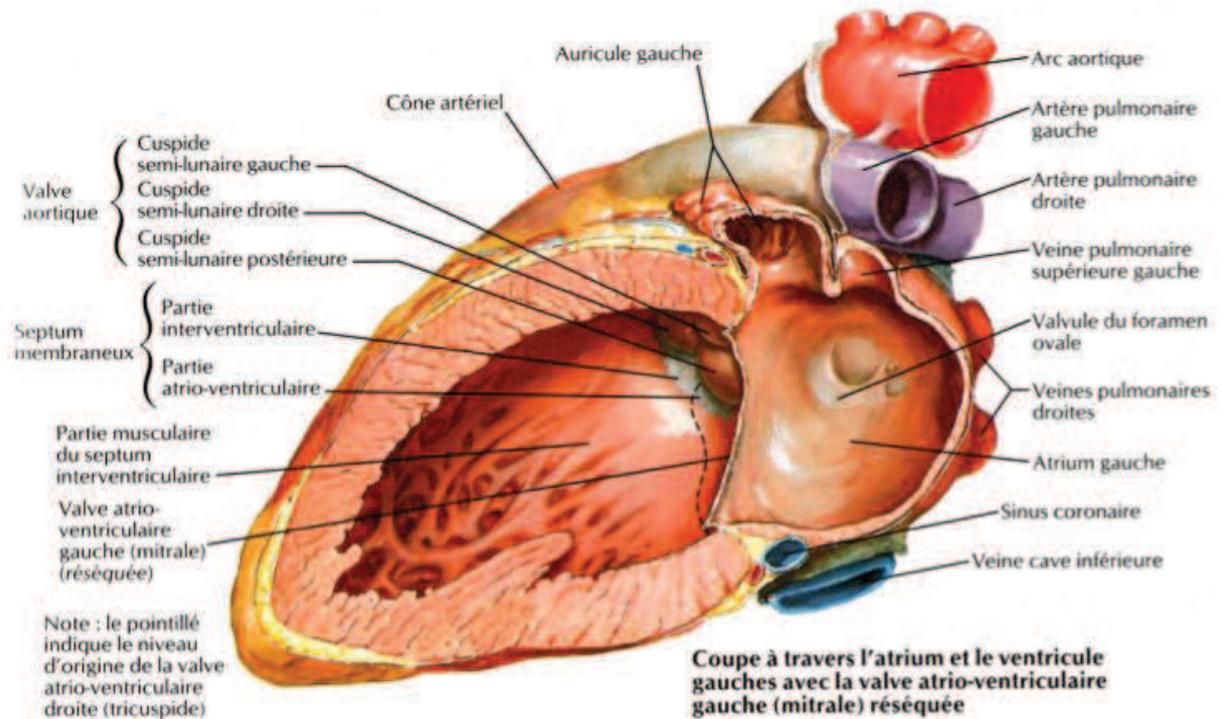
(93) ANSM. *Risque de confusion entre comprimés de Previscan 20 mg et de Lisinopril EG 20 mg - Communiqué* **[en ligne]**. (08/03/2010) Disponible sur : <<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Risque-de-confusion-entre-comprimes-de-Previscan-20-mg-et-de-Lisinopril-EG-20-mg-Communique>> (consulté le 21/10/2014).

Annexes :

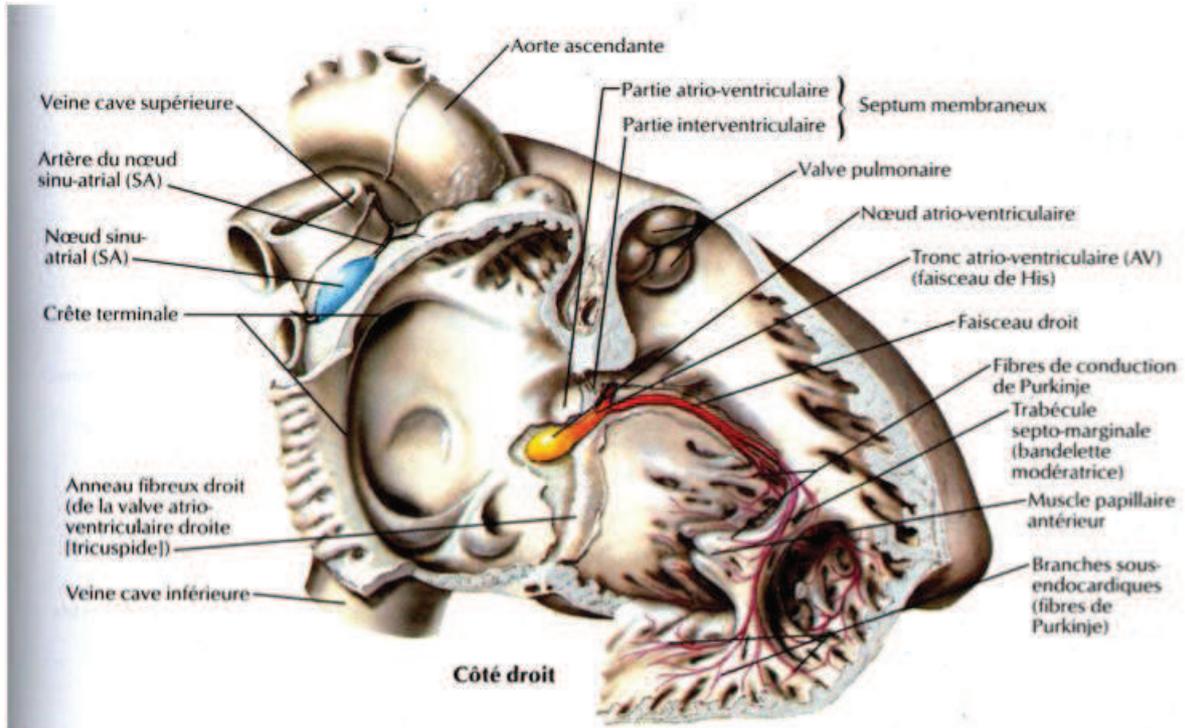
Annexe 1 :



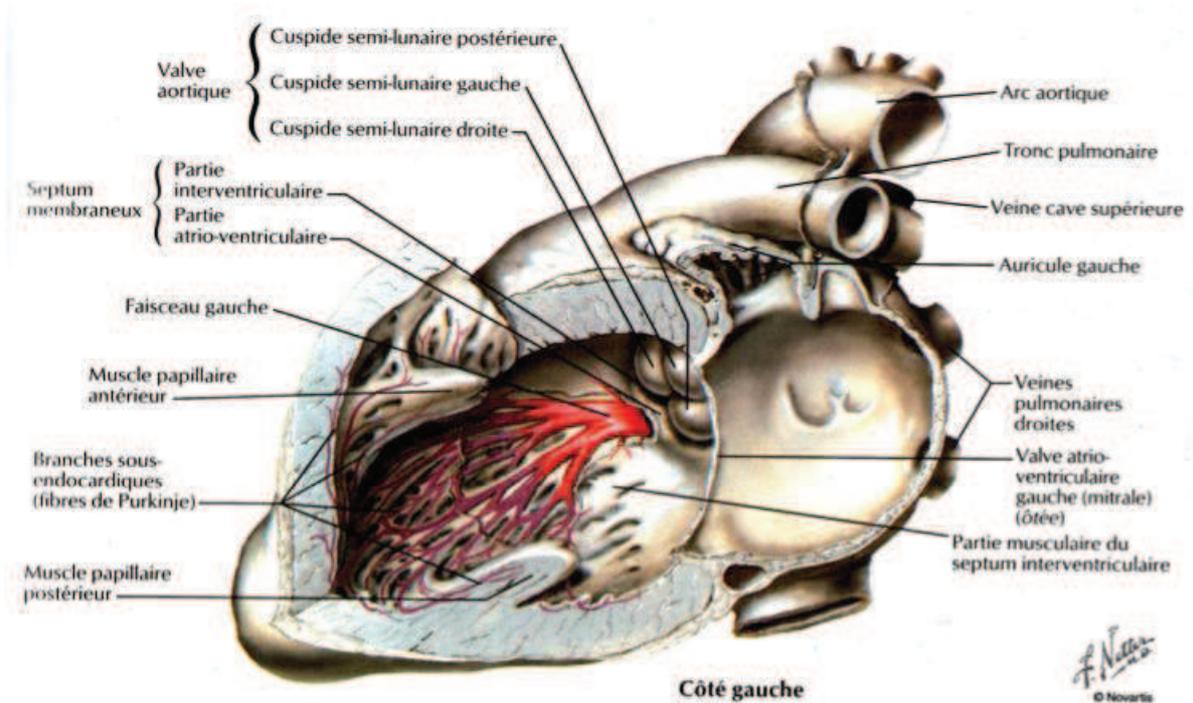
Annexe 2 :



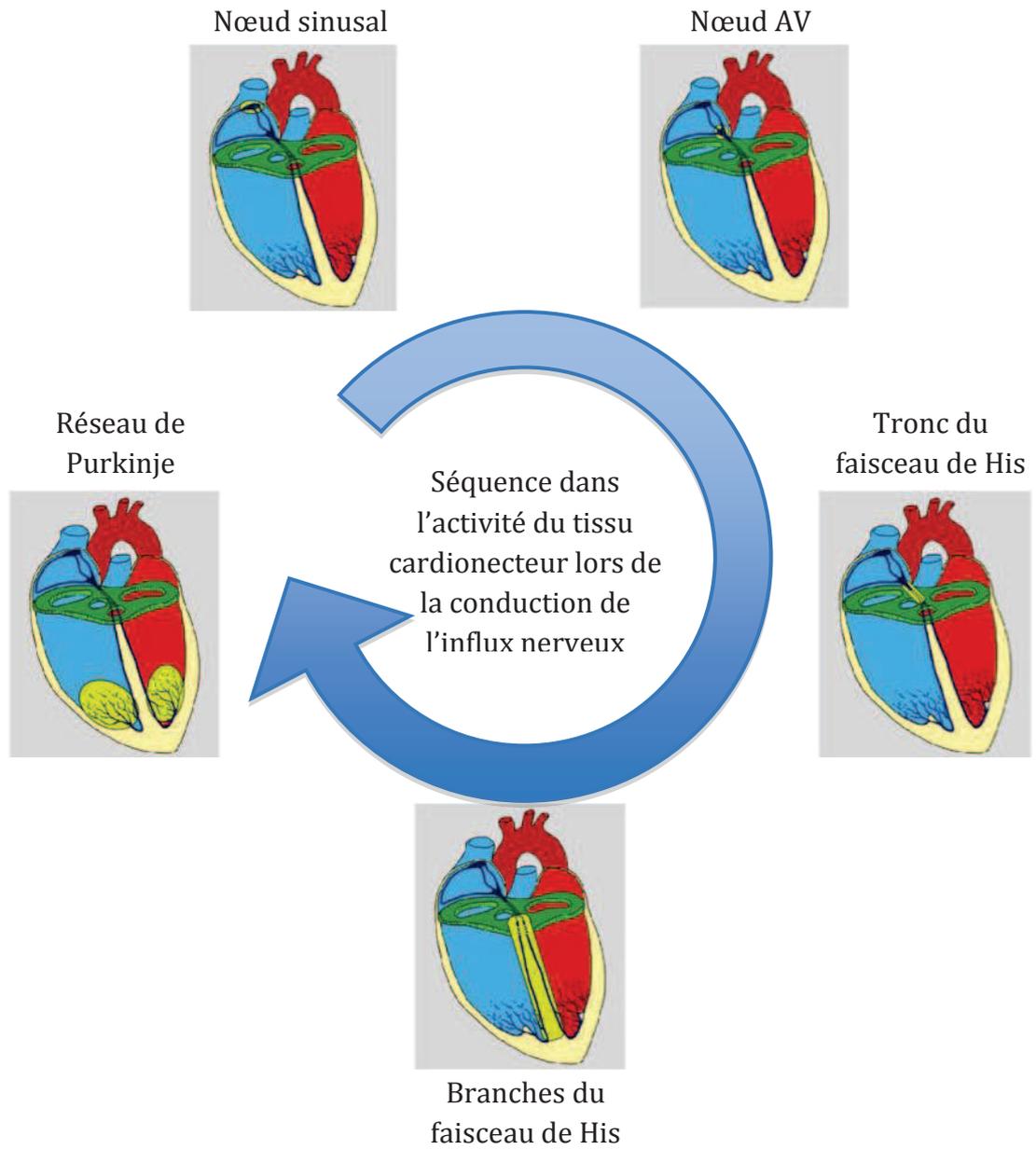
Annexe 3 :



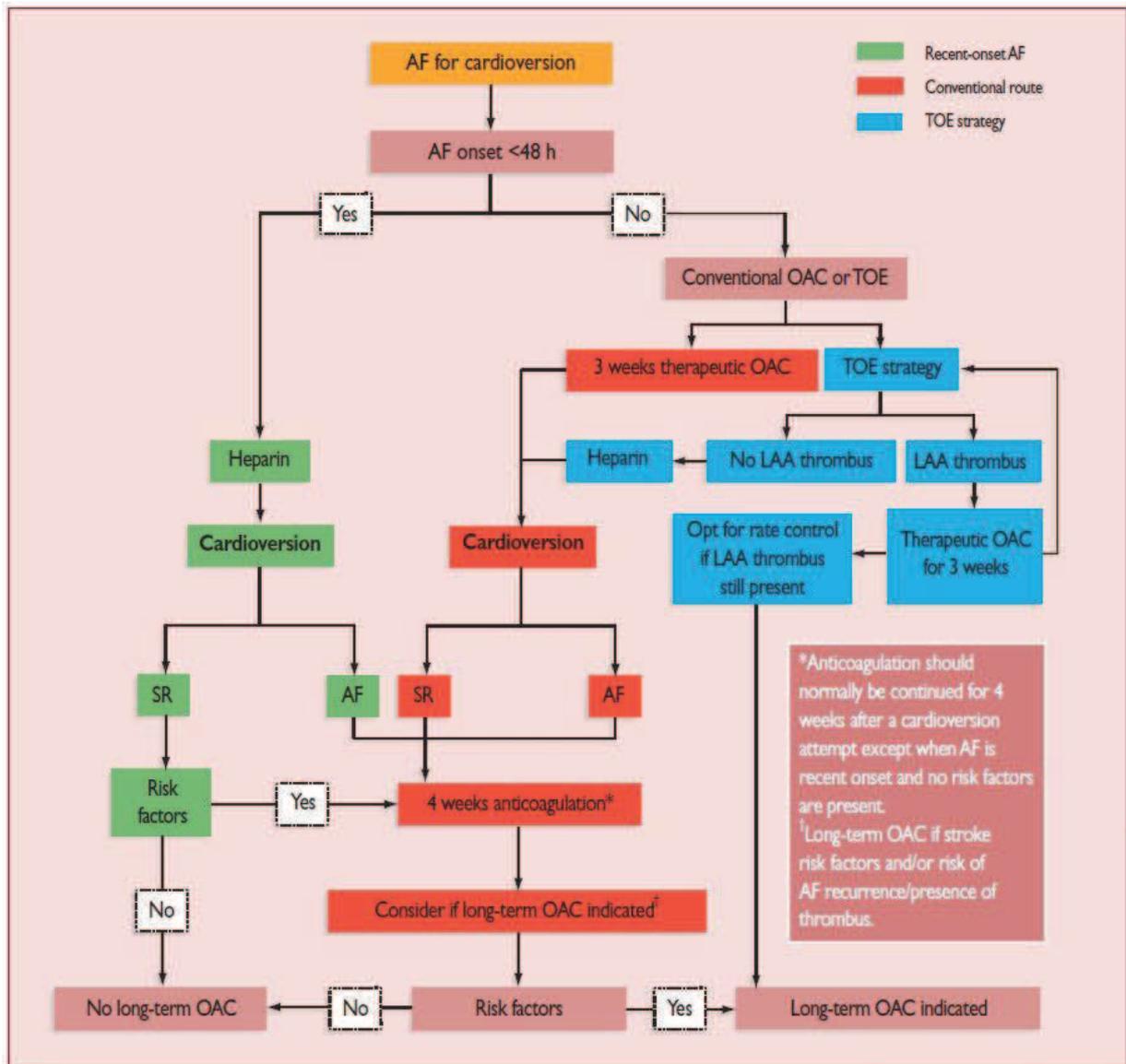
Annexe 4 :



Annexe 5 :



Annexe 6 :



(3)

CV d'une FA hémodynamiquement stable, rôle de l'ETO, et stratégies d'anticoagulation
 AF = FA, DCC = CEE, LA = left atria, atrium gauche, LAA = left atrial appendage, auricule gauche, OAC = Anticoagulant oraux, SR = rythme sinusal, TOE = ETO.

Table I Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

(3)

Annexe 8 :

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

(3)

Annexe 9 :

Trial	Ref	Patients (n)	Mean age (years)	Mean follow-up (years)	Inclusion criteria	Primary outcome parameter	Patients reaching primary outcome (n)		
							Rate control	Rhythm control	P
PIAF (2000)	92	252	61.0	1.0	Persistent AF (7–360 days)	Symptomatic improvement	76/125 (60.8%)	70/127 (55.1%)	0.32
AFFIRM (2002)	86	4060	69.7	3.5	Paroxysmal AF or persistent AF, age ≥65 years, or risk of stroke or death	All-cause mortality	310/2027 (25.9%)	356/2033 (26.7%)	0.08
RACE (2002)	87	522	68.0	2.3	Persistent AF or flutter for <1 years and 1–2 cardioversions over 2 years and oral anticoagulation	Composite: cardiovascular death, CHF, severe bleeding, pacemaker implantation, thrombo-embolic events, severe adverse effects of antiarrhythmic drugs	44/256 (17.2%)	60/266 (22.6%)	0.11
STAF (2003)	88	200	66.0	1.6	Persistent AF (>4 weeks and <2 years), LA size >45 mm, CHF NYHA II–IV, LVEF <45%	Composite: overall mortality, cerebrovascular complications, CPR, embolic events	10/100 (10.0%)	9/100 (9.0%)	0.99
HOT CAFÉ (2004)	89	205	60.8	1.7	First clinically overt persistent AF (≥7 days and <2 years), age 50–75 years	Composite: death, thrombo-embolic events; intracranial/major haemorrhage	1/101 (1.0%)	4/104 (3.9%)	>0.71
AF-CHF (2008)	90	1376	66	3.1	LVEF ≤35%, symptoms of CHF, history of AF (≥6 h or DCC <last 6 months)	Cardiovascular death	175/1376 (25%)	182/1376 (27%)	0.59
J-RHYTHM (2009)	91	823	64.7	1.6	Paroxysmal AF	Composite of total mortality, symptomatic cerebral infarction, systemic embolism, major bleeding, hospitalization for heart failure, or physical/psychological disability	89/405 (22.0%)	64/418 (15.3%)	0.012

(3)

AF = atrial fibrillation.

AFFIRM = Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. *

CHF = congestive heart failure; CPR = cardiopulmonary resuscitation.

DCC = direct current cardioversion.

HOT CAFÉ = How to Treat Chronic Atrial Fibrillation.

J-RHYTHM = Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation.

LVEF = left ventricular ejection fraction.

NYHA = New York Heart Association.

PIAF = Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation.

RACE = RAtE Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation.

STAF = Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

Annexe 10 :

Médicament	Dose	Contre-indications et précautions	Données ECG induisant l'arrêt ou la diminution de dose
disopyramide	100-250 mg 3x/jour	Contre-indiqué (CI) : insuffisance cardiaque systolique. Précautions : médicaments allongeant le QT.	QT > 500 ms
Flécaïnide	100-200 mg 2x/jour 200 mg LP 1x/jour	CI : si la clairance de la créatinine (ClCr) <50 mg/ml, maladie de l'artère coronaire, FEVG réduite. Précaution : troubles de la conduction.	QRS qui a augmenté de plus de 25% par rapport à la normale.
propafénone	150-300 mg 3x/jour 225-425 mg LP 2x/jour	CI : maladie de l'artère coronaire, ou FEVG réduite. Précaution : troubles de la conduction, insuffisance rénale.	QRS qui a augmenté de plus de 25% par rapport à la normale.
Sotalol	80-160 mg 2x/jour	CI : hypertrophie VG importante, insuffisance cardiaque systolique, allongement du QT préexistant, hypokaliémie, ClCr <50 mg / ml. Une insuffisance rénale modérée nécessite une adaptation de dose.	QT > 500 ms
Amiodarone	600 mg 1x/jour (4 semaines), puis 400 mg 1x/jour (4 semaines), puis 200 mg 1x/jour	Précautions : traitement concomitant avec des médicaments allongeant le QT, ou en cas d'insuffisance cardiaque. Adaptation posologique : AVK et digitaliques.	QT > 500 ms
Dronédarone	400 mg 2x/jour	CI : insuffisant cardiaque de classe NYHA III-IV, insuffisance cardiaque instable, traitement concomitant par des médicaments allongeant le QT ou avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, les patients ayant une ClCr <30 mg/ml. (sachant qu'il y a une élévation de la créatinine sérique de 0,1 à 0,2 mg/dL) Précautions : utilisation d'un médicament allongeant QT, insuffisance cardiaque classe I ou II. Adaptation posologique : les digitaliques	QT > 500 ms

(3)

Annexe 11 :

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Mécanisme d'action	Promédicament Inhibiteur direct de la thrombine Réversible	Inhibiteur direct du facteur Xa Irréversible	Inhibiteur direct du facteur Xa Réversible
Métabolisme	Glucuronidation	P-gp, CYP3A4, 3A5, 2J2	CYP3A4, 3A5, 2J2
Biodisponibilité	3-7 %	80 %	45 %
Demi-vie*	12-17 h (15-34 h en IR stade III et supérieur)	5-9 h (11-19 h pour > 65 ans)	12 h
Excrétion Rénale inchangée Rénale via métabolite Fécale	86 % 13 % -	36 % 30 % 28 %	20 % 6 % 56 %
Interactions	Kétoconazole Antiacide à base de calcium et antiacides	Kétoconazole Ritanovir Jus de pamplemousse	
Insuffisance rénale 30-49 ml/min 15-29 ml/min	110 mg 2 fois / jour Éviter	15 mg 1 fois / jour Éviter	2,5 mg 2 fois / jour Éviter
Considérations spéciales	≥ 80 ans : 110 mg 2 fois par jour < 50 kg : données limitées	< 50 kg : utiliser avec précaution	Patients exclus de Aristotole : CLcr < 25 ml/min, Crs ≥ 221 umol/L

CLCr : clairance à la créatinine; Crs : créatinine sérique; IR : insuffisance rénale

*La demi-vie plasmatique des médicaments n'est pas en lien avec la durée de l'inhibition des facteurs II et X.

(88)