

CARDIOLOGIE

Guide pratique 2021

« FA et anticoagulation »

Antoine de Meester



Abréviations et acronymes

AHRE : Atrial High Rate Episodes

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antagoniste de la Vitamine K

BeHRA : Belgian Heart Rhythm Association

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CEE : Choc Electrique Externe

Cl-Cr : Clearance de la Créatinine

EP : Embolie Pulmonaire

FA : Fibrillation Atriale

FC : Fréquence Cardiaque

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

HIC : Hémorragie Intracrânienne

HNF : Héparine Non Fractionnée

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

ILR : Implantable Loop Recorder (monitoring implantable)

IPP : Inhibiteur de Pompe à Proton (pex. oméprazole, pantoprazole)

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

MACE : MAJOR Cardiac Events (événements cardiaques majeurs)

MAPA : Monitoring Ambulatoire de la Pression Artérielle

NOAC : Non-vitamin K antagonist Oral AntiCoagulant

NYHA : New York Heart Association (classe pour insuffisance cardiaque)

OD : Oreillette Droite

OG : Oreillette Gauche

RS : Rythme Sinusal

SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil

SCA : Syndrome Coronaire Aigu (en anglais = ACS)

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

TTR : Time in Therapeutic Range (% de temps passé en zone/ cible thérapeutique selon l'INR)

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Notre guide pratique est divisé en 12 chapitres

1. Définitions classiques et Principes de base.....	5
2. FA: épidémiologie et physiopathologie.....	11
3. Bilan initial d'un patient avec FA.....	13
4. Anticoaguler: pourquoi, pour qui, quand et comment?.....	17
5. Les HBPM (Héparines de Bas Poids Moléculaire).....	23
6. Les AVK (Antagonistes de la Vitamine K).....	25
7. Les NOAC (Non-vitamine K antagonist Oral AntiCoagulant).....	29
8. Traitements antiarythmiques dans la FA.....	45
9. Ablation de FA: indications et procédures.....	49
10. Innovations récentes.....	51
11. Questions?.....	53
12. Take Away Messages.....	59

Ce troisième guide pratique 2021 est une suite logique des deux précédentes éditions. Il se veut concis et pratique pour tous les médecins généralistes ou spécialistes (cardiologues, internistes, neurologues, gériatres, ...). Nous avons insisté sur certains points qui nous emblaient importants : anticoagulation dans certains groupes de patients (surtout les patients âgés) et suivi clair des complications de l'anticoagulation. Comme en 2016 et 2017, nous avons reçu les moyens administratifs et financiers pour développer ce nouveau projet de la part de la firme Boehringer Ingelheim, qui n'a pas pris part ni à la conception, ni à la rédaction du présent guide pratique.

Cette 3^{ème} version est encore améliorée vu les nombreuses publications sur le sujet, les remarques des confrères et des questions de la pratique quotidienne. En 2020, une nouvelle version des recommandations sur le management de la FA est publiée, par la société européenne de cardiologie (ESC), en association avec celle des chirurgiens cardiothoraciques (EACTS) (ESC Guidelines 2020). Le présent ouvrage s'en inspire largement (Eur Heart J 2020 ; 42 : 373-498), en plus de la dernière version de « The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation » publiée par Jan Steffel et Hein Heidbuchel (Eur Heart J 2018 ; 39 : 1330-93).

Chapitre 1 : Définitions classiques et Principes de base

Fibrillation atriale (FA)

La **FA** est définie comme une arythmie auriculaire avec les caractéristiques suivantes :

- des intervalles RR irréguliers (sauf bloc AV complet) sur l'ECG de surface
- Pas d'ondes P visibles (parfois un rythme atrial ± régulier en V1)
- La longueur du cycle atrial (si visible) généralement très rapide > 300 bpm

Les termes **FA subclinique** ou **épisodes de rythme atrial rapides** (AHRE) se réfèrent à des patients sans symptômes attribuables à une FA, et chez lesquels une FA clinique n'a pas été documentée sur ECG ou monitoring > 30 secondes.

Les **AHRE** sont définis comme des épisodes de fréquence atriale rapide (> 175-180 bpm), durant au moins 5 minutes. Détectés par les différents devices (pacemaker, défibrillateur), les AHRE, souvent asymptomatiques, sont étudiés avec attention car ils sont associés à un risque de MACE (événements cardiaques majeurs), comme une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une hospitalisation et de l'arythmie A/V. Et un risque plus élevé d'accidents thrombo-emboliques !

Flutter atrial ou tachycardie atriale

Le **flutter atrial** est une arythmie régulière dont la fréquence auriculaire avoisine 300 bpm.

Le rythme ventriculaire est souvent de 150 bpm, sans médicaments antiarythmiques, avec un bloc 2:1 (2A pour 1V) ; une conduction AV 1:1 et une FC à 220-300 bpm sont exceptionnels.

Les formes cliniques et électrocardiographiques sont :

- Dans la forme typique ou commune (type I), la fréquence cardiaque (**FC**) est de 150 bpm (bloc 2:1) et les ondes F (dents de scie) sont visibles dans les dérivations II, III, aVF. Le mécanisme physiopathologique est une macro-réentrée dans l'oreillette droite (**OD**), circuit tournant dans le sens opposé des aiguilles d'une montre (« antihoraire »), ... et accessible à l'ablation (traitement de 1^{er} choix).
- La forme moins typique (type II) tourne dans l'autre sens (« horaire ») dans l'OD.
- Il existe des formes atypiques, ... surtout dans l'oreillette gauche (**OG**) en post-ablation ou déconnexion des veines pulmonaires, ou dans l'OD après chirurgie (flutter cicatriciel) dans le cas de chirurgie congénitale (CIA ou autre).

Le terme **tachycardie atriale** (autrefois « tachysystolie ») est réservé à l'arythmie auriculaire secondaire à un foyer ectopique dans l'OG ou l'OD ; elle n'est pas accessible aux techniques d'overdrive (stimulation rapide) ou d'ablation de l'isthme cavotricuspide. Cependant, une ablation focale peut être possible pour traiter l'arythmie. Les causes les plus fréquentes de tachycardie atriale sont :

- l'intoxication digitalique ou par théophylline
- la maladie pulmonaire sévère
- le syndrome d'apnée du sommeil (SAS)
- les troubles ioniques (hypokaliémie)

Types de FA : classification en 2010

- **1^{er} épisode de FA**, quel que soit la durée ou la présence ou sévérité des symptômes
- **FA paroxystique** (normalement < 48h) parfois jusqu'à 7 jours: conversion spontanée en rythme sinusal (RS) ; après 48h, la conversion spontanée en RS est rare
- **FA persistante** si > 7 jours ou nécessite une cardioversion pour le retour en RS
- **FA persistante de longue durée** (> 1 an) ... avec une stratégie de remise en RS possible
- **FA permanente** (FA acceptée par le médecin) : stratégie de contrôle de la fréquence

FA dite « nonvalvulaire »

FA nonvalvulaire = FA en l'absence de **sténose mitrale rhumatismale** modérée à sévère ou de **valve prothétique mécanique** (selon un consensus d'experts).

La FA dite « valvulaire » : traitement = AVK (ou HNF/HBPM en bridge peropératoire), ... alors que la FA nonvalvulaire est traitée soit par AVK, ou soit par NOAC

La réparation valvulaire (plastie) ou le remplacement par une bioprothèse sans FA ne vont pas nécessiter d'anticoagulants (exception dans les 3 mois post-intervention)

Prothèses valvulaires cardiaques

La chirurgie valvulaire consiste à remplacer (prothèse) ou à réparer (plastie) une valve cardiaque rétrécie ou avec une fuite valvulaire. Les prothèses valvulaires cardiaques sont de 3(4) types actuellement :

- **Prothèses mécaniques** (mono-double disque) : référence actuelle. La durée de vie est très longue (> 20 ans) avec comme seul inconvénient ... la prise d'un AVK à vie.
- **Bioprothèses valvulaires** : valves porcines (hétérogreffes Carpentier ou Hancock) ou péricardiques (xéno greffes, sans armature) :
 - Les avantages sont un profil hémodynamique favorable et une absence d'anticoagulation à long-terme.
 - Les complications de dégénérescence se voient après 6-8 ans. La thrombose est très rare.
 - Les indications sont les suivantes : patients âgés, anticoagulation non souhaitée ou antécédents de thrombose pour contrôle INR inapproprié, jeunes femmes et désir de grossesse, ...
- **Endoprothèses T.A.V.I.** (Transcatheter Aortic Valve Implantation) pour la sténose aortique : technologie innovante (2002), avec endoprothèse et valve biologique, par voie transfémorale ou transapicale. De nombreux prothèses sont disponibles sur le marché dont CoreValve™ (Medtronic), Edwards-Sapien3™, Portico™ (Abbott) ou Acurate Néo™ (Boston Scientific). L'indication reste la contre-indication à une chirurgie classique (Euroscore II élevé). Les **risques** : décès (<10%) par tamponnade, AIT ou AVC, pacemaker (25-30% avec CoreValve® et 4-5% avec Edwards-Sapien®)
- **Mitra-Clip** : clip, mis par voie percutanée, permettant une (certaine) réparation mitrale afin de réduire l'insuffisance valvulaire mitrale symptomatique (technique innovante)
- **Procédures particulières** :
 - **Opération de Bentall** : remplacement valvulaire aortique et chirurgie du segment initial de l'aorte ascendante avec un tube de dacron contenant la valve mécanique artificielle et réimplantation des artères coronaires dans le greffon
 - **Intervention de Tyron-David** : remplacement de l'aorte ascendante avec plastie valvulaire aortique (resuspendue dans un tube de dacron)
 - **Intervention de Ross** : remplacement de la valve aortique par une autogreffe valvulaire pulmonaire

Symptômes de la FA

La sévérité des symptômes a été précisée au moyen de la classification **EHRA**. Elle est utile dans le management initial de la FA (recommandations classe IB)

- EHRA I : pas de symptômes.
- EHRA II : symptômes modérés n'affectant pas la vie quotidienne.
- EHRA III : symptômes sévères affectant la vie quotidienne.
- EHRA IV : symptômes invalidants nécessitant une interruption de la vie quotidienne.

Près de 33% des patients sont peu ou pas symptomatiques (« silent AF ») avec comme première manifestation un AVC ou une tachycardiomyopathie (insuffisance cardiaque). Le diagnostic peut se faire de manière tout à fait fortuite lors d'un bilan préopératoire ou d'une campagne de dépistage. Le BeHRA (groupe de travail de rythmologie de la société belge de cardiologie) organisait une campagne de dépistage lors de la semaine du rythme cardiaque au mois de mai (ceci avant la période COVID). Le [site web](http://www.mon-rythmecardiaque.be) (www.mon-rythmecardiaque.be) était dédié à cette campagne. Espérons qu'en 2022, ceci puisse à nouveau se faire.

Symptômes de dyspnée

Selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque :

- NYHA I : Pas de limitation : les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles.
- NYHA II : petite limitation des capacités physiques : le patient n'a pas de symptômes au repos mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée
- NYHA III : limitation évidente de la capacité d'effort : le patient se sent toujours bien au repos mais un effort minime provoque déjà des symptômes.
- NYHA IV : Le patient ne peut plus effectuer aucun effort sans éprouver de symptômes qui sont déjà présents au repos et s'aggravent au moindre effort

Anticoagulation versus antiagrégation plaquettaire

- avec leurs actions différentes et spécifiques, ... et indications propres
- parfois utilisés en association (syndromes coronaires aigus ou mise de STENT)

Les **anticoagulants** agissent sur la cascade de la coagulation avec inhibition de la formation de thrombine (et de transformation du fibrinogène en fibrine). Les principales indications des anticoagulants sont la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP), le traitement des TVP et de l'embolie pulmonaire (EP), la prothèse valvulaire mécanique et la FA; ils sont aussi utilisés, en aigu, dans l'infarctus du myocarde ou l'AVC. Enfin, ils sont indispensables en présence de caillots dans les cavités cardiaques, dont le VG ou l'OG (surtout auricule gauche).

Les différents produits sont :

- Héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
- AVK : acenocoumarol (Sintrom®), phenprocoumone (Marcoumar®) ou warfarine (Marevan®); en France, l'utilisation de Fluindione (Previscan®) est fréquente.
- NOAC : dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) et edoxaban (Lixiana®)

Les **antiagrégants plaquettaires** inhibent l'action des plaquettes (activation et agrégation). Ils sont indiqués dans la prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose (infarctus, AVC, ...) et leur traitement en aigu. Ce sont :

- l'aspirine (Asaflow®), le clopidogrel (Plavix®) ou la ticlopidine (Ticlid®),
- les nouveaux anti-P2Y12 : prasugrel (Efient®) et ticagrelor (Brilique®)
- le dypiridamole (Persantine®)
- les inhibiteurs de la glycoprotéine GP IIb/IIIa : abxicimab (Reopro®), eptifibatide (Integrilin®) ou tirofiban (Aggrastat®)

Enfin, le cangrelor (Kengrexal®) est un antagoniste direct du récepteur plaquettaire P2Y12, et injecté par voie intraveineuse ; il a une action rapide et est très efficace. Il est remboursé pour les patients si PCI et si incapacité de recevoir la médication par voie orale (pex. si patient intubé, si vomissements, ...).

Calcul de la Clearance de la créatinine (Cl-Cr) selon Cockcroft-Gault

La **formule de Cockcroft et Gault** permet de façon rapide et fiable, d'estimer la clearance de la créatinine (**Cl-Cr**) en l'absence des urines des 24 heures. La fiabilité de cette formule est suffisante chez des sujets adultes (20 à 100 ans) dont le poids est compris entre 50 et 75 Kg. Formule (normal 90 ± 20 ml/min chez les femmes, 120 ± 20 ml/min chez les hommes) :

- ♂ : $Cl-Cr \text{ (ml/min)} = 1,23 \times \text{Poids en kg} \times (140 - \text{âge/créatinine sérique en } \mu\text{mol/L})$
- ♀ : $Cl-Cr \text{ (ml/min)} = 1,04 \times \text{Poids en kg} \times (140 - \text{âge/créatinine sérique en } \mu\text{mol/L})$

Par ailleurs,

- elle sous-estime la fonction rénale du sujet âgé
- elle surestime la fonction rénale du sujet obèse

FA dite réversible ... ne nécessitant pas d'anticoagulation après correction de la cause :

- éthylisme après abstinence
- intervention chirurgicale cardiaque (< 30 jours)
- embolie pulmonaire (aiguë) traitée
- hyperthyroïdie avec TSH normalisée
- infarctus aigu du myocarde
- autre cause d'atteinte cardiaque aiguë et réversible : myocardite, péricardite, cardiomyopathie de Tako-Tsubo

Une surveillance de récurrence de FA sera particulièrement réalisée dans ses patients avec risque thrombo-embolique très élevé (score de CHA2DS2-VaSc > 3-4) ; en cas de doute, une anticoagulation peut se justifier !

Paramètres biologiques (INR, TCA, TTR)

l'INR (*International Normalized Ratio*) est le test biologique qui explore la voie extrinsèque de coagulation impliquant les facteurs de coagulation (appelés complexe prothrombinique) : facteurs I (fibrinogène), II (prothrombine), V, VII et X, tous métabolisés par le foie.

- Dérivé du taux de prothrombine ... autrefois du temps de Quick (%)
- Valeurs normales = 0.8-1.2
- INR augmente si déficit de facteurs ou insuffisance hépatique, anticoagulant lupique, CIVD, carence en vitamine K ou sous AVK, traitement par héparine

Le **temps de céphaline activée** (**TCA**, *PTT* ou *APTT* en anglais pour (*activated*) *partial thromboplastin time*) est un test semi-global de la voie intrinsèque de la coagulation sanguine (facteurs VIII, IX, XI, XII)

- Valeurs normales entre 25-40 secondes
- Permet d'estimer l'efficacité d'un traitement par HNF
- TCA augmente si déficit de facteurs ou insuffisance hépatique, fibrinolyse, CIVD, carence en vitamine K ou traitement sous AVK

Le TTR (*Time in the Therapeutic Range*) (Percent time in therapeutic INR range) est une notion récente pour évaluer l'efficacité d'un traitement sous AVK et monitorisé par INR (mesure de qualité et efficacité).

- Taux observé entre 55% (études rétrospectives) et 65% (études randomisées)
- Idéal si > 70% (registre suédois) pour INR 1.8-3.2 avec hémorragies majeures non majorées (2.6%/an) et diminution du risque thrombo-embolique à 1.7%/an

Recommandations (classe et niveau d'évidence)

Classification (utilité / efficacité)

- **Classe I** : évidence ou accord qu'un traitement/procédure est bénéfique, utile et efficace.
- **Classe II** : conflit d'évidence ou divergence d'opinion sur l'utilité ou efficacité du traitement/procédure
 - Classe IIa : poids de l'évidence/opinion en faveur de l'utilité/efficacité
 - Classe IIb : utilité/efficacité moins établie par l'évidence/opinion
- **Classe III** : évidence/accord général qu'un traitement/procédure n'est pas utile ou efficace, et dans certains cas même dangereux. Donc ... non recommandé

Niveau d'évidence

- **Niveau A** : données dérivant de multiples études randomisées ou méta-analyses
- **Niveau B** : données provenant d'une seule étude randomisée ou de nombreuses études non-randomisées
- **Niveau C** : consensus ou opinion d'experts, et/ou provenant d'études plus petites, d'études rétrospectives ou de registres.

Key Points principaux concernant les nouveaux guidelines ESC 2020 sur le management de la FA (Plusieurs points seront discutés plus longuement par la suite)

1. Le diagnostic de FA doit être confirmé (validé) par un ECG 12-dérivations ou un monitoring de rythme d'au moins 30 secondes.
2. Il faut une caractérisation complète de la FA avec évaluation du risque d'AVC, de la sévérité des symptômes, de la sévérité de fréquence de FA, et du substrat de FA ; ceci permettra un traitement personnalisé des patients en FA.
3. Il existe de nouveaux moyens pour le screening et la détection de FA, comme des micro-implants ou des gadgets portables (montres, smartphones, ...) ; ils aident au diagnostic de FA, ... mais ces outils doivent encore être correctement définis en pratique.
4. Un management holistique (= global) intégré des patients en FA est essentiel pour améliorer leur devenir et leur éviter les complications.

5. Il faut évaluer le suivi des patients, ... c'est capital pour le succès du traitement
6. Utiliser la séquence « A-B-C » pour manager au mieux les patients.
7. Utiliser le score de CHA₂DS₂-VASc qui est indispensable pour initier une anticoagulation et prévenir (en grande partie) tout accident thrombo-embolique futur.
8. Si un traitement anticoagulant est décidé, les NOAC sont préférés aux AVK. Ceci pour les patients qui souffrent de FA non-valvulaire.
9. Utiliser également le score d'HAS-BLED permet d'examiner le risque de saignement sous anticoagulant et de suivre/traiter les facteurs de risque modifiables.
10. Un risque élevé de saignement ne nécessite pas d'office un arrêt de l'anticoagulation ; on recommande un contrôle de facteurs modifiable et des check-up plus fréquents.
11. Un contrôle de la FC est une partie intégrante du management de la FA et permet souvent une réduction des symptômes.
12. L'indication primaire de contrôle du rythme par cardioversion, antiarythmiques ou ablation est la réduction de symptômes et une amélioration de la qualité de vie.
13. La décision d'initier des médicaments antiarythmiques dépend des symptômes, des effets secondaires (dont les effets proarythmiques et les effets extracardiaques) et de la préférence du patient.
14. L'ablation prévient les récurrences de FA ; elle est supérieure aux antiarythmiques pour maintenir un rythme sinusal et l'amélioration des symptômes.
15. Il faut contrôler les facteurs associés aux récurrences de FA et les traiter.
16. L'ablation permet souvent une amélioration de la fonction VG en cas de tachycardiomyopathie.
17. Une perte de poids, un contrôle strict des facteurs de risque et l'évitement de triggers pour la FA permet un meilleur contrôle du rythme.
18. Il faut identifier les facteurs de risque et les maladies concomitantes à la FA.
19. Une trithérapie (puis une bithérapie rapide) est nécessaire en cas de syndrome coronaire aigu.
20. Les patients avec épisodes de fréquence atriale rapide (AHRE) doivent être monitorisés, vu le possible passage en FA et la nécessité d'anticoagulation future.

On maintient quelques conseils des guidelines 2016 !

1. On ne recommande pas des antiplaquettaires (aspirine/clopidogrel) à la place de l'anticoagulation pour prévenir les AVC dans la FA (**Recommandations IIIA**)
2. Les NOAC sont à éviter (exclure) en cas de grossesse ou de désir de grossesse (**Recommandations IIIC**). Mieux vaut utiliser l'héparine ou des AVK.
3. Dans chaque hôpital ou association d'hôpitaux, une structure de type « HeartTeam de la FA » devrait être créée afin de pouvoir prendre les décisions difficiles sur les cas complexes. Une cellule anticoagulation sera également utile pour tous problèmes liés au traitement.

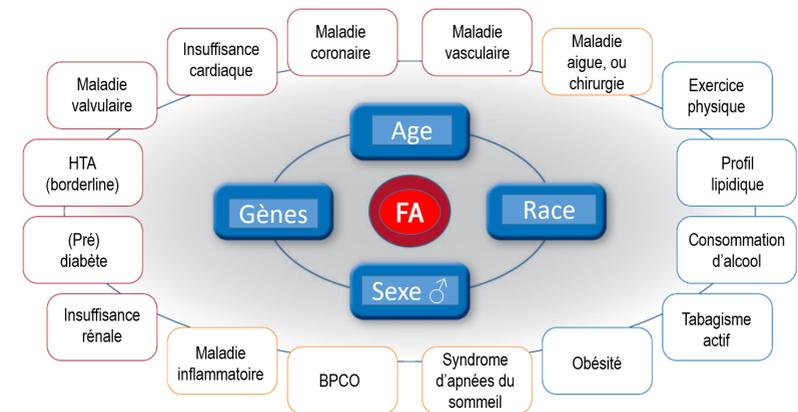
La FA est l'arythmie la plus fréquente ; on estime sa prévalence chez l'adulte de 2-4% ... avec une majoration de 2-3x vu la plus grande longévité de la population et surtout l'intensification du diagnostic de FA. La prévalence est maximale dans les pays occidentaux. Les facteurs de risque sont résumés sur la figure jointe (l'âge étant le facteur principal). Les hommes en sont plus atteints. Un patient sur 3 (34.3% à 39.6%) à l'âge index de 55 ans risque de souffrir de FA.

La **présentation clinique** est très hétérogène, dépendant de l'affection cardio-pulmonaire sous-jacente (fatigue, dyspnée, palpitations, angor, malaises, ...); elle est souvent silencieuse, donc dangereuse vu les complications nombreuses.

Causes (ou facteurs favorisants)

HTA, toutes les cardiopathies dont les congénitales (communication interauriculaire (CIA), FEVG basse, valvulopathies, chirurgie cardiaque, myopéricardite, dysthyroïdie, obésité, diabète, BPCO et autres affections pulmonaires (embolie pulmonaire), insuffisance rénale, éthyliisme, ...

- Exclure d'office les principales causes traitables :
 - Ischémie myocardique : PCI ou CABG
 - HTA ... prévoir MAPA avec ajustement thérapeutique
 - Hyperthyroïdie (biologie)
 - Obésité (chez 25% des patients en FA) et syndrome d'apnée du sommeil



Physiopathologie

La FA est une maladie évolutive au cours du temps (FA paroxystique, persistante, puis permanente) ... le traitement sera donc différent à chaque stade (à discuter).

- Au départ de la maladie, ce sont des **foyers d'extrasystoles auriculaires** au niveau des veines pulmonaires (allumettes) qui déclenchent et perpétuent les accès de FA
- Par la suite, il existe une **atteinte des oreillettes avec remodelage pathologique**: atteinte cellulaire maintenant l'arythmie (multiples circuits), majoration du tissu conjonctif, augmentation de la taille des oreillettes et fibrose avec atteinte de la contractilité auriculaire

Complications par rapport à une population normale

1. **Mortalité** x1.5 à 3.5 indépendamment du risque de comorbidité cardiovasculaire. Un excès de mortalité (majoré par les comorbidités) est dû surtout aux complications d'insuffisance cardiaque et aux AVC ; une mort subite est possible en cas de FEVG basse ou de cardiomyopathie hypertrophique
2. **Hospitalisation** x2-3 (fréquence annuelle d'hospitalisation = 10-40%) ; elle est due au management d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et de symptômes indésirables...ainsi qu'aux complications du traitement pour FA
3. **AVC** (accident vasculaire cérébral) x4-5 (soit 20-30% de tous les AVC ischémiques et 10% d'AVC cryptogéniques) ... entraînant décès et instabilité fonctionnelle ; l'AVC secondaire à la FA est plus grave que l'AVC thrombotique sans FA.
 - **L'incidence** de 1-2 %/an augmente avec l'âge et la présence d'autres facteurs tels l'HTA, le diabète, la décompensation cardiaque, les antécédents d'AVC. L'absence de cardiopathie sous-jacente (« Lone AF ») est à faible risque (< 2%/ an).
 - **Evaluation du risque avec les scores « CHADS₂ » ou « CHA₂DS₂-VASc »**
4. **Atteinte cognitive ou démence vasculaire (HR 1.4 / 1.6 indépendamment d'antécédent d'AVC)**. Ces affections cérébrales peuvent se développer même chez les patients en FA avec anticoagulation. Les études notent une diminution plus marquée des volumes cérébraux (diminution de glioses/décès cellulaire) + atteintes de type micro-embols au CT-Scan ou à l'IRM. Mécanismes = atteinte de la substance blanche + inflammation, hypoperfusion et micro-embols.
5. **Insuffisance cardiaque** x3.5 (soit 20-30% des patients en FA). Une diminution du débit cardiaque de 15-20% est la conséquence d'une perte de la systole auriculaire et d'un remplissage ventriculaire inadéquat vu la rapidité du rythme. La cardiomyopathie induite par la tachycardie (= « tachycardiomyopathie ») considérée comme une complication de la FA non traitée, est le plus souvent réversible après remise en RS ou contrôle de la FC. L'insuffisance cardiaque est aussi une cause de FA !
6. **Dépression chez 16-20% des patients (+ intentions suicidaires)** ; ceci serait dû aux symptômes difficilement contrôlables et à une diminution de qualité de vie + effets secondaires des médicaments.
7. **Réduction de qualité de vie (QOL)** chez plus de 60% des patients vu les symptômes nombreux : fatigue, palpitation, dyspnée, diminution de tolérance à l'effort, ...

Chapitre 3

Bilan initial d'un patient avec FA

Le **diagnostic certain** de FA nécessite un **ECG** (ou un Holter) : **QUAND PARLER DE FA??**

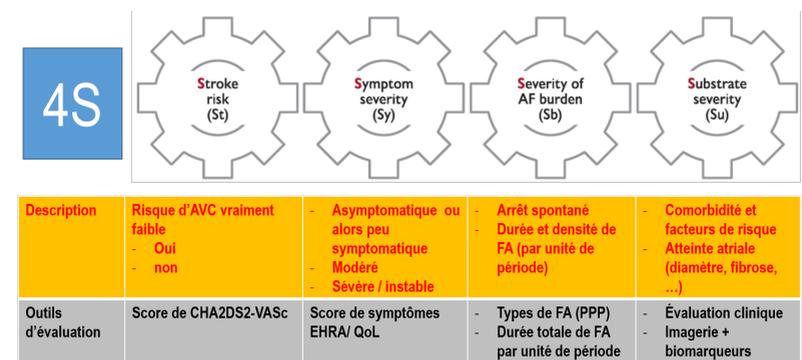
- FA suffisamment longue pour enregistrer un tracé ECG
- FA > 30 secondes au Holter ou autre enregistrement monitoring

Screening pour les patients asymptomatiques

- Les FA non diagnostiquées sont fréquentes surtout chez les patients âgés ou en insuffisance cardiaque. Les programmes de screening ponctuels (à grande échelle) sont recommandés si > 65 ans, ... ou plus systématiques pour les > 75 ans ou patients à haut risque d'AVC.
- La FA paroxystique (même symptomatique) échappe souvent au diagnostic ... d'où l'intérêt évident de screening avec des ECG continus, smartphones, smart watches, ... ou toute autre nouvelle technologie.
- Les AHRE (Atrial High Rate Episodes) ou épisodes de fréquence atrial rapide, détectés par les pacemakers ou les défibrillateurs, sont associés à un risque majoré d'AVC et de décès, et de développement de FA (x6). Il faut donc minutieusement interroger ces dispositifs à chaque contrôle.
- L'AVC cryptogénique (AVC sans cause objectivée) doit être impérativement bilanté de manière agressive (monitoring ECG prolongés (Holter de 72h ou plus longs) ... ou monitorings implantables de longue durée (2-3 ans) (ILR : Implantable Loop Recorders), tels les Reveal®, Confirm®, ou Biomonitor®.

Un **examen clinique** (souffle, signes de décompensation cardiaque?) et une **anamnèse correcte** est nécessaire. Il faut exclure des facteurs précipitants (exercice, alcool, dysthyroïdie) et connaître le timing des accès de FA. Une échographie cardiaque, une épreuve d'effort, un MAPA et un Holter sont à faire.

Schéma 4S comme exemple de caractérisation structurée de la FA



Lors d'un screening pour FA, il est recommandé de

- Informer le patient sur l'importance et les implications d'un traitement
- Organiser une plateforme structurée pour un management optimal
- Confirmer le diagnostic définitif de FA (implication de traitement)

Actuellement, différents systèmes (ou gadgets) sont utilisés pour le screening de FA, avec des spécificités et sensibilités différentes pour la détection d'arythmies (cfr figure). On considère des risques et bénéfices

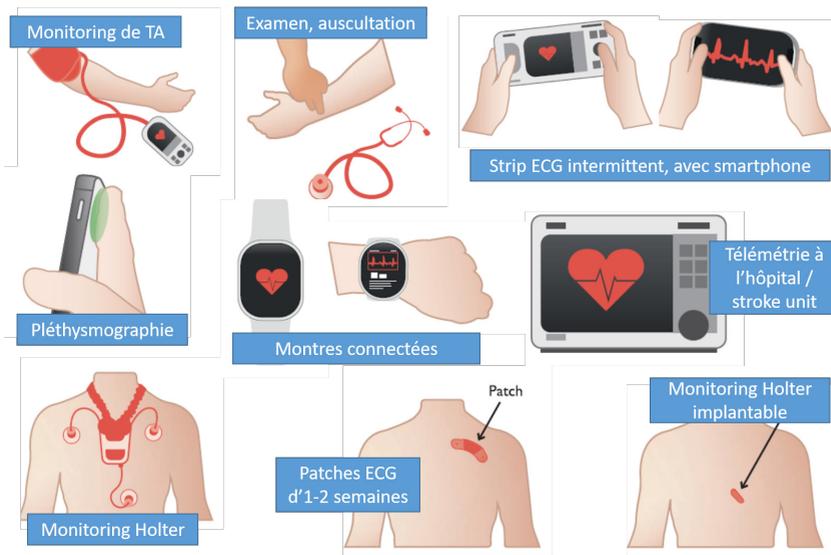
Risques

- Des résultats anormaux majorent le risque d'anxiété
- Risque de mauvais diagnostics et de traitements inadéquats
- Majoration de tests invasifs inutiles si anomalies ECG détectées (pex. coronarographiés, examens électrophysiologiques, ...)

Bénéfices

- Prévention d'AVC avec anticoagulants ou prévention de symptômes
- Prévention d'atteintes atriales (remodeling) ou de tachycardiomyopathie
- Prévention de morbidités-décès ou d'hospitalisations
- Réduction de complications liées à la FA

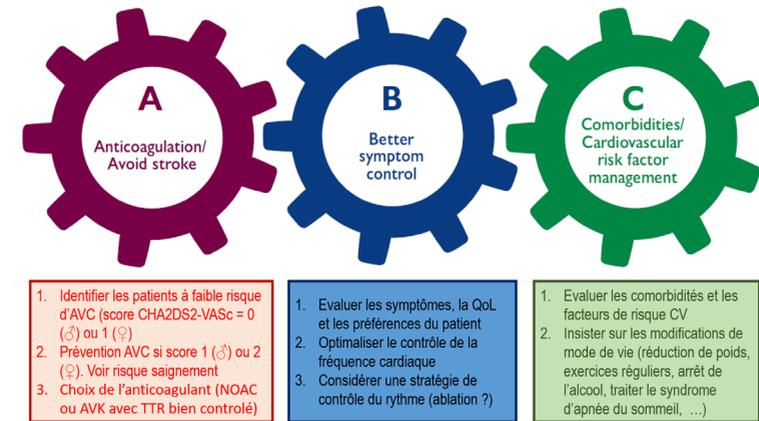
Systèmes utilisés pour le screening de FA



Signes cliniques menant à une hospitalisation ou une intervention urgente dans un service spécialisé :

- instabilité hémodynamique
- fréquence cardiaque incontrôlable
- bradycardie symptomatique persistante après arrêt des agents du contrôle de la fréquence
- angine de poitrine sévère ou dégradation de la fonction du ventricule gauche
- accident ischémique transitoire (AIT) ou AVC

Management de la FA : « the ABC Pathway »



Une fois le traitement en route, il faudra (re)discuter

1. **Proposer un management « intégré »** : informer le patient sur les avantages/limites du traitement et des possibles effets secondaires des médiations + définir des points de suivi (outcomes)
2. **Revoir ...**
 - ▶ Amélioration des symptômes ? un autre traitement est-il à considérer ?
 - ▶ Signes proarythmogènes avec le traitement antiarythmique ? danger !
 - ▶ Progression de la maladie « paroxystique » en « persistante » ... modification de stratégie ?
 - ▶ FC atteinte au repos et/ou à l'effort si choix du contrôle de la fréquence (« rate control ») ?

Premier examen complémentaire = l'échocardiographie transthoracique ... qui identifie

- ▶ une maladie valvulaire ... FA rhumatismale ?
- ▶ la taille des oreillettes ... FA plus chronique ?
- ▶ le VG ... avec HVG ?, séquelle d'infarctus ?, altération de la FEVG ?
- ▶ la pression pulmonaire (HTAP), signe de BPCO ou autre affection pulmonaire

Le but du traitement de la FA est global (avec l'anticoagulation) = *diminution des symptômes, améliorer la qualité de vie, réduire les hospitalisations, éliminer les AVC et les épisodes de décompensation cardiaque (tachycardiomyopathie), retarder le décès*. Une prévention (primaire) de la FA est de ce fait également capital : surveillance TA, diabète, cardiopathie,

Pourquoi (bien) anticoaguler ?

- La FA augmente le risque d'AVC de près de 5x (1.1-1.7%/an dans l'étude RELY)
- Le flutter et la FA paroxystique ont le même risque qu'une FA permanente
- Il est estimé qu'environ 20% des AVC sont dus à une FA
- Les AVC liés à une FA sont plus graves et plus mortels que les autres AVC
- La FA existe avec d'autres causes d'AVC (sténose carotide, HTA, ...)
- Ne pas négliger les AVC faussement mineurs (aphasie, hémianopsie, ...)
- La récurrence d'AVC sur FA est plus fréquente (12%/an)
- Près de 33% des patients sont asymptomatiques (jusqu'à l'AVC)
- L'absence de symptômes ne prévient pas le risque thrombo-embolique
- Les **antiagrégants plaquettaires classiques** « aspirine » ou l'association « aspirine-clopidogrel » sont moins efficaces (que les anticoagulants) pour réduire le risque d'AVC et engendrent des complications non-négligeables.

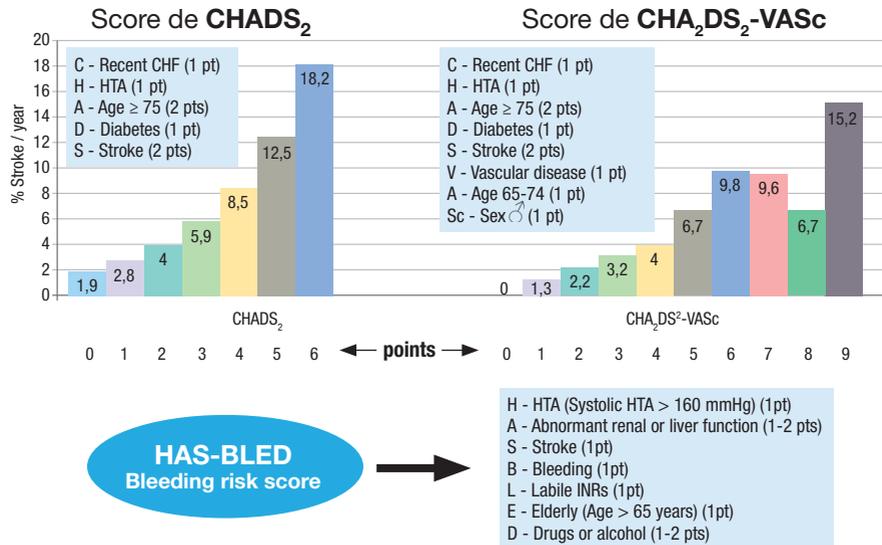
Et dans la vraie vie (real world) ?

Seulement 50% des patients en FA connus sont traités selon les recommandations (Registre AFIGP. Arch CV Dis 2015). Les auteurs demandent une meilleure collaboration entre cardiologues et médecins généralistes ; ceci semble ainsi nécessaire pour optimiser l'information sur le risque embolique et la prescription des anticoagulants dans cette population. Quelles erreurs ? Trop peu de femmes bien traitées, scores CHA₂DS₂-Vasc 0 traités et scores ≥ 2 non traités, seuls 80% de patients en FA avec AVC traités, peu de connaissances des traitements de valvulopathies (prothèses ou non), ...

Recommandations ESC pour la prévention d'évènements thrombo-emboliques dans la FA

Recommandations	classe	niveau
NAOC > AVK (excepté si prothèse valvulaire mécanique et/ou sténose mitrale modérée-à-sévère)	I	A
Pas d'anticoagulation si faible risque selon CHA ₂ DS ₂ -Vasc (0 si ♂ et 1 si ♀)	I	A
Anticoagulation à recommander si CHA ₂ DS ₂ -Vasc ≥ 2 si ♂ et ≥ 3 si ♀	I	A
Anticoagulation à considérer si CHA ₂ DS ₂ -Vasc = 1 si ♂ et = 2 si ♀	IIa	B
Peser le « pour/contre » si score de HAS-BLED élevé	I	B
Utilisation d'aspirine ou autre antiagrégant plaquettaire	III	A

SCORE DE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE ET DE SAIGNEMENTS



Quand débuter ou arrêter une anticoagulation ?

Débuter dès que possible - en consultation ou dans le service des soins d'urgence - après **diagnostic d'une FA** et **évaluation du risque thrombo-embolique**. Ne pas oublier l'association HNF ou HBPM avec une AVK ... jusqu'à obtenir un INR 2-3 vu le risque d'un état hypercoagulable transitoire au début du traitement. Les NOAC ont une action rapide, totale et efficace dès 1-3h ... donc ne pas associer avec une HBPM.

- **Si AVC ... débuter une anticoagulation ...**
 - « **Règle 1-3-6-12** » càd redébuter une anticoagulation après 1 jour si AIT, 3 jours si AVC minime, 6 jours si AVC modéré et 12 jours si AVC majeur!
 - Eviter (définitivement) si AVC hémorragique...préférer un autre traitement
 - Postposer > 2 semaines si infarctus cérébral (transformation hémorragique)
- **Thrombolyse si AVC chez un patient sous anticoagulants???**
 - Sous AVK, ... oui si INR < 1.7
 - Sous dabigatran (Pradaxa®), oui possible après neutralisation sous idarucizumab (Praxbind®)
 - Autres NOAC (anti-Xa) ... non connu, mais ... possible si dernière prise remonte > 48h et fonction rénale normale (pas de biomarqueur à ce jour)!

Arrêt d'une anticoagulation

- Hémorragie non contrôlée = évidence
- Si risque hémorragique majoré ... et si patients âgés (voir risque/bénéfice)
- Si cause réversible (ex. hyperthyroïdie traitée, FA en postopératoire cardiaque)
- Si intervention chirurgicale programmée (arrêt temporaire, voir plus loin)

Quel anticoagulant choisir ?

... Héparines, HBPM, AVK ou NOAC ?

Les **anticoagulants** agissent sur la cascade de la coagulation avec inhibition de la formation de thrombine (et de transformation du fibrinogène en fibrine). Tous les anticoagulants à dose thérapeutiques sont efficaces... mais avec les inconvénients respectifs :

- Héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
- AVK: acenocoumarol (Sintrom®), phenprocoumone (Marcoumar®) ou warfarine (Marevan®); en France, l'utilisation de fluindione (Previscan®) est fréquente.
- NOAC: dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) et edoxaban (Lixiana®)

Avantages et inconvénients des différents anticoagulants

	AVK	HNF	HBPM	NOAC
Administration	orale	intraveineuse	sous-cutanée	orale
Début d'action	3-5 jours	1-2h	1-2h	1-3h
Demi-vie	Sintrom 8-11h	40-80 minutes	4-7h	9-17h
Avantages	le +connu, possible si IRC	½ vie courte, suivi par TCA	facilité d'utilisation	efficacité, pas de monitoring
Désavantages	monitoring INR, interactions	A l'hôpital	nécessite une infirmière	?
Indications	FA + TVP/EP, FA valvulaire, caillots ds VG	FA + STEMI, bridge to AVK	bridge to AVK, avant CEE	FA + TVP/EP (sauf IRC sévère)
Exclure si	cirrhose foie, grossesse (T1)	HIT, thrombopénie	? (réduction dose si IRC)	FA valvulaire, Cl-Cr < 15
Si hémorragie cérébrale	vitamine K, trop tard	protamine, trop tard	facteur Xa, trop tard	antidote possible ?

Comment limiter le risque d'hémorragie sous anticoagulants ?

1. Normalisation de la TA (si possible TAs < 160 mmHg)
2. Eviter un INR instable ; si le cas, discuter le remplacement par un NOAC
3. Eviter la prise concomitante d'AINS ou antiagrégants plaquettaires
4. Limiter la consommation d'alcool à 8 verres par semaine
5. Donner la bonne dose si NOAC : « dose normale » versus « dose réduite »
6. Suivi régulier de la fonction rénale (minimum 2x par an)
7. Rechercher les causes d'anémie (ulcus gastrique, polype colique ou vésical, ...)
8. Analyse du risque / bénéfice d'une anticoagulation chez le patient très âgé

Controverses ou remarques spéciales sur les anticoagulants ?

1. En cas de **score de CHA₂DS₂-Vasc bas (0 chez les ♂ et 1 chez les ♀)**, que faire ? Chez ces patients, aucun traitement n'est recommandé au long-terme. Le rapport risque/bénéfice est en défaveur de l'utilisation d'une anticoagulation, ... avec un risque thrombo-embolique très faible.

Les guidelines recommandent, cependant, une anticoagulation chez ces patients avec score de CHA₂DS₂-Vasc bas avec FA persistante après choc électrique externe ou ablation de FA au moins pendant un mois. Il est possible d'avoir un remboursement de l'apixaban (Eliquis®) pendant 1 mois.

2. Enjeux chez la personne très âgée

Beaucoup de médecins hésitent à prescrire un anticoagulant pour les patients âgés de plus de 75-80 ans. Les raisons sont multiples (mauvaise santé, comorbidités, autonomie fonctionnelle limitée et espérance de vie réduite). **Il est pourtant démontré que le bénéfice de l'anticoagulation est d'autant plus important que le patient est âgé**, car le risque relatif d'AVC est plus important. En revanche, **la perception du risque hémorragique est surévaluée**. Dans la vie réelle, trop peu de patients âgés en FA sont traités : seulement 45 % entre 80 et 90 ans, 24 % au-delà de 90 ans. Dans le même temps, la proportion de patients traités par aspirine augmente : 45 % au-delà de 80 ans, 65 % au-delà de 90 ans, ce qui est inutile et même dangereux.

Par rapport aux AVK, les **NOAC réduisent les complications hémorragiques** (surtout les hémorragies graves ou intracrâniennes) des patients en FA, et notamment celui des patients âgés > 75 ans ; ils sont donc le plus souvent traitement de premier choix (voir fonction rénale).

Les **enjeux de la personne âgée** seront donc :

- Suivre la fonction rénale (et les situations de déshydratation, de polymédication, ...)
- Evaluer les comorbidités (HTA, diabète, cancers, ...) et la polymédication
- Contrer les facteurs de risque de saignement (modifiables) + risques de chute
- Evaluer les troubles cognitifs et une possible démence (adhérence au traitement ?)

3. Enjeux en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC)

Nous savons que 30% des patients en FA ont une IRC, et que 10-20% des IRC ont une FA (vs 1-5% dans la population générale). De nombreux patients dialysés en FA ne sont pas anticoagulés. Le risque hémorragique sous anticoagulants est de 2x par rapport à une population générale, ... et même de 3-10x si dialyse ; ces patients dialysés ont un risque d'AVC 3x plus important et représentent 10% des hospitalisés pour AVC ischémique.

La prise d'AVK est controversée en cas d'IRC : on parle de possible progression de l'IRC et de calcifications rénovasculaires ... au contraire des NOAC qui semblent avoir un effet protecteur (surtout dabigatran et rivoraxaban). Eviter la prise de dabigatran si clearance de créatinine (Cl-Cr) < 30 ml/min et si < 15 ml /min pour les autres NOAC.

A suivre les **facteurs de risque d'IRC à progression rapide** = diabète, HTA non contrôlée, tabagisme, obésité, comorbidité cardiovasculaire, maladie rénale sous-jacente agressive (pex. glomérulonéphrite), médicaments néphrotoxiques (AINS, IEC, sartans, diurétiques, aminoglycosides), IRC severe (Cl-Cr < 30 ml/min).

4. Enjeux en cas de démence ou de déficit cognitif majeur

Les anticoagulants permettent une protection contre l'autonomie et la dépendance en présence de FA ; ils préviennent l'AVC et le déclin cognitif. Malgré cette constatation, beaucoup de patients déments ne sont pas anticoagulés. On favorisera la prise unique de NOAC, un semainier et un rappel des doses, ... et une contribution de l'entourage.

Les troubles cognitifs sont dépistés par un test très simple : le **Memory Impairment Screen (MIS)**, qui consiste à demander au patient de renommer 4 mots, bien compris et écrits sur papier) après 3-5 minutes (2 points par mot, 1 point si aide) ; si le score est de 5-8, on peut exclure un problème actuel de trouble cognitif, ce qui n'est pas le cas pour un score < 4. On recommandera alors un contrôle de compliance par les proches ou une infirmière.

5. Enjeux des problèmes de chute

Un autre facteur limitant est, bien sûr, le **risque de chute** ... avec la peur des hématomes ou hémorragies cérébrales. Selon une étude (Arch Intern Med 1999), pour que le risque hémorragique de la warfarine soit supérieur à son bénéfice dans la FA chez une personne âgée, le patient devrait chuter au moins 295 fois par an. Le risque d'hémorragie liée aux chutes est surestimé ... alors que le risque d'AVC invalidant ou mortel est sous-estimé !

Il est indispensable de diagnostiquer (et de traiter si possible) les causes de chute = antécédents de chute, force diminuée, troubles de la marche ou de l'équilibre, prise de psychotropes et autres facteurs (troubles de la vue, polymédication, dépression, orthostatisme, âge > 80 ans, sexe féminin, petit poids, malnutrition, incontinence urinaire, arthrite, ...). Corriger la carence en vitamine D réduit ce risque !

L'arrêt de l'anticoagulation est possible en cas de chutes incontrôlées (pex. épilepsie, ...) ou de démence avancée avec compliance et adhérence au traitement impossible. Un avis gériatrique est évidemment souhaité. Les NOAC (vs AVK) sont privilégiés.

6. Problèmes de saignements avec les NOAC et AVK

Tous les anticoagulants sont à risque de saignement, même utilisés selon les données des études et les recommandations (notamment selon la fonction rénale). Actuellement, il n'est pas possible de dire qu'un anticoagulant est plus à risque qu'un autre. Les études ont montré des variations de saignements, ... mais avec des patients à caractéristiques différentes (score de CHADS₂). Aussi, il faut surveiller tous les patients sous NOAC ou AVK.

Le tableau suivant montre les incidences de saignements observées lors des études réalisées avec les NOAC. La seule comparaison possible serait celle par rapport à la warfarine !

Etude	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
NOAC vs warfarin (%)				
Tout saignement	110 mg : 14.7% 150 mg : 16.5% AVK : 18.2%	35.5% vs 33.8%	25.9% vs 33.8%	26.6% vs 30.12%
Hémorragie majeure	110 mg : 2.87% 150 mg : 3.32% AVK : 3.57%	5.43% vs 5.36%	3.6% vs 3.45%	6.0% vs 7.4%
Hémorragie intracrânienne	110 mg : 0.23% 150 mg : 0.32% AVK : 0.76%	0.49% vs 0.74%	0.57% vs 1.34%	0.87% vs 1.9%
Hémorragie gastro-intestinale	110 mg : 1.14% 150 mg : 1.57% AVK : 1.07%	3.2% vs 2.02%	1.1% vs 1.3%	3.3% vs 2.7%
Hémorragie fatale	110 mg : 0.19% 150 mg : 0.23% AVK : 0.33%	0.24% vs 0.48%	0.06% vs 0.24%	0.04% vs 0.08%

Les HBPM ont une action anticoagulante immédiate (anti-Xa), dépendante de leur fixation avec l'antithrombine III, et peu d'action anti-IIa. Elles sont plus sûres, plus efficaces et plus simples d'utilisation que les HNF (d'où plus utilisées en pratique quotidienne en injection sous-cutané).

Remarques ... Précautions si insuffisance rénale et chez le patient âgé!!

Les HBPM disponibles sont :

- Nadroparine
- Enoxaparine
- Daltéparine
- Tinzaparine

Nadroparine (Fraxiparine®) : doses 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 ml (1.0 ml = 9.500 UI anti-Xa)

- **Fraxodi® = double dose**, ... 1.0 ml correspond à 19.000 UI anti-Xa de nadroparine.
La dose curative se donne 1x/jour en SC (traitement plus aisé)!

Enoxaparine (Clexane®) : doses 20, 40, 60, 80, 100 mg (100 mg = 10.000 UI anti-Xa)

Daltéparine (Fragmin®) aux doses de 2.500, 5.000, 10.000, 15.000 et 18.000 UI anti-Xa ; la dose requise est de 100 UI / kg / 12h00

Tinzaparine (Innohep®) aux doses 0.5, 0.7, 0.9 ml (0.5 ml = 10.000 UI anti-Xa)

Fondaparinux (Arixtra®) ; la médication est un pentasaccharide anti-Xa (comme les HBPM). Il n'est pas indiqué dans le traitement de la FA ... mais bien en prévention de TVP ou embolie pulmonaire après chirurgie orthopédique ou de syndrome coronaire aigu. Par rapport aux héparines (fractionnées ou non), un avantage potentiel du fondaparinux est que le risque de thrombopénie induite par l'héparine est substantiellement quasi nul. Bien que donnée en sous-cutané, il n'est pas considéré comme HBPM !

Hirudine (lépirudine ou refludan®) est un anticoagulant antithrombinique, utilisé quasi exclusivement en cas de thrombopénie induite par l'héparine. Il est administré en intraveineux.

Pratiquement ... le traitement (temporaire) est curatif dans la FA

FA ... traitement curatif selon le poids

- 0.1 ml/10 kg de Fraxiparine® ou de 1.0 mg/kg de Clexane® 2x/jour en SC
- Autre possibilité: 0.1 ml/10 kg de Fraxodi® ou 1.5 mg/kg de Clexane® en 1x/jour
 - Stop si Cl-Cr < 30 ml/min
 - Réduction de posologie **dès** Cl-Cr < 50 ml/min avec l'énoxaparine

(Autres indications multiples des HBPM)

- TVP proximale en phase aiguë ou embolie pulmonaire (dose curative)
- Autres indications : prévention si grossesse, cancer, pédiatrie, TVP superficielle
- Préventif (immobilisation) : doses de 2000-4000 UI anti-Xa 1x/jour selon les cas

L'utilisation des HBPM est déconseillée en association avec l'aspirine, les AINS, ...

Surveillance lors du traitement par HBPM :

Hémorragie (surtout au point de ponction). Il est possible de neutraliser l'effet des HNF par de la Protamine (1 mg neutralise 1000 UI d'HNF), mais peu d'effet sur les HBPM

Plaquettes à prélever 2x/semaine au départ puis 1x/semaine si le traitement dépasse 21 jours...car il faut dépister une (très rare) **thrombopénie induite par l'héparine (HIT)**.

- La chute de plaquettes (- 50% ou si < 100.000 g/L) entraîne un risque de thrombose veineuse ou artérielle, ... à traiter par l'hirudine IV
- Ceci nécessite l'arrêt des HBPM et une hospitalisation (décès 10-20%)

Fonction rénale (clearance de la créatinine (Cl-Cr)) vu le risque de surdosage des HBPM si insuffisance rénale ... nécessitant diminution des doses ou arrêt du traitement.

- Évaluation de la Cl-Cr avant traitement si > 75 ans ou poids < 40 kg
- HBPM contre indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère (Cl-Cr < 30ml/min), déconseillée à dose préventive si insuffisance rénale sévère et à dose curative si insuffisance rénale légère à modérée (30 < Cl-Cr < 60 ml/min).

TCA inutile ... car n'est allongé qu'en cas de traitement curatif: il ne prédit ni le risque hémorragique, ni l'efficacité antithrombotique.

Dosage activité anti-Xa ... possible mais peu réalisable en pratique. Le prélèvement se fait 4h après injection SC (pic d'activité), avec valeurs normales entre 0.5-1 UI/ml pour un traitement curatif; un surdosage est estimé si valeurs > 1.8 UI/ml

Effets indésirables rares: ostéoporose si traitement prolongé, hyperkaliémie par effet anti-aldostérone, réaction allergique, ...

Les HBPM disponibles (pas de monitoring)



Chapitre 6

Les AVK (Antagonistes de la Vitamine K)

Les AVK sont découvertes fortuitement vers 1920, suite à une épidémie d'hémorragies observée chez des troupeaux de bétail ayant consommé du foin de mélilot mal séché et fermenté. Elles ont été ainsi employées originellement dans la composition de la « mort-aux-rats ». La vitamine K est essentielle pour la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S.

Nous ne discuterons pas des études cliniques validant l'efficacité des AVK dans la FA (versus placebo ou aspirine) connus depuis les années 1990. Pour une anticoagulation efficace et protectrice d'AVC, il faut que le patient soit dans un range thérapeutique efficace (TTR) > 70% du temps (TTR = % de temps passé en zone/ cible thérapeutique selon l'INR) ; ce qui est malheureusement rarement le cas. Des millions de patients ont été depuis lors traités par AVK, ... malgré ses **nombreuses limitations** :

- Fenêtre thérapeutique étroite (INR 2-3) et nécessité de contrôles biologiques réguliers
- Interactions avec médicaments et aliments (contenant de la vitamine K)
- Début et arrêt de l'effet anticoagulant très lent
- Monitoring de la coagulation et ajustement de doses souvent fréquents

Les indications principales des AVK (souvent en traitement chronique) sont :

- **Pathologie emboligène** : FA non valvulaire (2^e choix) ou valvulaire (1^{er} choix), prothèses valvulaires mécaniques et certaines valvulopathies mitrales à risque.
- **Infarctus du myocarde compliqué** + thrombus mural, FEVG basse, dyskinésie emboligène
- **TVP et/ou EP** ainsi que prévention de leurs récives, en relais de l'HNF ou HBPM.

Les AVK disponibles (+ caractéristiques, dont l'interruption (nombre de jours avant une intervention ou une procédure invasive) sont :

Type d'AVK	Dosage	Demi-vie (h)	Interruption (jours)
Acenocoumarol (Sintrom®)	1-4 mg	8-11 h	3-4 j
Phenprocoumone (Marcoumar®)	3 mg	96-140 h	7-10 j
Warfarine (Marevan®, Coumadine®)	2-5 mg	36-42 h	5-7 j
Fluindione (Previscan®)	20 mg	31 h	5-6 j

DU BON SUIVI : PRESCRIPTION, SUIVI, INTERACTIONS, BRIDGE, ...

Comment prescrire au départ ?

Pour le patient ... éducation : expliquer le but du traitement et la nécessité de suivi de l'INR (doses différentes selon les patients et modifications possibles). Attention à l'illettrisme et aux régimes atypiques. Lui rappeler qu'il doit vous avertir si

- Il saigne : hémorragie gingivale, hématurie, taches violacées sur la peau, ...
- Il prend des nouveaux médicaments ou s'il présente une affection intercurrente
- Il modifie (ou oublie) une dose d'AVK... (ne pas doubler la dose habituelle)

Pour Vous ... surveillance

- **Exclure**: grossesse, risque hémorragique élevé, insuffisance hépatique (cirrhose), thrombopénie ou autres anomalies de la coagulation, compliance?
- **Début du traitement** ... par Sintrom®
 - doses de départ = 2-3 mg par jour (éviter doses de charge 4-6 mg); 2 mg si patient âgé > 75 ans et/ou poids < 50 kg
 - contrôle de l'INR (1^{er} contrôle au J3): 1x/jour ou 4x/semaine lors de la première semaine, 1x par semaine lors du premier mois, puis 1x/mois si INR stable par la suite
 - Adaptation des doses (éviter arrêt total ou modifications importantes)
- **Associer HNF ou HBPM avec une AVK** ... jusqu'à obtenir un INR 2-3, vu le risque d'un état hypercoagulable au début du traitement. (inhibition des facteurs de coagulation II, VII, IX et X, mais aussi ... des protéines C et S, inhibiteurs de la coagulation, qui ont une ½ vie plus courte que celles des facteurs II, VII, IX et X)!!

Comment suivre son patient ?

Contrôle d'INR

- minimum 1x/mois ... même si INR stable depuis longtemps
- fréquents si INR instable ... après 2-3 jours si modifications de dosage

L'AVK **doit être pris à heure fixe** - idéalement vers 18h00 ... cela permet de modifier la dose si vous avez fait un prélèvement d'INR le matin

Insister (à chaque fois) sur ...

- une alimentation avec régime équilibré et régulier (pas d'exclusion formelle); les aliments riches en vitamines K sont: **choux, tomates, brocoli, épinard, laitue, persil, avocat, foie ou abats, jaune d'œuf, lentilles, algues sèches, thé vert, ...**
- le fait d'éviter les sports extrêmes ou les bricolages à risque (scie, ...)
- l'arrêt de l'alcool (ou maximum 2 verres/jour) en cas de prise chronique

Si INR instable ...

- enquête alimentaire détaillée indispensable
- discuter AVK avec ½ vie plus longue que le Sintrom®, comme le Marcoumar®
- supplémenter en vitamine K?

Résistance aux AVK = rare (besoins individuels et normaux si Sintrom® < 10 mg/jour)

- Mauvaise compliance
- Interaction médicamenteuse
- Apport en vitamines K trop important (surplus vitaminiques?)

Se rappeler ... **ne jamais faire d'injection intramusculaire si prise d'AVK**

Interactions possibles ... risque d'INR instables

Alimentaires ... aliments riches en vitamines K: choux, tomates, brocoli, épinard, laitue, persil, avocat, foie ou abats, jaune d'œuf, lentilles, algues sèches, thé vert, ...

Ne pas interdire mais conseiller un régime « stable » (éviter les excès d'un aliment, pex. choucroute pendant une semaine!)

Médicaments

- ↑ *l'effet anticoagulant (doses d'AVK à diminuer)*: aspirine et phénylbutazone, amiodarone et propafénone, antibiotiques céphalosporines et macrolides, antidépresseurs, antimycotiques (per os ou gel buccal), antitumoraux, hormones thyroïdiennes et stéroïdes anabolisants, fibrates et statines, oméprazole et cimétidine, millepertuis, ...
- ↓ *l'effet anticoagulant (doses à augmenter)*: rifampicine, anti-épileptiques, (barbiturique, carbamazépine), diurétiques (chlortalidone et spironolactone), vitamine K ou autre complexe vitaminique, ...

Affections

- **Problème de métabolisation**: insuffisance hépatique, fièvre ou infections, ...
- **Problème d'absorption**: gastro-entérite avec vomissements, ...

Que faire si INR supra-thérapeutique ??

- Si $4 < \text{INR} \leq 6$: diminution de la dose de Sintrom® du soir voire saut d'une dose; pas de vitamine K; contrôle de l'INR 24h plus tard
- Si $6 < \text{INR} \leq 10$: saut d'une dose de Sintrom®; éventuellement vitamine K (Konaktion® 0,5-1 mg oral); contrôle de l'INR 24h plus tard
- Si $\text{INR} > 10$: arrêt des AVK; vitamine K (Konaktion® 2-5 mg oral ou IV); contrôle de l'INR 8-12h et 24h plus tard et si nécessaire, nouvelle dose de vitamine K
- Si INR supra-thérapeutique et hémorragie: admission au service des soins d'urgence!
- Si INR normal et hémorragie extériorisée ou non = hospitalisation d'emblée

Dilemme en chirurgie: bridge ou non ?

C'est toujours une discussion entre risque thrombo-embolique et hémorragie. Il n'y a ni consensus ni recommandations officielles sur la meilleure attitude à suivre!!

Attitudes extrêmes

- **Minimaliste**: stop Sintrom® 48-72h (warfarine 5 jours) avant une chirurgie puis reprendre quelques jours après intervention au domicile avec contrôle à 48-72h
- **Maximaliste**: stop AVK une semaine avant intervention; HNF ou HBPM dès $\text{INR} < 1.7-1.8$ avec dernière dose 24h avant opération (si HBPM 2x/jour). Reprise AVK à l'hôpital sous monitoring INR.

Proposition selon le risque embolique/hémorragique

- Pas d'arrêt des AVK si extraction dentaire, chirurgie de cataracte, ...
- Arrêt sans bridge (minimaliste) si
 - Patient en rythme sinusal
 - FA avec score de CHADS₂ < 5
- Attitude maximaliste (bridge) si
 - Prothèse valvulaire mécanique
 - Maladie thrombo-embolique veineuse récente, à haut risque de récurrence
 - FA avec score de CHADS₂ ≥ 5, ou AVC récent < 3 mois

Grossesse et anticoagulation

La grossesse est associée à un état d'hypercoagulabilité. Il existe (par exemple) un risque de TVP 5x plus importante pendant la grossesse, et qui persiste endéans les 12 semaines du postpartum. Ceci est dû à une augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, X, von Willebrand, et de fibrinogène et d'une diminution de la protéine S. Le choix d'une anticoagulation nécessite la discussion de la balance risque/bénéfice pour la mère et le bébé. L'accouchement est la période de risque maximale de saignement (anesthésie, césarienne, ...).

Les AVK passent le placenta et sont associés à un risque « dose-dépendante » (surtout si > 5 mg/jour) de malformations embryonnaires congénitales (risque maximal au 1^{er} trimestre)

- Consensus: **A éviter pendant la grossesse, Contraception sûre pendant le traitement**
- Pratiquement à voir selon l'indication à l'anticoagulation
 - AVK contre-indiqués de 6-12 semaines d'aménorrhée sauf...
 - reprise parfois possible entre 13 et 34-36 semaines d'aménorrhée
 - suivi strict +++ quel que soit l'anticoagulant AVK
- Risque de saignements à l'accouchement ; relais par HBMP indispensable à la 36^e sem.
- Passe dans le lait en faible quantité : allaitement possible mais par prudence, vitamine K1 à la dose de 1 mg/semaine au nouveau-né
- NB ... les NOAC ne sont pas indiqués en cas de grossesse, ou d'allaitement

Take-Home Messages pour une bonne prescription d'AVK

- Prescription d'AVK dans la FA **après évaluation du rapport risque/bénéfice** (thrombo-embolie/hémorragie), et des interactions avec les pathologies et traitements associés.
- L'évaluation doit être **individuelle** (selon le contexte médico-social) et doit tenir compte de l'âge, de l'aide possible et du niveau mental du patient
- **L'INR cible de 2-3** est recommandé, ... avec cependant une certaine sécurité des valeurs d'INR entre 1.8 et 4.0 (risques thrombotiques et hémorragiques limités).
- L'INR doit être **réalisé au minimum 1x/ 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
- La prise en charge d'un patient sous AVK nécessite une véritable **coordination des soins**: biologiste, infirmière, médecin et patient.
- La prescription et la délivrance d'un traitement par AVK doivent être accompagnées d'éléments d'**éducation thérapeutique**. Il faut notamment insister sur la nécessité de:
 - prendre le traitement sans oubli, 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.

Chapitre 7

Les NOAC (Non-vitamine K antagonist Oral AntiCoagulant)

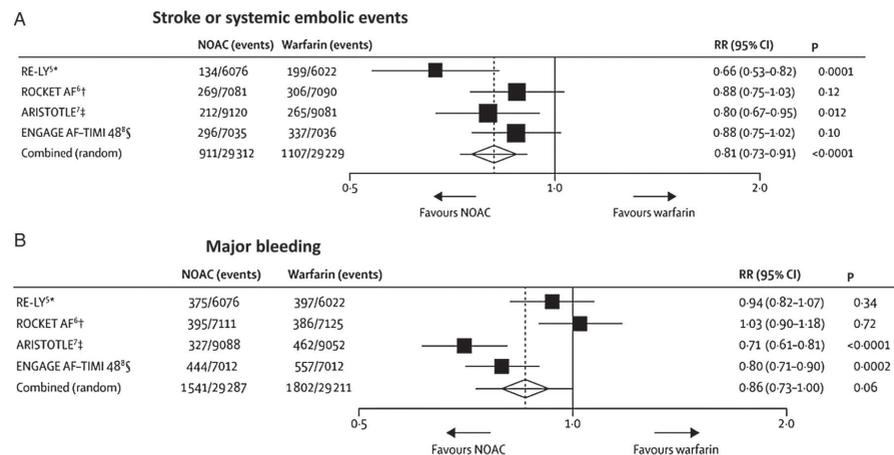
La dénomination anglophone NOAC « **New Oral AntiCoagulant** » est devenue « **Non-VKA** (Vitamin-K antagonist) **Oral AntiCoagulant** ». Celle-ci provient d'un consensus entre différents experts.

Les NOAC sont un premier choix (vs AVK) dans la FA non valvulaire dans les nouveaux guidelines ESC 2020 (Recommandations IA) ; ceci selon le score de CHA₂DS₂-VASc (voir figure + loin : ESC Guidelines 2020 adapté). Il existe assez d'arguments pour remplacer un traitement par AVK par un NOAC. Le souhait du patient est à prendre en compte si l'AVK est bien toléré, stable et efficace (TTR > 70%) !

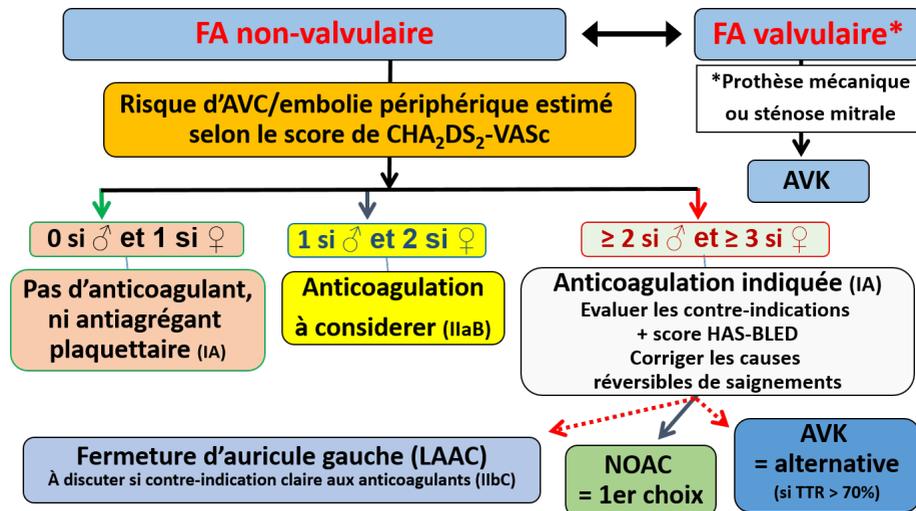
Tous les NOAC sont efficaces et des alternatives sûres à l'utilisation des AVK pour réduire le risque d'AVC et d'embolies périphériques dans la FA. On note également :

- Moins d'hémorragies majeures, surtout intracérébrales
- Tendance à diminuer la mortalité
- Diminution des AVC ischémiques (dabigatran)
- Pas de majoration de risque d'infarctus du myocarde
- Surveillance de la fonction rénale indispensable (avant et pendant le traitement)
- Inconvénient (pas de monitoring) si mauvaise observance, comorbidités, ...
- A ce jour, seul l'agent reverseur idarucizumab (Praxbind®) est efficace comme antidote du Pradaxa, et disponible sur le marché belge. **Il ne neutralise que l'effet du Pradaxa (et aucun autre NOAC).**

La méta-analyse de CT Ruff (Lancet 2014; 383: 955-62) confirme le bénéfice net des NOAC versus la warfarine, ... tant au niveau de la protection des événements thrombo-emboliques, AVC ou embolies périphériques, que du risque hémorragique ; c'est surtout le risque de saignements graves, dont les hémorragies intracrâniennes, qui sont diminuées. Les saignements digestifs sont par contre augmentés.



Anticoagulation : Guidelines ESC 2020 adapté



Contre-indications des NOAC

- FA dite « valvulaire », c-à-d FA + **sténose mitrale rhumatismale** modérée à sévère ou de **valve prothétique mécanique**.
- Saignement actif ou hémorragie évolutive, non corrigeable
- Prise concomitante d'antiagrégants plaquettaire : Eflent® ou Brilique®
- Insuffisance hépatique sévère associée à une coagulopathie significative
- Insuffisance rénale avec **clearance de la créatinine ≤ 15-30 ml/min**
- Médications concomitantes (kétocoazole, cyclosporine, ...) (voir page 35)
- Non connu : mauvaise observance, obésité (prudence si petit poids) ?
- Enfants, femmes enceintes et allaitantes

NOAC chez la personne âgée : optimisation du traitement ? »

- L'âge (> 80-90 ans) n'est jamais une contre-indication absolue aux NOAC
- Éviter de remplacer un NOAC par de l'aspirine (inefficace et dangereux)
- Diminuer le risque de saignements (contrôle de la TA, polymédications, chutes, ...)
- Diminution de dose souvent nécessaire pour diminuer le risque de saignements
- Contrôle fréquent de la fonction rénale (surtout si causes de dysfonction possibles)
- Majorer l'adhérence du traitement avec explications aux patients /à la famille

Et pour l'utilisation des NOAC chez des patients en insuffisance hépatique ?

Le score de Child-Pugh est un score largement validé et simple d'utilisation pour prédire la survie des patients cirrhotiques. Ce score permet également, associé la détection des varices œsophagiennes, d'évaluer le risque hémorragique par rupture de varices œsophagiennes. La survie à 1-2 an(s) est estimée à 100-85%, 80-60% et 45-35% chez les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh A, B et C.

La figure suivante montre comment calculer le score (avec des points + calcul final) et l'utilisation des NOAC !

Paramètres	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	non	Grade 1-2 (suppression avec médication)	Grade 3-4 (réfractaire ou chronique)
Ascite	Non	Faible (réponse positive aux diurétiques)	Modéré à sévère (réfractaire aux diurétiques)
Bilirubine	< 2,0 mg/dl	2,0 – 3,0 mg/dl	> 3,0 mg/dl
Albumine	> 3,5 g/dl	2,8 - 3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
INR	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3

Child-Plug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
A (5-6 points)	Dose idem	Dose idem	Dose idem	Dose idem
B (7-9 points)	Attention	Contre-indiqué	Attention	Attention
C (10-15 points)	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué

Conditions de remboursement en Belgique

Pour que le NOAC soit remboursé, il faut une attestation remplie par un médecin généraliste ou spécialiste ; ceci comprend les termes suivants :

Je soussigné, docteur en médecine, certifie que le bénéficiaire mentionné ci-dessus souffre d'une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs autres facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 NYHA
- Age ≥ 75 ans
- Diabète
- Coronaropathie
- Hypertension artérielle

Le médecin certifie aussi avoir connaissance des indications de faible dose + contre-indications aux NOAC (Cl-Cr < 15-30 ml/min). Attestation à renouveler chaque année.

Comment débuter un traitement par NOAC??

- Confirmer l'indication d'anticoagulation pour cette FA (score de CHA₂DS₂-VASC)
- Proposer les différents types d'anticoagulants : AVK vs NOAC (1-2 prises/jour)
- Bien connaître son patient : âge, poids, co-médications, comorbidités, risque hémorragique (score de HAS-BLED)
- Pas de régime alimentaire particulier avec les NOAC (le pamplemousse ne joue pas de rôle). Limiter la consommation d'alcool.
- Pas d'indication d'IPP d'emblée ; si dyspepsie avec le dabigatran ; rechercher d'autres causes (pex. reflux gastro-œsophagien), proposer de prendre la médication pendant les repas (idem rivoraxaban), puis prescrire un IPP en dernier recours (pas d'interactions).
- Biologie de base : Hb, créatinine (+ calcul de la clearance (Cl-Cr), tests hépatiques)
- Education du patient (risque hémorragique, observance du traitement, ...)
- Organisation des follow-up (timing, suivi chez le médecin traitant, que demander?)
- Décider le responsable du suivi (cardiologue ou service spécialisé)

Suivi du patient (tous les 1-3-6 mois??? à décider)

Proposition de schéma à adapter selon le timing du suivi biologique (proposition) : **Cl-Cr/10 en mois** ; pex. si clearance = 50 ml/min, suivi après 5 mois ; si 40 ml/min, suivi après 4 mois

- Compliance thérapeutique? rappel de l'importance du traitement
- Evènements thrombo-emboliques?
- Saignements? motivation si hématomes ou saignements mineurs/ corrigibles
- Autres effets secondaires? voir si changement de NOAC nécessaire!
- Médicaments associés?
- Nécessité de prise de sang immédiate (Hb, créatinine, tests hépatiques)?
 - Si clearance de créatinine (Cl-Cr) de 15-30 ml/min
 - Si présence de conditions pouvant altérer les fonctions rénales ou hépatiques
- Pas d'intérêt clinique de mesure de concentration plasmatique d'un NOAC (exception si saignements majeurs, non-adhérence ou poids extrêmes)

Caractéristiques des 4 molécules disponibles



	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Firmes	Boehringer	Bayer/Janssen	BMS/Pfizer	Daiichi-Sankyo
Action	Anti IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Dose requise	150 mg 2x/j 110 mg 2x/j	20 mg 1x/j 15 mg 1x/j	5 mg 2x/j 2.5 mg 2x/j	60 mg 1x/j 30 mg 1x/j
Etude clinique (patients inclus)	RE-LY 18.113 pts	ROCKET-AF 14.264 pts	ARISTOTLE 18.201 pts	ENGAGE-AF 21.105 pts
Design d'étude	blinded endpoints	double-aveugle	double-aveugle	double-aveugle
Pic du Taux plasmatique (Tmax)	2h après ingestion	2-4h après ingestion	1-4h après ingestion	1-2h après ingestion
Pro-drogue	oui	non	non	non
Demi-vie	14-17h	7-11h	8-15h	8-10h
Elimination rénale	80%	35%	27%	50%

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Firmes	Boehringer	Bayer/Janssen	BMS/Pfizer	Daiichi-Sankyo
Utilisation si Cl-Cr	≥ 30 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min
Métabolisme CYP3A4	non	oui, 32%	minimale	minimale (<4%)
Transport	Gp-P	Gp-P/BCRP	Gp-P/BCRP	Gp-P
Biodisponibilité	3-7%	80% (+ repas)	50%	62%
Fixation protéique	± 35%	± 95%	± 90%	± 40-60%
Absorption avec repas	pas d'effet, diminue la dyspepsie	obligatoire, comprimé peut être écrasé	pas d'effet, comprimé peut être écrasé	pas d'effet, comprimé peut être écrasé
Tolérance digestive	dyspepsie 10%	pas de problème	pas de problème	pas de problème
Absorption + antiacide	-12 à -30%	pas d'effet	pas de données	pas d'effet
Réduction de dose (proposée) si	âge ≥ 80 ans, avec vérapamil	insuffisance rénale modérée à sévère (Cl-Cr 15-50)	2/3 items : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine > 1.5	Cl-Cr 15-50, ou poids ≤ 60 kg, ou usage concomitant de dronédarone, érythromycine, kétoconazole ou cyclosporine

Interactions médicamenteuses

Les interactions proviennent des caractéristiques d'absorption, de métabolisme et d'élimination des NOAC. Quelques notions importantes ...

- La **glycoprotéine P** (Gp-P) est un récepteur transmembranaire plasmique (notamment de l'intestin) et agit comme pompe ATPase capable d'expulser des substrats de la cellule. Elle influence la biodisponibilité de nombreuses substances, par le pompage de celles-ci vers la lumière du système digestif. La Gp-P est donc ± importante (variabilité génétique, interaction médicamenteuse) dans l'efficacité ou la toxicité d'un traitement. La protéine serait impliquée dans la multirésistance de traitement chimiothérapeutique. Un des plus puissants substrats = cyclosporine A
 - Substrats et inhibiteurs : anticancéreux, antibiotiques (macrolides, rifampicine), cardiaques (digitale, bêtabloquants, vérapamil), antiviraux (anti-HIV), opioïdes (méthadone, lopéramide), antifongiques, cyclosporine, antidépresseurs (fluoxétine, sertraline), ...
 - Substrats et inducteurs : rifampicine, dexaméthasone, ...
- La BCRP : Breast Cancer Resistance Protein est un autre transporteur membranaire
- Le CYP3A4 ou **Cytochrome P450 3A4** est l'une des enzymes hépatiques les plus importantes dans le métabolisme inactivant de substrats médicamenteux (dont le rivaroxaban et l'apixaban).

Dans le cas de certaines pro-drogues inactives, ce métabolisme permet de rendre la molécule active!

- Si la substance est un inhibiteur de CYP3A4 ... risque de diminuer l'élimination d'un médicament, augmenter sa biodisponibilité et augmenter sa toxicité!!!
- Souvent mêmes substrats que pour la Gp-P (même chromosome)

Le tableau suivant montre l'interaction de NOAC avec certains médicaments (via la Gp-P ou le CYP3A4); les codes « couleur » sont les suivants :

- vert : pas d'interaction, ne rien faire
- jaune : interaction modérée, ne rien faire (demi-doses si plusieurs codes jaunes)
- orange : interaction importante, réduire la dose
- rouge : contre-indication absolue, arrêt du traitement

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Vérapamil	oui			
Amiodarone, diltiazem, digoxine, quinidine	-			
Dronédarone				oui
Antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)				
Cyclosporine et tacrolimus		-		oui
Macrolides (érythromycine, clarithromycine)	-	-	-	oui
Anti-HIV (inhibiteur de protéase, pex. ritonavir)				
Rifampicine + phénytoïne + carbamazépine				
Antiacides				
AINS, aspirine, clopidogrel, ...	-	-	-	-
Age > 75	> 80 ans	-	≥ 80 ans	-
Poids < 60 kg			oui	oui
Insuffisance rénale (voir Cl-Cr ml/min)	Si < Cl-Cr 30	si Cl-Cr 15-50	Creatinine > 1,5 mg/dl	si Cl-Cr 15-50

Risque majeur d'interférence avec des **nouvelles (anciennes) médications anticancéreuses**.

Nous contre-indiquons l'utilisation concomitante de NOAC et de :

- Antimitotiques : vinblastine
- Anthracyclines : doxorubicine
- Inhibiteurs de tyrosine kinase
 - imatinib et crizotinib et sunitinib
 - ibrutinib (imbruvica®) : saignements majeurs
- Agents hormonaux : abiraterone et enzalutamide

UTILISATION DES NOAC ... QUESTIONS ???

Quel NOAC choisir ?

Il n'existe pas d'études comparant les 4 NOAC, donc impossibilité de choix objectifs. Les 4 NOAC ont un profil différent d'absorption, de métabolisme et d'élimination. Tous sont efficaces avec les effets secondaires attendus (saignements). Selon les études cliniques, certains NOAC seraient plus favorables pour tel ou tel patient (**à prendre avec réserve**).

- Le plus puissant NOAC pour réduire le risque d'AVC ... le dabigatran 150 mg x2
- Si atteinte rénale sévère (Cl-Cr = 15-30 ml/min) ... préférer l'apixaban et l'edoxaban
- Si plaintes digestives : éviter le rivaroxaban (saignements) ou le dabigatran (dyspepsie)
- Si risque de saignements importants : préférer dabigatran 110 mg x2 ou apixaban 5 mg x2
- Si saignements digestifs : essayer l'apixaban 2.5-5 mg x2
- Si gastrostomie ou jejunostomie : pas de dabigatran
- Si sonde gastrique (patient intubé) ; possibilité d'écraser le comprimé (sauf le dabigatran)

La dose unique n'est pas un avantage ... pex si oubli ou double prise (effets secondaires) ; le patient qui est peu compliant pour deux doses l'est aussi pour une dose par jour !!

Switching (changement) entre AVK et NOAC ?

Vu la différence de délai d'action (et efficacité anticoagulante) entre AVK et NOAC, il faut évidemment rester prudent. Conseil de mesure d'au moins 3 INR stable à 2-3 si prise d'AVK

- **Switch d'AVK vers NOAC**: initier le NOAC dès que l'INR est ≤ 2 (mais ≤ 3 si rivaroxaban); si INR 2.0 à 2.5 ... discuter initier le NOAC immédiatement ou le jour suivant (dabigatran, apixaban).
- **Switch NOAC vers AVK**: administrer le NOAC en même temps que l'AVK jusqu'à obtenir un INR dans le range thérapeutique (INR 2-3). A noter un impact additionnel des NOAC (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) sur l'INR; le prélèvement de l'INR doit se faire avant la prise suivante du NOAC et un contrôle 24h après la dernière dose de NOAC (si prise d'AVK seule) pour s'assurer d'une anticoagulation adéquate
- **Switch HNF/HBPM vers NOAC**: donner une dose de NOAC à la place de l'injection d'HNF/HBPM suivante
- **Switch d'un NOAC vers un autre** ... possible à la prise suivante du NOAC

Erreur (omission) de prise du NOAC

- **Dose oubliée**: ne jamais prendre une double dose. Il est *possible* de prendre une dose supplémentaire avant 6h (dabigatran, apixaban) ou 12h (rivaroxaban, edoxaban) de l'oubli
 - pex. pour le dabigatran : **règle des 6 heures (si oubli > 6h : sauter une dose)**
- **Prise incertaine** ... la dose suivante est à reprendre après 12h (dabigatran, apixaban) ou tout de suite (rivaroxaban, edoxaban), puis continuer selon le planning prévu!
- **Double dose prise** ... reprendre une nouvelle dose après 24h (possibilité après 12h si dabigatran ou apixaban)
- **Overdose** ... dépend de l'importance de la prise et/ou des complications hémorragiques.

Tests biologiques pour mesurer l'efficacité des NOAC

Contrairement aux AVK et le test d'INR, les NOAC ne requièrent pas de tests biologiques en routine. Il est possible d'avoir une « vague » idée de l'intensité de l'anticoagulation en urgence pour certains NOAC. Le dosage direct des concentrations plasmatiques des NOAC pour ajuster les doses du médicament est fortement déconseillé + coûte cher et prend du temps.

Beaucoup d'hôpitaux n'ont pas les tests spécifiques (quantitatifs) pour doser l'activité anti-IIa ou anti-Xa des NOAC. Une bonne analyse qualitative (TP, TCA, dTT, INR) peut aider en routine.

- Si prise de dabigatran : faire TCA (\uparrow) et TT (si normal, concentration de dabigatran très faible) ou dTT (TT modifié Hemoclot[®]) (\uparrow) indique un risque de saignement majoré
- Si prise de rivaroxaban : faire TP (\uparrow)
- Le dosage d'INR (inutile) peut être majoré en cas de prise de rivaroxaban, apixaban et edoxaban

Quand utiliser les « petits » dosages des NOAC ?

Les firmes (et le remboursement INAMI) recommandent les petits dosages aux conditions suivantes :

- Pradaxa 110 mg x2/j ... si âge ≥ 80 ans, ou prise concomitante de Vérapamil
- Xarelto 15 mg 1x/j ... si insuffisance rénale modérée à sévère (Cl-Cr 15-50 ml/min)
- Eliquis 2.5 mg 1x/j ... si 2/3 items : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou créatinine > 1.5
- Lixiana 30 mg 1x/j ... si Cl-Cr 15-50 ml/min, poids ≤ 60 kg ou prise concomitante de dronédarone, érythromycine, kétoconazole ou cyclosporine

Seul le **Pradaxa 110 mg** a été étudié en blinded endpoints 50/50 dans l'étude RELY; c'est également la seule molécule qui montre une diminution significative des saignements majeurs (avec l'apixaban) et d'hémorragies intracrâniennes. Avec le **Pradaxa 110 mg**, les saignements digestifs ne sont pas majorés en comparaison de la warfarine.

Gestion de saignements

Une gestion adéquate nécessite une connaissance du type de NOAC, du timing de la prise, de facteurs influençant les concentrations plasmatiques (Cl-Cr, médications concomitantes, ...) et problèmes d'hémostase (maladies de coagulation, hypoplaquetose, prise d'antiagrégant plaquettaire)

- Saignement minime : postposer une dose de NOAC, puis revoir la situation
- Saignement modéré à sévère : **hospitaliser d'office**; des traitements plus complexes seront prescrits (hémostase, fluides, plasma, plaquettes, ...)

En cas de suspicion d'overdose, des tests de coagulation seront réalisés. Contrairement aux cas d'hémorragie sous AVK, l'utilisation de facteurs de coagulation n'a pas démontré d'intérêt. L'usage est d'essayer des concentrés de complexes prothrombotiques (PCC-aPCC)

	Héparine (HNF)	HBPM	AVK	NOAC
Antidote	sulfate de protamine IV	(protamine IV) Facteur Xa	vitamine K PPSB (hôpital)	Pas d'antidotes, sauf pour le Pradaxa®; sinon PPSB
Objectif	TCA normal	?	INR < 1.5	?
Dosage	1 mg antagonise 100 UI d'HNF	essai Protamine	vitamine K 1-5 mg per os	PPSB : 25 U/kg à répéter
Action efficace	protamine < 15 min	protamine < 15 min	Vit K: 6-12 h PPSB < 1h	PPSB < 1h Praxbind® < 10 min
Si hémorragie cérébrale	Trop tard	Trop tard	Trop tard	Trop tard

Patient avec une intervention chirurgicale ou une ablation prévue (non urgente)

Dans ces cas, il faut également connaître le type de NOAC, le timing de la prise, ... et surtout la Cl-Cr (durée d'élimination du produit), ainsi que le type d'intervention selon le risque de saignement; la classification des interventions chirurgicales selon le risque de saignement est:

Interventions ne nécessitant pas d'arrêt des NOAC	Intervention dentaire (extraction 1à3 dents, chirurgie parodontale, incision abcès, mise d'un implant), intervention de cataracte ou glaucome, chirurgie superficielle, endoscopie sans chirurgie
Intervention avec faible risque hémorragique (= low risk)	Endoscopie avec biopsie, biopsie prostatique ou vésicale, ablation pour arythmie banale (flutter, WPW, TRNAV), angiographie, implantation de pacemaker ou défibrillateur, ...
Intervention avec haut risque de saignement (= high risk)	Chirurgie thoracique ou abdominale, chirurgie orthopédique majeure, biopsie du foie ou du rein, anesthésie spinale/épidurale ou ponction lombaire diagnostique, injection intramusculaire, résection de prostate transurétrale, ablation de FA, ...

Quand arrêter un NOAC avant intervention?

- Bridging avec HBPM le plus souvent non nécessaire ... il faut juste attendre l'arrêt de l'effet anticoagulant selon le tableau suivant
- Timing d'arrêt de la dernière prise avant geste selon le NOAC, le risque hémorragique (bas (low) / haut (high) et la Cl-Cr:

	Dabigatran		Rivaroxaban, Apixaban ou Edoxaban	
	Pas de risque important de saignement ou hémostase locale adéquate possible.			
	Risque faible	Risque élevé	Risque faible	Risque élevé
Cl-Cr ≥ 80 ml/min	≥ 24h	≥ 48 h	≥ 24h	≥ 48 h
Cl-Cr 50-80 ml/min	≥ 36h	≥ 72 h	≥ 24h	≥ 48 h
Cl-Cr 30-50 ml/min	≥ 48h	≥ 96 h	≥ 24h	≥ 48 h
Cl-Cr 15-30 ml/min	Non indiqué	Non indiqué	≥ 36h	≥ 48 h
Cl-Cr < 15 ml/min	Pas d'indication officielle pour prescrire un NOAC			

Quand reprendre le NOAC après intervention?

- Si hémostase complète et immédiate, reprendre le NOAC après 6-8h
- Dans la plupart des interventions, reprendre après 48-72h (selon le risque d'un événement thrombo-embolique); discuter HBPM en prophylactique de TVP/EP
- Pour les ablations de FA, reprendre le NOAC après 6-22h ± recommandation de bridging par HNF/HBPM pour une anticoagulation optimale.

En cas d'intervention chirurgicale URGENTE ...

- Il faut stopper le NOAC et différer l'intervention au moins 12h, et *si possible 24h* après la dernière dose ingérée.
- Utiliser un antidote disponible si possible (cfr idarucizumab IV si prise de dabigatran)

Avant **choc électrique externe** pour remise en rythme sinusal (sans aucune anticoagulation, risque d'AVC dans 5-7%), ... maintenir l'anticoagulation comme pour un AVK ou HBPM

Take-Home Messages

1. Arrêter le NOAC 24h ou 48h avant intervention (selon le risque hémorragique)
2. Avant intervention chez un patient sous NOAC, JAMAIS de Bridging avec les HBPM
3. Ne pas reprendre le NOAC si la source de saignement est non connue (+ traitée)
4. Reprendre le NOAC à distance de l'intervention (après 24-36 heures)

Patients avec FA et maladie coronaire (infarctus, angor ou stent)

L'association de FA et syndrome coronaire aigu (SCA) n'est pas exceptionnelle (2-23%) ; le risque de nouvel FA augmente de 60-77% en cas d'infarctus du myocarde. Environ 10-15% des patients en FA vont avoir une PCI. Ces patients vont être moins bien traités avec un traitement antithrombotique approprié, avec le risque de complication (infarctus ou thrombose de stent).

La gestion d'une triple thérapie (NOAC, aspirine et autre antiagrégant plaquettaire (inhibiteur P2Y12) est parfois difficile et nécessite le bon sens en cas de saignement (ou risque majeur de saignement) !

- La coronarographie élective est une intervention de type « low risk » ... donc stop le NOAC 24h avant la procédure !
- Moins de saignements avec une bithérapie (NOAC + clopidogrel) vs triple thérapie
- Moins de saignements si NOAC vs AVK (en bi- ou trithérapie)
- Si risque hémorragique élevé (HAS-BLED ≥ 3) : préférer dabigatran 110 mg x2 ou rivaroxaban 15 mg/j ou AVK avec INR 2.0-2.5 et TTR > 70% (recommandations IIaB)
- **Éviter l'association NOAC et Efient®** ou Brilique®

Retenir en bref (il existe des tableaux très complexes ... cfr Guidelines ESC 2020) en cas de SCA ou PCI élective :

- o Triple thérapie (aspirine, clopidogrel, NOAC) : 1 mois
- o Puis ... double thérapie (clopidogrel + NOAC) : 6 à 12 mois selon le risque hémorragique/thrombotique
- o Puis ... après 1 an : monothérapie par NOAC

Il existe certains facteurs qui vont permettre une **augmentation du timing** de la double thérapie = risque d'athérombose élevé (score Syntax, PCI du tronc commun ou de l'IVA proximale, PCI de bifurcations, infarctus récurrents, thrombose de stent) avec un risque de saignement faible. Idem pour **diminuer le timing** de combinaison de médicaments si risque de saignements majeurs et faible risque d'athérombose !

La figure suivante montre les facteurs de risque de thrombotique & de saignements, et la stratégie permettant de réduire les saignements en cas de PCI coronaire.

Facteurs de risque thrombotique

- Diabète traité
- ATCD d'infarctus
- Cardiopathie + 2-3 vx
- Artériopathie périphérique
- Cardiopathie < 45 ans
- Angor instable (< 2 sem)
- IRC (Cl-Cr < 60 ml/min)
- Présentation en SCA
- Multiples stents placés
- Revascularisation complexe (TC, CTO, bif.)
- ATCD thrombose de stent
- Complication de procédure (dissection, longueur du stent, ...)

Facteurs de risque de saignements

- HTA traitée ou non contrôlée
- Fonction rénale ou hépatique anormale
- Histoire d'AVC ou d'hémorragie intracrânienne
- INR labile (si sous AVK)
- Age > 65 ans
- Médications (AINS ou antiagrégants plaquettaires) ou alcool

Stratégie de ↓ de saignements associée à une PCI coronaire

- Utiliser la voie radiale
- Donner des IPP si bithérapie et risque de saignements
- Éviter de donner de l'héparine (HNF) si patient sous AVK et INR > 2,5
- Pré-traitement avec aspirine + clopidogrel si STEMI / anatomie connue
- Anti-GP IIb-IIIa en bailout ou si complications per-procédurales
- Préférer une courte durée de traitement antithrombotique combiné

AVC aigu sous NOAC ... que faire ?

Il y a peu de littérature sur la question (heureusement!).

Risque (%/an) = selon le score de CHADS₂ (0 = 1.9% vs 3 = 5.9% vs 6 = 18.2%)

Prévention = contrôle de la Cl-Cr ... fréquence? pex. Cl-Cr/10 = délai en mois

Un antidote est actuellement sur le marché et remboursé, uniquement pour le dabigatran. Il s'agit de l'idarucizumab 5g IV(Praxbind®).

Que faire? ... hospitaliser dès que possible

- Thrombolyse par rtPA (actilyse®) contre-indiquée
 - sous NOAC
 - sous AVK sauf si INR <1.7. (sinon discuter thrombectomie?)
- Ne pas diminuer la TA, ni donner un antithrombotique pendant 10 jours (à réévaluer)

Que faire après la phase aiguë? ... correction d'une cause secondaire et:

- Si hémorragie cérébrale, reprendre une anticoagulation après 10-15 jours (sauf si hémorragie spontanée) après correction des facteurs (HTA, INR labile si AVK, ...).
- Si AVC ischémique, ré-initiation de l'anticoagulant selon la « règle 1-3-6-12 jours » (1 si AIT, 3 si AVC minime, 6 si AVC modéré, 12 et plus si AVC larges et déstabilisants)
- AVC avec sténose carotide, préférer chirurgie plutôt que stent (triple thérapie)
- AVC et « micro-bleeding » ... éviter les anticoagulants ... hémorragies persistantes!

PRAXBIND®, L'AGENT NEUTRALISANT (ou reverseur) SPÉCIFIQUE DU DABIGATRAN

L'idarucizumab (Praxbind®) est actuellement le seul antidote spécifique disponible en Belgique
Ses caractéristiques sont les suivantes :

- C'est un fragment d'anticorps monoclonal (faible risque de réaction immune)
- Il a une affinité 300x supérieure pour le dabigatran que le dabigatran pour la trombine
- Son action est immédiate (< 5 min) et complète
- Sa demi-vie est courte de +/- 10 heures
- Aucun effet indésirable ni d'effets prothrombotiques identifiés
- Il n'a pas d'interaction médicamenteuse décrite
- Il n'existe aucune contre-indication connue
- Son utilisation est simple : une injection IV
- Une dose unique par patient = 5g (2 flacons de 2.5g/50 ml) en IV
- Ses indications sont les suivantes :
 - Avant intervention chirurgicale en urgence
 - Traitement d'un saignement avec pronostic vital en cause
- Son utilisation requiert l'avis d'un « team anticoagulation » hospitalier

Notre équipe de cardiologie a présenté son expérience dans la vie réelle avec 16 cas en 18 mois (1-2018 au 6-2019) avec un poster au congrès du BHRM 2019 (Real-life experience with idarucizumab for dabigatran reversal in emergency situations during 3 years in a single Belgian hospital. Antoine de Meester, Caroline Lepièce, Damien Badot, Natasha Honoré, Suzanne Chabert, Olivier Godefroid, Joëlle De Coninck. Acta Cardiol 2018).



Idarucizumab for dabigatran reversal in emergency abdominal aortic dissection.

Suzanne Chabert, Natasha Honoré, Caroline Lepièce, Damien Badot, Olivier Godefroid, Michel Lismonde, Antoine de Meester. Department of Cardiology, Jolimont Group, Haine Saint Paul, Belgium.

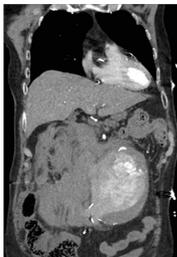
CASE REPORT

Spontaneous dissection of the infrarenal abdominal aorta is rare but a life-threatening event without emergency endovascular procedure or surgery.

We recently took care of an 82-year-old man who was admitted to the emergency department with acute abdominal pain and signs of hemorrhagic shock. Biology showed severe anemia (hemoglobin level at 7.1 g/dl) and acute renal insufficiency. His past medical history included hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. The patient was on dabigatran (110 mg twice daily) and sotalolol. Contrast-enhanced CT scanning revealed an enlarged infrarenal abdominal aortic dissecting aneurysm (widest diameter > 10 cm) with a double lumen and a large retroperitoneal hematoma (see figures).



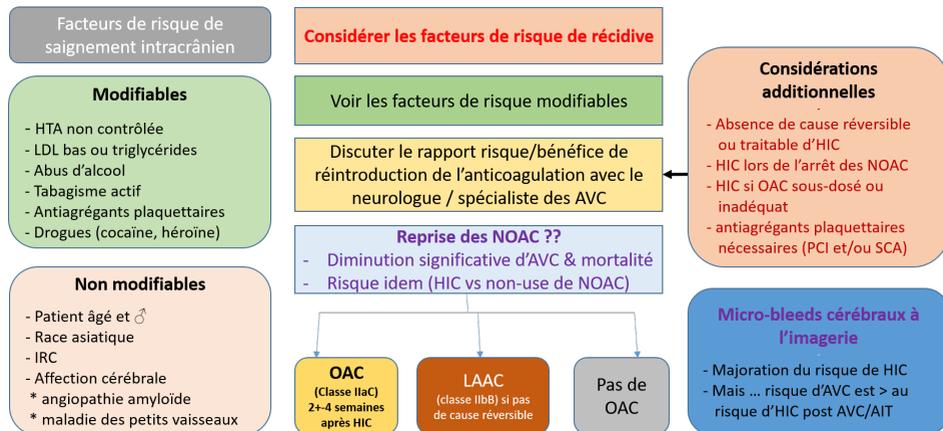
Idarucizumab was administered as two bolus infusions of 2.5 g no more than 5 minutes apart. Emergency surgical treatment consisted of direct abdominal aortic reconstruction through a midline incision. Cross clamps were placed on the infrarenal aorta and on the two iliac arteries. Excision of the aneurysm and replacement of the aorta with a Dacron prosthesis was possible. Postoperative therapy consisted of blood transfusion, hemodynamic support, and mechanical ventilation. The patient was transferred for rehabilitation prior to his discharge.



To conclude, Idarucizumab was clinically effective for reversing dabigatran and saved our patient in a critical hemorrhagic situation before emergency surgery.

Réinitialisation d'une anticoagulation après une hémorragie intracrânienne

Réinitialisation d'un traitement anticoagulant après une hémorragie intracrânienne (HIC) si patient en FA



TAKE-HOME MESSAGES POUR UNE BONNE PRESCRIPTION DES NOAC

- NOAC vs AVK : Bénéfice (dabigatran, apixaban) ou équivalence (rivaroxaban, edoxaban) dans la prévention d'événements thrombo-emboliques dans la FA
- Connaître les indications des NOAC, les scores de CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED
- Demi-vie courte des NOAC : un bien = action efficace rapide, un mal = oubli très sensible
- Surveillance de la fonction rénale indispensable (avant et pendant le traitement) : min 1x/an
- Education thérapeutique à faire et carnet d'identification à remettre au patient
- Réduction des doses dans les cas particuliers (âge, insuffisance rénale, vérapamil, poids)
- Risque hémorragique présent et augmenté par facteurs connus (âge, insuffisance rénale, antiplaquettaires, comorbidité), avec moins d'hémorragies intracérébrales que les AVK
- Inconvénient (pas de monitoring) si mauvaise observance, comorbidités, ...
- A chaque consultation ... contrôle des paramètres suivants: compliance, événements (hémorragie), effets secondaires, médicaments concomitants, chirurgie en prévision, efficacité

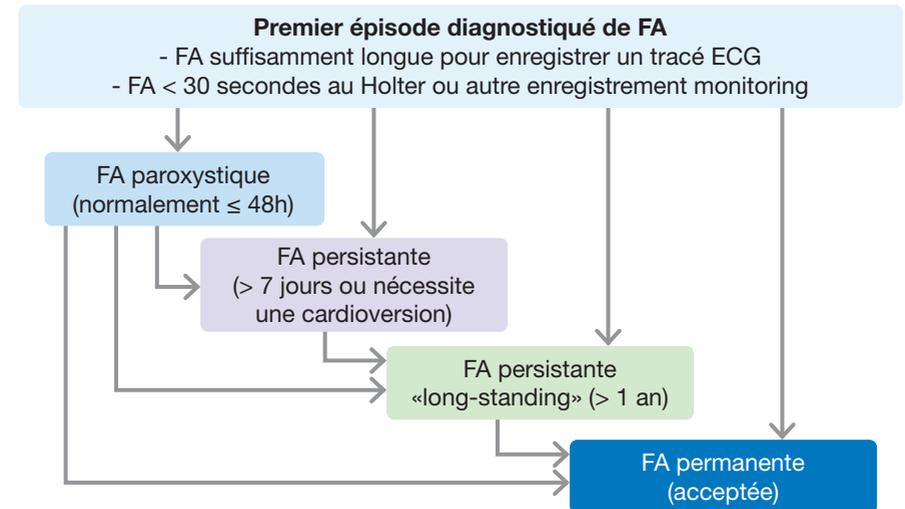
Messages pour les patients

- Consulter régulièrement votre médecin, même si une prise de sang n'est pas nécessaire comme pour le Sintrom®
- En cas de déplacement, bien prendre votre NOAC en quantité suffisante
- Garder sur soi la carte de groupe sanguin, et une carte de prise de NOAC
- Préférer un rasoir électrique plutôt qu'un rasoir à lames (coupures possibles)
- Utiliser une brosse à dent très souple pour éviter de se blesser les gencives
- Eviter les bricolages avec risque de coupures (protection adéquate) ou un sport violent
- Si votre profession comporte des risques, il faut en parler à votre médecin
- Éviter d'interrompre votre traitement sans l'accord de votre médecin
- Avertir votre médecin si prise d'un nouveau médicament!
- **Rappel « Je me surveille »**
 - J'avertis mon médecin traitant pour tout saignement inhabituel « si je me brosse les dents, si je saigne du nez, si je vois du sang dans les urines ou les selles, si je vomis »
 - Je prends des précautions pour éviter les chutes: sol glissant, antidérapant dans la douche, sol non encombré
 - Je choisis mes activités sportives: éviter le judo, la boxe, le rugby, ...

Chapitre 8

Traitements antiarythmiques dans la FA

Le traitement varie selon le type de FA : paroxystique, persistente ou permanente



Une fois la FA diagnostiquée, une stratégie du contrôle du rythme (« rhythm control ») ou de la fréquence (« rate control ») doit être proposée, ... chacune ayant ses avantages et inconvénients. Dans les deux cas, une anticoagulation sera nécessaire à vie (selon CHADS₂)

- Si FA paroxystique : stratégie de contrôle du rythme
- Si FA permanente : stratégie du contrôle de la fréquence
- Si FA persistente ... alors discuter une des deux stratégies. Les études **AFFIRM** et **RACE** comparant les 2 stratégies n'ont pas démontré de bénéfice entre les approches, ... bien que la mortalité soit meilleure si les patients sont en rythme sinusal et bien anticoagulés.

Stratégies	« rate control »	« rhythm control »
But	Laisser le patient en FA, avec médicaments bloquant le nœud AV ou possible ablation du nœud AV (= passer en FA permanente).	Remise à tout prix en rythme sinusal et prévention de récurrence par médicaments antiarythmiques ou ablation (veines pulmonaires)
Médicaments Utilisés (± ablation)	<ul style="list-style-type: none"> • Bêtabloquants, anticalciques (tildiem, vérapamil), digitale • Stratégie d'ablation du nœud AV et pacemaker dans des cas sélectionnés 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiarythmiques : flécaïnide, sotalol, amiodarone, ... • Stratégie de déconnexion des veines pulmonaires (ablation)

Stratégies	« rate control »	« rhythm control »
Bénéfices	médications efficaces et sûres (peu d'effets proarythmiques (entraînant une mort subite))	amélioration des symptômes et de l'état hémodynamique (vu le retour en rythme sinusal), moins d'AVC
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Persistance de symptômes (palpitations, dyspnée, ...) • Bradycardie • Nécessité de pacemaker 	Les antiarythmiques sont souvent peu efficaces à long-terme (récidives) et à risque de pro-arythmies ou effets secondaires (++)
A proposer si	<ul style="list-style-type: none"> • patients âgés > 65 ans • HVG sévère • pas d'insuffisance cardiaque • échecs des antiarythmiques • FA de longue durée • OG très dilatée 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients jeunes < 65 ans • Symptômes importants (+ FC rapide) • 1^{er} épisode de FA ou FA récente • Peu de comorbidités CV / cardiopathie • Tachycardiomyopathie (FEVG basse) • Remodeling atrial limité (fibrose/dilatation) • Choix du patient

Pratiquement, un patient arrive à votre consultation en FA non connue (documentée par vos soins avec un ECG) :

- Prescrire une HBPM (dose thérapeutique) ou un NOAC (si Cl-Cr connue)
- Ralentir la fréquence de la FA par bêta-bloquants ou tildiem/vérapamil; la FA doit être ralentie à < 100 bpm si possible.
- **EVITER de donner un antiarythmique quel que soit le timing de la FA**
- Envoyer en consultation de cardiologie pour discuter de la stratégie future.

- **Envoi en urgence en hospitalisation si on objective les critères suivants**
 - Chute de TA ou choc cardiogénique (défibrillation urgente)
 - Signes de décompensation cardiaque (crépitations, OMI, galop, ...)
 - Précordialgies associées ... angor??
 - Suspicion d'embolie pulmonaire ou autre cause de FA (pex. hyperthyroïdie)
 - Patient avec nombreuses comorbidités (FEVG basse, BPCO sévère, ...)

Antiarythmiques: dosages, interactions, indications préférentielles

- Quatre médicaments vous sont proposées (ci-dessous)
- Médications obsolètes: la quinidine, le dysopyramide (Rythmodan®) de la classe Ia, ainsi que la lidocaïne (Xylocard®) ou mexilitine de la classe Ib. De même, la dronedarone (Multaq®) ne peut être obtenue en Belgique, vu ses effets secondaires (risque d'insuffisance hépatique, majoration de décès si dysfonction cardiaque ou FA permanente, ...)
- Le vernakalant (Brinavess®) est un antiarythmique utilisé en IV à l'hôpital pour le retour en rythme sinusal. Dose = 3 mg/kg IV en 10 min (+ possible 2 mg/kg en 10 min après 10-15 min de la dose initiale) ; succès espéré endéans 1h (50% de conversion en 10 min).

	Flécaïnide	Propafénone	Sotalol	Amiodarone
	Tambacor® Apocard®	Rythmonorm®	Sotalex®	Cordarone®
Classe	IC	IC	III	III
Dosage	<ul style="list-style-type: none"> • Tambacor 2x 100 mg/j • Apocard 1x 100-150 ou 200 mg 	Dose de 150-225 ou 300 mg 2-3x/j selon le poids et la tolérance	Dose de 2x 80 mg/j ou 2x 160 mg/j	Dose de 1x 200 mg/j (doses plus importantes pendant la charge)
Pro-arythmies	Oui (TV)	Oui (TV)	Oui (TdP)	Oui (TdP)
Surveillance	Durée du QRS	Durée du QRS	Intervalle QT	Intervalle QT
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre avec bêta-bloquants • Eviter si antécédents d'infarctus 	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre avec bêta-bloquants • Eviter si antécédents d'infarctus 	Éviter les médicaments l'intervalle QT + surveiller si diurétiques ± hypokaliémie	Éviter les médicaments l'intervalle QT + surveiller si diurétiques ± hypokaliémie
Effets secondaires	Vertiges, troubles visuels	Vertiges, troubles digestifs (goût métallique), bronchospasme	Ceux des bêta-bloquants	(voir plus loin)
Action bêta-bloquante	Non	Oui	Oui	Non
Indications Principale	Absence de cardiopathie	Absence de cardiopathie	Cardiopathie ischémique	FEVG basse HVG

(TV = Tachycardie Ventriculaire, TdP = Torsades de Pointes)

Une surveillance de la fonction rénale et hépatique est demandée dans tous les cas (diminution de dosages), surtout si prise de diurétiques.

Initiation d'un traitement de type « contrôle du rythme » pour améliorer les symptômes des patients en FA ➔ choix du patient en fonction de la cardiopathie sous-jacente (ablation vs médicaments)

1. Absence de (ou minime) cardiopathie sous-jacente : flécaïnide ou propafénone (Classe IA) ou sotalol (Classe IIbA)
2. Cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque à FEVG préservée (HFpEF) ou valvulopathie significative : amiodarone ou dronedarone (IA) ou sotalol (IIbA)
3. Insuffisance cardiaque à FEVG basse (HFrEF) : amiodarone (Classe IA)

L'amiodarone ... médication idéale??



L'amiodarone est l'antiarythmique quasi-idéal vu son efficacité remarquable, sa très bonne tolérance hémodynamique, les rares effets proarythmiques (torsades de pointe (TdP) et des effets secondaires attendus et souvent réversibles à l'arrêt du traitement. L'amiodarone a une métabolisation hépatique, de longue demi-vie (20-100 jours) et a un métabolite actif (déséthylamiodarone); sa dose optimale est de 200-400 mg/j per os (**1 comprimé = 200 mg**)

Indications : FA ou TV, surtout si FEVG abaissée ou cardiopathie ischémique, ARCA résistant aux CEE (étude ARREST)

Contre-indications (peu) : bradycardies et bloc AV, allergie à l'iode, hyperthyroïdie

Problèmes thyroïdiens

- Analogie structurelle amiodarone-thyroxine; l'amiodarone inhibe la 5' déiodinase (transformation de T4 vers T3)
- Profil normal sous amiodarone: T3 nl/↓ (N: 75-170 ng/dl), T4 (N: 7.5-16 µg/dl), TSH normale
- **Hypothyroïdie sous amiodarone** (10-30%): ↓ T3-T4 mais surtout une « ↑ **DE LA TSH** (>10 µU/ml) »; le diagnostic de certitude = bilan isotopique (fixation I* élevée). Hormonothérapie substitutive possible (↑ dose thyroxine pour TSH normale). Arrêt d'amiodarone non obligatoire.
- **Hyperthyroïdie sous amiodarone** (2-12%): clinique d'hyperthyroïdie ou FA récidivante
 - Biologie: ↑ T4 et ↑↑ **T3** et TSH bas; test plat au TRH (Ø réponse de TSH au TRH)
 - Diagnostic de certitude: fixation I* nulle, réactivable par TSH endogène
 - En cas d'hyperthyroïdie, l'arrêt de l'amiodarone est toujours nécessaire. Le traitement sera PTU ± corticoïdes. Réversible dans 100% des cas.

Autres effets secondaires

- **Pulmonaires** (si doses > 400 mg/j): pneumopathie interstitielle avec dyspnée III-IV, altération de l'état général; évolution vers fibrose pulmonaire irréversible rare (< 1%)
- **Dépôts cornéens** (perception de halos colorés): n'imposent JAMAIS l'arrêt de l'amiodarone
- **Photosensibilisation cutanée:** crème solaire indispensable et arrêt de l'amiodarone si nécessaire (esthétique)
- **Complications hépatiques:** ↑ GOT-GPT asymptomatique; ne nécessite pas l'arrêt du traitement

Interaction médicamenteuse

- ↓ doses en association avec digitale, Sintrom®, phénytoïne, ...
- Risque de TdP si association avec hypokaliémie et/ou médicaments ↑ intervalle QT

Surveillance proposée

- ECG 1x/3 mois,
- Biologie: transaminases et tests thyroïdiens 1x/6 mois,
- EFR et radiographie du thorax 1x/an

Chapitre 9

Ablation de FA : indications et procédures

L'ablation par cathéter est un traitement de choix, bien connu, pour éviter les récurrences de FA. Si la technique est réalisée dans un centre avec opérateurs expérimentés, l'ablation est un traitement sûr et supérieur aux médications antiarythmiques pour maintenir le rythme sinusal et l'amélioration des symptômes. Il n'existe pas encore d'études montrant le bénéfice sur la mortalité (excepté si FEVG basse). Les indications restent les patients avec symptômes, en premier choix si FA paroxystique (Classe IIa), FA persistante (Classe IIb) ou FA avec FEVG basse (Classe I) ... ou en cas d'échec des médications antiarythmiques ou de bêtabloquants (Classe IA ou IIa). Discuter une 2^e intervention (redux) si amélioration des symptômes lors de la 1^{ère} procédure (Classe IIa).

Il faudra en parallèle ... modifier certains facteurs, ce qui améliore encore le succès de l'ablation

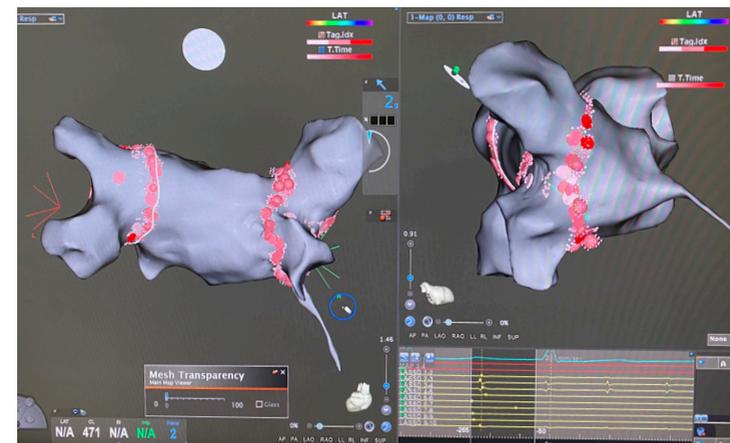
- Perte de poids et/ou traitement du syndrome de l'apnée du sommeil (SAS)
- Contrôle des facteurs de risque et triggers de FA : HTA, diabète, tabac, hyperlipidémie, alcool, SAS, activité physique

Deux types d'ablations

La radiofréquence détruit un circuit par cautérisation (hautes fréquences)

La cryoablation le détruit par grand froid (congélation à -80°C)

- L'ablation (ou plutôt **déconnexion ou isolation des veines pulmonaires**) devient un premier choix de traitement pour les FA paroxystiques symptomatiques, après un échec d'un antiarythmique; en cas de FA persistante, l'ablation peut être considérée dans les cas résistants aux antiarythmiques;
 - Important : à réaliser dans un **centre expérimenté** (min 50 ablations/an)
 - Examen sous **anesthésie générale, de durée de 2-3h**, avec contrôle d'une échographie par voie œsophagienne pour la ponction transseptale et ablation sous cartographie (minimum de scopie et rayonnement)
 - Ablation des foyers ectopiques d'extrasystoles au niveau des veines pulmonaires ... par déconnexion (ou encerclement des veines souvent 2à2) via un cathéter spécial (cathéter de type contact force (mesure de pression) si ablation par radiofréquence



Succès de la procédure ... que l'on peut refaire (2-3x)

- 70-80% si FA paroxystique
- 50% si FA permanente
- Risques devenus négligeables dans les centres expérimentés: hématomes au point de ponction, épanchement ou tamponnade péricardique (1-2%) et AIT/AVC (<1%).
- Le traitement anticoagulant est maintenu si le score de CHA₂DS₂-VASc est ≥ 2.
- Le traitement anticoagulant est maintenu minimum 8 semaines après ablation ou indéfiniment (même si ablation réussie) chez les patients à haut-risque d'AVC.
- Poursuite du traitement antiarythmique (amiodarone) à discuter au moins 6-8 semaines : diminue le risque de récurrences de FA (à court-terme), réhospitalisations ou de cardioversions. L'étude multicentrique POWDER AF montre l'efficacité de l'utilisation des antiarythmiques pendant au moins 3 mois après ablation (récidives de FA : 2.7% vs 21.9%, p < 0.001) (Eur Heart J 2018).

- **L'ablation du nœud AV** peut améliorer le contrôle de la fréquence, chez des patients en FA permanente, réfractaire aux médicaments, càd si la FC reste > 100 bpm au repos, ... avec effets secondaires intolérables, ... et avec/sans tachycardiomyopathie (Recommandations IIaB);
 - Est un 2^{ème} choix après échec des médicaments (béta-bloquants, anticalciques, ...)
 - C'est un traitement palliatif ... on crée un bloc AV complet qui nécessite la mise en place d'un pacemaker ou un défibrillateur ; les publications montrent l'intérêt d'ajouter une sonde de resynchronisation (sonde VG) dans ces cas (CRT-P ou CRT-D).

Recommandations ESC 2020

1. Pour toute décision concernant une ablation par cathéter, il faut prendre en considération les risques de la procédure et les facteurs de risque de récurrence, ... et en discuter avec le patient (Classe IB)
2. L'ablation est recommandée en 1ere ligne (Classe IA-B) après échec de traitement antiarythmique de classe I ou III, pour des patients symptomatiques de FA paroxystique ou persistente
3. L'ablation est recommandée dans les cas de tachycardiomyopathie, quelque soient les symptômes du patient (Classe IB) ? Ceci pour améliorer la survie ou réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (Classe IIaB).
4. L'isolation électrique complète des veines pulmonaires est recommandée lors des procédures d'ablation (Classe IA) ... par un opérateur expérimenté dans un centre expérimenté.

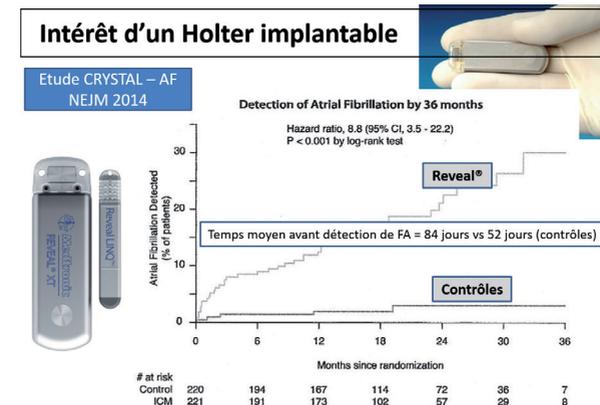
1. Le Holter implantable (ou ILR : Implantable Loop Recorder)

Le moniteur Holter implantable est un petit appareil sous-cutané, implanté au niveau du sternum, sous anesthésie locale chez des patients sélectionnés, ... soit avec syncope d'origine indéterminée, soit avec AVC cryptogénique. Il permet l'enregistrement d'une dérivation électrocardiographique, avec une autonomie de deux à trois ans. Les mémoires sont activées soit automatiquement en raison d'une arythmie (pex une FA), soit de manière manuelle par le patient lui-même.

Les **AVC cryptogéniques** sont des AVC pour lesquels aucune cause précise n'est observée, ... malgré un bilan complet, en particulier avec absence de sténose des artères carotides, de cause emboligène (FA, thrombus aortique) ou de coagulopathie thrombogène. Selon certaines études, ils représenteraient **25-30% des AVC ischémiques**. Un traitement par aspirine est le plus souvent prescrit. Le risque de récurrence existe, vu le traitement parfois inefficace. Un diagnostic avec enregistrement de FA, surtout chez des patients asymptomatiques, est capital pour initier une anticoagulation efficace. Nous savons que pour avoir un risque embolique, la durée de la FA peut être courte, soit de 5 minutes à 24 heures selon les études avec monitoring implantables. Le risque thrombo-embolique est identique entre courts épisodes de FA et formes plus soutenues.

L'étude CRYSTAL-AF (NEJM 2014) montre l'intérêt d'utiliser un **ILR** versus un suivi conventionnel avec ECG, Holter de 24h, et répétition si symptômes de FA. On note :

- La FA est détectée chez 30% des patients en 3 ans (versus 3% sans monitoring)
- Un traitement anticoagulant efficace peut être proposé chez 97% des patients



Le Holter implantable est remboursé en Belgique (2.143,00 € TVAC) si une démarche diagnostique complète est réalisée, avec au minimum un enregistrement Holter d'une semaine et si on suspecte une FA avec une possible anticoagulation par la suite !

2. Fermeture percutanée d'auricule gauche

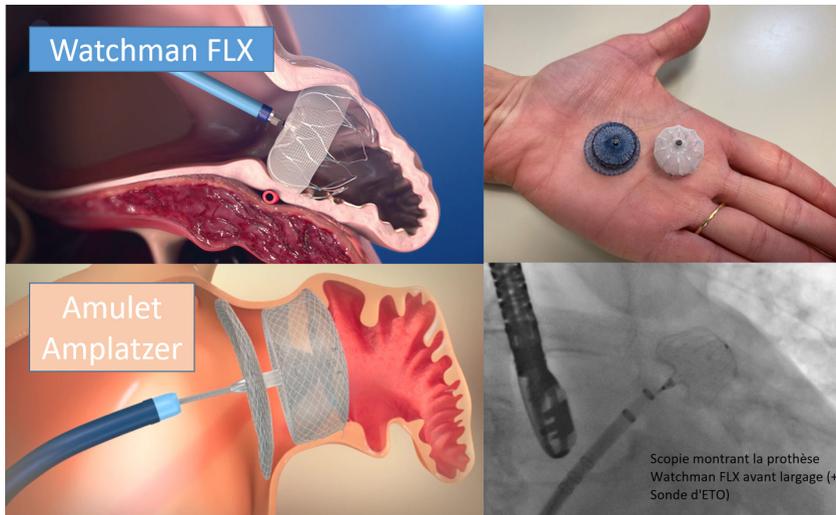
L'auricule gauche est le lieu de prédilection de formation de caillots à l'origine de l'évènement thrombo-embolique dans la FA nonvalvulaire (80-90%); dans la FA valvulaire, le caillot peut se former dans l'OG, au niveau des valves (mitrale) ou à l'apex du ventricule gauche. Des plaques aortiques instables sont également emboligènes.

Ce traitement innovant consiste en la mise en place d'un petit dispositif obstruant/obturant l'orifice de l'auricule gauche, en cas de contre-indication d'utilisation des anticoagulants.

- L'occlusion de l'auricule est un second choix dans la stratégie de traitement anticoagulant pour une FA (Classe IIb), ... ceci dû au manque d'études randomisées.
- La procédure doit se faire dans un centre agréé par l'INAMI (centre B3 de chirurgie cardiaque) et expérimenté, après accord d'un Heart Team. Il faut une expérience de la ponction transseptale et de l'anticoagulation (contrôle TCA).
- Les risques sont liés soit à l'anesthésie générale, soit le plus souvent à la ponction veineuse fémorale (saignement, hématome, ...); d'autres complications < 2-3% (tamponnade, AVC, embolisation de la prothèse, ...) sont possibles, surtout dans des centres à faible volume ou inexpérimentés.

Indications

- antécédents d'hémorragie spontanée majeure selon les critères BARC3
- antécédents d'hémorragie cérébrale de tout type
- hémorragie mineure spontanée et répétitive, considérée comme significative de façon clinique par l'équipe multidisciplinaire
- insuffisance rénale grave (eGFR < 15 ml/min)
- récurrence d'AVC ou d'AIT sous anticoagulants



Dispositifs actuellement disponibles en Belgique

- ▶ **Problème de remboursement des NOAC chez les patients de moins de 65 ans ...**
pas possible sauf si association FA et :
 - AVC ou AIT embolique
 - Insuffisance cardiaque associée (avec FEVG < 40%)
 - Insuffisance cardiaque symptomatique avec NYHA ≥ 2 (dysfonction diastolique?)
 - Diabète
 - Coronaropathie
 - HTA
- ▶ **Prise concomitante de NOAC et AINS-colchicine ?**
Prise ponctuelle possible avec surveillance de la fonction rénale
- ▶ **Faut-il un régime alimentaire avec les NOAC ?**
Pas de régime nécessaire.
- ▶ **Faut-il anticoaguler les patients âgés en FA à risque de chutes répétées ?**
Une discussion entre le médecin traitant et le cardiologue permettra d'évaluer le rapport risque/bénéfice de l'anticoagulation.
- ▶ **Thrombus dans l'auricule gauche sous AVK ou NOAC !**
Poursuite de l'anticoagulation initiée ou modifier le type d'anticoagulant (AVK + INR 3.0-3.5) : pas de consensus actuel !
- ▶ **Hémorragie cérébrale sous NOAC. Que faire ?**
Si utilisation de Pradaxa®, discuter l'utilisation de Praxbind® ; dans les autres cas, l'évolution est souvent gravissime et inéluctable
- ▶ **L'antidote (agent de réversion spécifique) du dabigatran, l'idarucizumab est disponible ; est-il aussi efficace pour les autres NOAC ?** Non, pas du tout !
- ▶ **Quel anticoagulant utiliser dans les cas de cancer avec chimiothérapie ?**
En dehors des cas avec FA, les HBPM sont le premier choix pour une prophylaxie des risques de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire endéans les 6 mois du diagnostic de cancer; en FA, l'utilisation de NOAC est certainement indiquée.

► **Peut-on identifier les patients cancéreux à risque d'hémorragie ?**

Oui, ce sont les patients avec les patients avec

- un saignement récent < 30 jours
- une insuffisance rénale (Cl-Cr < 30 ml/min)
- une immobilité > 4 jours
- une maladie avec métastases
- un taux de plaquettes < 50.000/mm³

► **Existe-t-il des risque de saignements si métastases cérébrales ?**

Non, apparemment pas de risque majoré sous NOAC ! Par contre les patients avec gliomes ont un risque majoré de 3.75x d'HIC avec un anticoagulant.

► **On parle d'un possible traitement par xarelto 2.5 mg x2 associé à de l'aspirine 100 mg/j pour des patients à haut risque de thrombose artérielle si antécédents de coronaropathie et d'artérite des membres inférieurs, ou après SCA et troponine élevée ?**

Oui, c'est un traitement reconnu (et remboursé) chez des patients sans FA ... qui (dans ce cas) nécessitent une dose de NOAC plus importante.

► **Et quel anticoagulant chez mon patient en dialyse ?**

Dans ce cas, les NOAC sont contre-indiqués ; il faut donc proposer une anticoagulation par AVK (pour INR 2-3).

► **Que faire si mon patient doit avoir une cure d'antifongiques (kétoconazole ou itraconazole) ?**

Arrêt temporaire du NOAC et mise sous HBPM ou AVK pendant la période du traitement par antifongiques.

► **Mon patient a une insuffisance rénale avec clearance de créatinine calculée à 24 ml/min ! que faire ?**

Les études cliniques des 4 NOAC ont exclu les patients avec clearance de créatinine ≤ 25-30 ml/min ... donc pas de réponse claire et définitive. Il y a discordance entre les Guidelines ESC 2020 et les autorisations des firmes pharmaceutiques qui parlent d'une possibilité de prescrire des NOAC si la Cl-Cr est 15-30 ml/min (excepté le Pradaxa®)

► **Et pour les patients avec une fonction rénale supranormale (Cl-Cr > 100 ml/min) ?**

Certains auteurs pensent que les AVK seraient un premier choix pour ces patients avec FA ; il ne semble pas y avoir de problèmes de complications thrombo-emboliques avec les NOAC !

► **Dans la vie courante (« real life ») ... que se passe-t-il au niveau du risque de saignements pour les patients sus NOAC ?**

Une database danoise montre bien que le risque de décès, de saignements ou de saignements majeurs, sont significativement moindre avec le Pradaxa® et l'Eliquis® (et pas le Xarelto®) ; ceci confirme les premières études cliniques.

► **Et les patients sous Eliquis avec un seul item (2/3 critères nécessitent une diminution de dose à 2.5 mg x2/j) ?**

Une publication de JH. Alexander (JAMA 2016) montre qu'un seul critère de réduction de dose (âge ≥ 80 ans ou poids ≤ 60 kg ou créatinine > 1.5) ne modifie pas le bénéfice clinique des patients avec la dose de 5 mg/j, ... qui est sûre, efficace et appropriée.

► **Et l'anticoagulation en cas de syndrome des antiphospholipides ?**

Anticoagulation privilégiée = AVK

► **Faut-il modifier son dosage de NOAC en cas d'infection COVID ?**

Non, il n'existe pas de recommandations actuellement. Le dosage normal ou réduit est maintenu selon les interactions médicamenteuses, la fonction rénale et l'âge du patient.

► **Formulaires de demande de remboursement sur internet** - 

www.inami.be - programmes web - médicaments du chapitre IV- formulaires de demande

Exemple de formulaire de remboursement

À adresser au médecin conseil de la mutuelle. Ne pas oublier de marquer les items (indication, demande, conditionnement, identification)

ANNEXE A: Modèle du formulaire de demande

Formulaire de demande de remboursement de la spécialité pharmaceutique à base de dabigatran inscrite au § 6270000 du chapitre IV de l'A.R. du 1 février 2018.

I – Identification du bénéficiaire (nom, prénom, N°d'affiliation à l'O.A.):

_____ (nom)

_____ (prénom)

_____ (numéro d'affiliation)

II – Eléments à attester par le médecin traitant :

Je soussigné, docteur en médecine, certifie que le bénéficiaire mentionné ci-dessus souffre d'une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs autres 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
- Diabète
- Coronaropathie
- Hypertension artérielle

J'atteste aussi que

- je sais que pour le nombre d'emballages éligibles au remboursement, on tient compte d'une posologie maximale conformément aux dispositions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité pharmaceutique concernée ;
- j'ai pris connaissance des dispositions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité pharmaceutique concernée, et notamment du fait que :
 - une posologie maximale de 2 x 110 mg par jour est recommandée :
 - pour les bénéficiaires âgés de 80 ans ou plus,
 - pour les bénéficiaires traités de façon concomitante par du vérapamil
 - la spécialité pharmaceutique concernée ne peut pas être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min)

J'atteste aussi que je sais que remboursement simultané de la spécialité pharmaceutique concernée avec un autre anticoagulant oral de la catégorie B-303 ou B-235 n'est jamais autorisé.

Première demande:

Je déclare que le bénéficiaire mentionné ci-dessus se trouve, au moment de la demande, dans la situation visée au point a) ci-dessus du §6270000 du chapitre IV de l'AR du 01-02-2018.

Je m'engage à tenir à la disposition du médecin conseil les éléments de preuves relatives à la situation du bénéficiaire.

Version valable à partir de 01.05.2020

Je m'engage à respecter les dispositions mentionnés au point b) et f) ci-dessus du §6270000 du chapitre IV de l'AR du 01-02-2018.

Sur base de ces éléments, je confirme que le remboursement de la spécialité pharmaceutique concernée est nécessaire pour ce bénéficiaire.

Demande de prolongation:

Je déclare que le bénéficiaire mentionné ci-dessus se trouve toujours, au moment de la demande de prolongation, dans la situation visée au point a) ci-dessus du §6270000 du chapitre IV de l'AR du 01-02-2018.

Je m'engage à tenir à la disposition du médecin conseil les éléments de preuves relatives à la situation du bénéficiaire.

Je m'engage à respecter les dispositions mentionnés au point b) et f) ci-dessus du §6270000 du chapitre IV de l'AR du 01-02-2018.

Sur base de ces éléments, je confirme que la prolongation du remboursement de la spécialité pharmaceutique concernée est nécessaire pour ce bénéficiaire.

III - Identification du médecin mentionné ci-dessus au point II:

_____ (nom)

_____ (prénom)

1 - _____ - _____ - _____ (n° INAMI)

____/____/____ (date)

(cachet)

.....

(signature du médecin)

Version valable à partir de 01.05.2020

Conclusions

Take Away Messages

- L'incidence de FA augmente, en rapport avec l'espérance de vie qui augmente aussi
- Réduire le risque d'AVC = le but premier de l'anticoagulation pour les patients en FA
- Le score de CHA₂DS₂-VASc est le score qui oriente le plus la pratique clinique
- Minimiser le risque de saignements = le second but de l'anticoagulation. Utiliser les NOAC qui diminuent ce risque vs les AVK
- Les NOAC sont devenus les premiers choix de l'anticoagulation efficace et sûre !
 - L'utilisation est simple et les interactions limitées.
 - Eviter la prescription si Cl-Cr < 30 ml/min (surtout patients âgés, avec multiples comorbidités, sous diurétiques, ...)
 - Une surveillance stricte de la fonction rénale est capitale
 - Une éducation minimale au patient est nécessaire
 - L'idarucizumab, antidote du dabigatran, est disponible dès à présent
- Les risques de saignements sous NOAC se voient chez les patients les plus à risque d'AVC
- Il n'y a aucune raison actuelle de privilégier un NOAC pour un autre
- Evaluation du coût du traitement anticoagulant de la FA (consultation, biologie, AVC supplémentaires) ... probablement en faveur des NOAC
- En prévention thrombo-embolique, ... donner de l'aspirine équivaut à ne rien donner !
- La place de l'ablation est recommandée dans certaines indications (FA paroxystique et FA persistente symptomatique)
- Si vous avez le temps ... lire les Guidelines ESC 2020 sur le management de la FA
- Si vous n'avez pas le temps ... l'auteur est à votre disposition pour tout renseignement complémentaire

