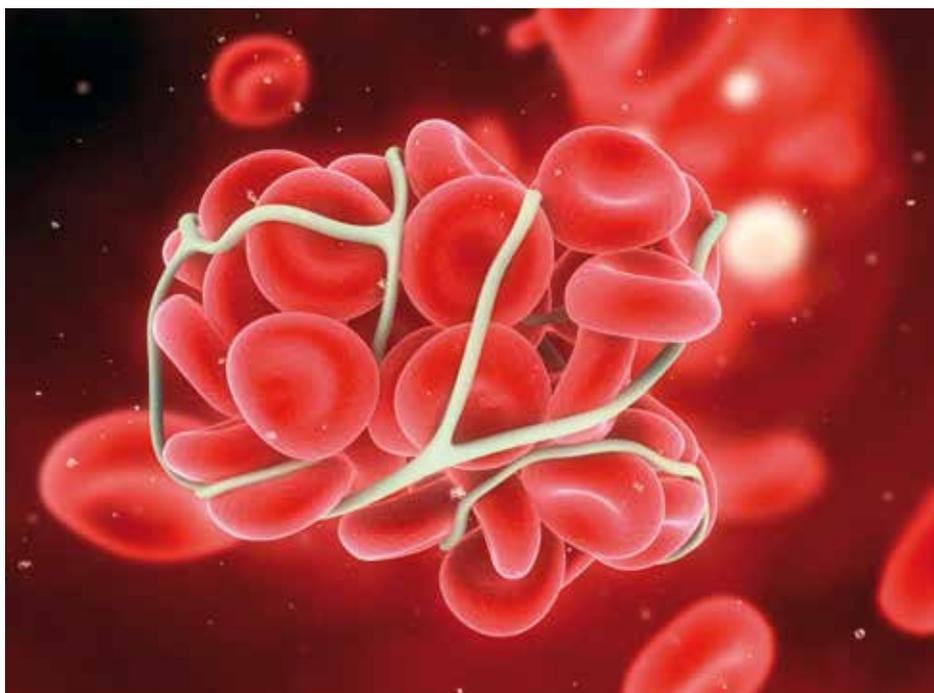


CARDIOLOGIE

Guide pratique 2017

« FA et anticoagulation »



Abréviations et acronymes

AHRE : Atrial High Rate Episodes

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 Auriculaire

FC : Fréquence Cardiaque

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

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

MAPA : Monitoring Ambulatoire de la Pression Artérielle

NOAC : Non-vitamin K antagonist Oral AntiCoagulant

OD : Oreillette Droite

OG : Oreillette Gauche

RS : Rythme Sinusal

SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

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?.....	15
5. Les HBPM (Héparines de Bas Poids Moléculaire).....	19
6. Les AVK (Antagonistes de la Vitamine K).....	21
7. Les NOAC (Non-vitamine K antagonist Oral AntiCoagulant).....	25
8. Traitements antiarythmiques dans la FA.....	39
9. Ablation de FA: indications et procédures.....	43
10. Innovations récentes.....	45
11. Questions?.....	47
12. Take Away Messages.....	51

Ce second guide pratique 2017 est réalisé « par et pour » les médecins généralistes présents au chevet des patients, en collaboration avec des cardiologues du Groupe Jolimont. 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 seconde version est améliorée vu les nombreuses publications sur le sujet, les remarques des confrères et des questions de la pratique quotidienne

En 2016, 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 2016). Le présent ouvrage s'en inspire largement (Eur Heart J 2016; 18 : 37-50), ainsi que sur le document du consensus sur la qualité de management (Europace 2016 ; 18 : 37-50), sur la méta-analyse des NOAC de CT Ruff (Lancet 2014; 383: 955-62) et sur l'article de revue (S.Schulman. Thromb Haemost 2014 ; 111 : 575-82).

Fibrillation auriculaire (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

Flutter auriculaire ou tachycardie atriale

Le **flutter auriculaire** 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 cavotricuspidé. 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); certaines publications incluent la **sténose aortique sévère**.

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 (xénogreffes, 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. Deux systèmes sont disponibles: CoreValve® (Medtronic®) ou Edwards-Sapient®. 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-Sapient®)
- **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) organise chaque année une campagne de dépistage lors de la semaine du rythme cardiaque au mois de mai. Un **site web** (www.monrythmecardiaque.be) est dédié à cette campagne

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 (4) 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.

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 dypiridamol (Persantine®)
- les inhibiteurs de la glycoprotéine GP IIb/IIIa: abxici-mab (Reopro®), eptifibatide (Integrilin®) ou tirofiban (Aggrastat®)

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 2016 sur le management de la FA (Plusieurs points seront discutés plus longuement par la suite)

1. Environ 20-30% des AVC sont dus à la FA. Un nombre de plus en plus important de patients sont asymptomatiques. Il faut donc recourir à tous les moyens pour un diagnostic de l'affection : interrogation de pacemakers ou de défibrillateurs, monitoring ECG prolongés (Holter de 72h ou plus longs) ... ou monitorings implantables de longue durée (ILR : Implantable Loop Recorders), tels les Reveal®, Confirm®, ou Biomonitor®.
2. Chez les patients obèses (BMI : Body Mass Index = Poids/taille² > 30), une perte de poids associée au management des autres facteurs de risque est indispensable pour diminuer le risque de FA. Il faut exclure (et traiter) un syndrome d'apnée du sommeil chez tous ces patients (**Recommandations IIaB**).

3. Une anticoagulation orale doit être considérée pour tout patient avec un score de CHA2DS2-VASc ≥ 1 chez les hommes et ≥ 2 chez les femmes (*Recommandations IIaB*). Les nouveaux anticoagulants (NOAC) ne sont pas recommandés en présence de prothèses valvulaires mécaniques ou de sténose mitrale modérée à sévère (**Recommandations IIIb-IIIc**)
4. Une anticoagulation doit être poursuivie indéfiniment après réussite d'ablation par cathéter ou par voie chirurgicale chez les patients à haut risque (**Recommandations IIaB**), et même après occlusion chirurgicale ou mécanique (voir plus loin) de l'auricule gauche ... chez ces patients à haut risque (**Recommandation IB**).
5. Une anticoagulation par héparine ou HBPM immédiatement après un AVC n'est pas recommandée chez les patients en FA. En cas d'AVC modéré à sévère sous anticoagulation, celle-ci peut être stoppée 3-12 jours selon l'avis multidisciplinaire.
6. Les NOAC sont à éviter (exclure) en cas de grossesse ou de désir de grossesse (**Recommandations IIIc**)
7. Une atteinte cognitive ou une démence vasculaire peut se développer même chez les patients en FA avec anticoagulation. Les chutes et la démence sont associées à une augmentation de mortalité chez ces patients. 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.
8. Après un syndrome coronaire aigu avec implantation de stent chez les patients anticoagulés pour FA, une triple thérapie est souhaitée de 1-6 mois pour éviter les événements coronaires et cérébraux.
9. Les antiarythmiques (dronédarone, flécaïnide, propafénone, sotalol) sont recommandés pour la prévention de récurrence de FA chez les patients avec une fonction ventriculaire gauche normale et sans hypertrophie ventriculaire pathologique (**Recommandations IA**) ; la dronédarone, non commercialisée en Belgique, peut être proposée chez des patients avec cardiopathie ischémique stable, sans dysfonction cardiaque. Enfin, l'amiodarone est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque pour prévenir les récurrences de FA pathologique (**Recommandations IB**)
10. L'ablation par radiofréquence (déconnexion des veines pulmonaires) est recommandée chez les patients en FA paroxystique symptomatique sous traitement antiarythmiques, afin d'améliorer les symptômes liés à la FA (**Recommandations IA**) ; pour les FA persistantes, les recommandations d'ablation sont moins évidentes, mais doivent être considérées selon le choix du patient et du Heart-Team (**Recommandations IIaC**)
11. Dans chaque hôpital ou association d'hôpitaux, une structure de type « Heart-Team 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.

En 2016, la 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 2016).

Malgré les progrès réalisés dans le management des patients souffrant de FA, celle-ci reste une cause majeure d'AVC, d'insuffisance cardiaque, de mort subite et de complications cardiovasculaires dans le monde. Plus restrictivement, en Belgique, de très nombreux patients ne sont pas traités, ... car non diagnostiqués ; un traitement optimal est possible pour tout belge assuré à une mutuelle, malgré un coût certain des nouveaux anticoagulants ou un suivi biologique et clinique minimal.

La FA est l'arythmie la plus fréquente, soit de 1-2% dans la population générale. La prévalence augmente avec l'âge (1% < 60 ans et > 5% après 75 ans). Il est capital d'objectiver cette arythmie, dépister les symptômes liés à la FA (EHRA class I-IV) et lutter contre le risque de complications, parfois dramatiques.

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, éthyliste, ...

- 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

Mortalité x2 indépendamment du risque de comorbidité cardiovasculaire. Une mort subite est possible en cas de FEVG basse ou de cardiomyopathie hypertrophique

Hospitalisation x2-3; la FA est l'arythmie la plus exposée à une hospitalisation

AVC (accident vasculaire cérébral) x4-5... entraînant décès et instabilité fonctionnelle + des troubles cognitifs majeurs (micro-embolies découverts au CT-Scan ou à l'IRM); 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 »**

Atteinte cognitive ou démence vasculaire. 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); la relation de cause/effet est à ce stade difficile à faire!

Insuffisance cardiaque x3.5. 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

Réduction de qualité de vie (QOL) vu les symptômes nombreux: fatigue, palpitation, dyspnée, diminution de tolérance à l'effort, ...

Mise à mal de notre sécurité sociale. évolution croissante, ... excepté si nous pouvons prévenir l'affection, mieux la diagnostiquer précocement et prévoir un traitement approprié et efficace pour éviter les complications. On estime (par exemple) que le coût de la FA est d'environ 1% des coûts de santé en Grande-Bretagne.

Chapitre 3

Bilan initial d'un patient avec FA

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

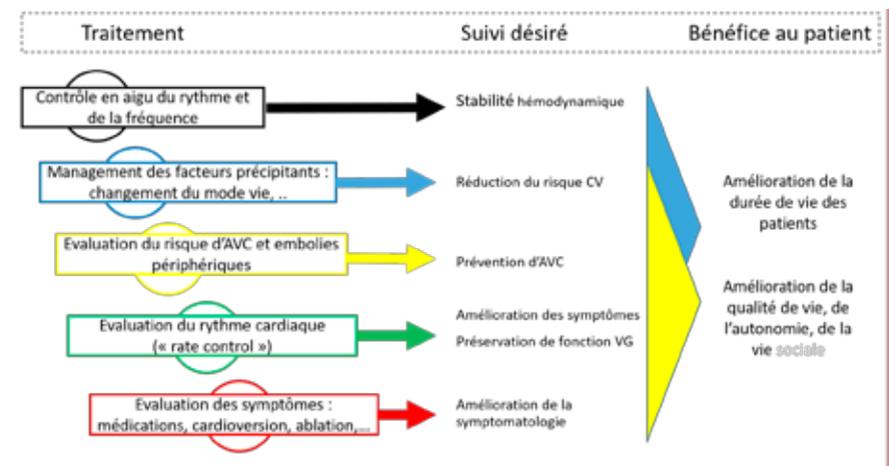
- FA suffisamment longue pour enregistrer un tracé ECG
- FA > 30 secondes au Holter ou autre enregistrement monitorin

Screening pour les patients asymptomatiques

- Les FA non diagnostiquées sont fréquentes surtout chez les patients âgés ou en insuffisance cardiaque. Les programmes de screening (à grande échelle) sont surtout utiles si > 65 ans.
- La FA paroxystique (même symptomatique) échappe souvent au diagnostic ... d'où l'intérêt futur de screening avec des ECG continus, smartphones, smart watches, ... ou autre nouvelle technologie
- Les AHRE (Atrial High Rate Episodes) ou accès d'extrasystoles auriculaires à rythme rapide, détectées par les pacemakers ou les défibrillateurs, sont associés à un risque majoré d'AVC et de décès, et de développement de FA (x6). Plusieurs études sont en cours pour déterminer la nécessité d'anticoagulation de ces patients.
- L'AVC cryptogénique (AVC sans cause objectivée) doit être bilanté de manière agressive (monitoring ECG prolongés (Holter de 72h ou plus longs) ... ou monitorings implantables de longue durée (2-3 ans) (ILR), 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.

Tableau de management



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

Avant de traiter ... réfléchir

- ▶ Est-ce bien une FA? confirmation à l'ECG ou au monitoring Holter
 - Durée probable de la FA??
 - Selon les guidelines, une durée de FA > 48h présente un risque évident de formation de thrombus dans l'OG et donc d'AVC embolique
 - D'autres études montrent un risque d'AVC **dès** 5 min - 24h
 - Signes de décompensation cardiaque... le traitement médical est alors différent
 - Si AVC/AIT, diagnostic rapide (CT-Scan) et discuter revascularisation par lyse
- ▶ Discuter une anticoagulation au long-terme: scores « **CHADS₂** » ou plutôt « **CHA₂DS₂-VASC** » et de « **HAS-BLED** » ... afin de voir le rapport risques/bénéfices du traitement
- ▶ Stratégie du contrôle du rythme (« rhythm control ») ou de la fréquence (« rate control »)
- ▶ Traitement de la maladie sous-jacente + traitement « upstream » (IEC-sartans, statines, ...)

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

- ▶ 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,

Chapitre 4

Anticoaguler : pourquoi, pour qui, quand et comment ?

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 plaquettaire 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), ...

Anticoagulants : pour qui ?

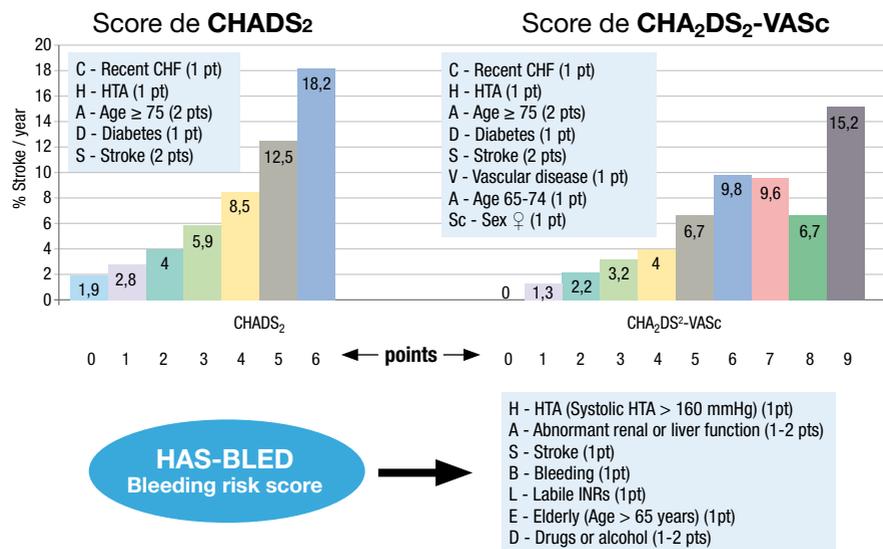
Voir les scores de risque thrombo-embolique « **CHADS₂** » ou « **CHA₂DS₂-VASC** » et de risque de saignement/hémorragies « **HAS-BLED** »

Qui anticoaguler? ... TOUS les patients à RISQUE thrombo-embolique important

(soit > 2%/an) ... plus le score est élevé, et plus le risque est élevé!!

- Si score de CHADS₂ > 1 ou CHA₂DS₂-VASC > 2 ... d'office anticoagulation!!
- Si score de CHADS₂ = 1 ou CHA₂DS₂-VASC = 2 ... discuter anticoagulation!!
- Pas d'aspirine (aucun bénéfice)
- Peser le « pour/contre » si score HAS-BLED ≥ 3 considéré comme à haut-risque

SCORE DE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE ET DE SAIGNEMENTS



Quand débiter ou arrêter une anticoagulation ?

Débiter 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 ... débiter une anticoagulation ...**
 - « **Règle 1-3-6-12** » càd redébiter 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, oui si PT et aPTT normaux
 - 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)

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 Marcoumar ± 120h Warfarine 36-12h	40-80 minutes	4-7h (dose dépendante)	9-17h (moyenne 12h)
Avantages	connu > 1990 « gold standard »	courte demi-vie, efficacité (TCA)	facilité d'utilisation	efficacité, pas de monitoring (INR)
Désavantages	monitoring INR, interactions	uniquement en hospitalisation	nécessite une infirmière 1-2x/jour	antidote en cours de mise au point
Principales indications retenues	toutes les FA EP, TVP, valve mécanique, caillots dans VG	FA + STEMI, Bridge to AVK	bridge to AVK, avant choc électrique externe	toutes les FA (sauf si IRC), TVP et embolie pulmonaire (EP)
Exclure si	cirrhose hépatique grossesse (T1)	traitement long thrombopénie HIT	(réduire doses si insuffisance rénale)	Cl-Cr < 15 ml/min, valve mécanique
Si hémorragie cérébrale	vitamine K Trop tard	protamine Trop tard	facteur Xa Trop tard	antidote Praxbind® possible pour le Pradaxa

Controverses ou remarques spéciales sur les anticoagulants ?

1. En cas de **score de CHA₂DS₂-VASC = 0**, 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.

Nous proposons, cependant, une anticoagulation (par HBPM) chez des jeunes patients avec FA persistante après choc électrique externe au moins pendant un mois.

2. Il existe des **causes de FA dite réversible** (cfr page 8) pour lesquels une anticoagulation au long-cour n'est pas souhaitable après correction de la cause : éthyliste après abstinence, après intervention de chirurgie cardiaque, à distance d'une embolie pulmonaire ou après traitement d'une hyperthyroïdie, dans les suites d'un infarctus ou cardiopathie aigue réversible, ...

3. Et chez les patients très âgés ?

Beaucoup de médecins hésitent à donner un traitement chronique pour les patients âgés de plus de 75-80 ans. Les raisons sont multiples ... les patients âgés sont en mauvaise santé, avec beaucoup de comorbidités, une autonomie fonctionnelle limitée et une espérance de vie réduite. **Il est pourtant démontré que le bénéfice des AVK est d'autant plus important que le patient est âgé**, car le risque relatif d'AVC est multiplié par 1,4 par décade. 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.

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. Il est évidemment indispensable de diagnostiquer et de traiter les causes réversibles de chute. 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.

Par rapport aux AVK, les NOAC n'augmentent pas le risque hémorragique (surtout les hémorragies graves) des patients en FA, et notamment celui des patients âgés > 75 ans ; ils sont donc un traitement de premier choix, excepté dans les cas d'insuffisance rénale ou avec le dabigatran (Pradaxa®) 150 mgx2 par jour à éviter (Meta-analyse de CT Ruff. Lancet 2014; 383: 955-62). De plus il faut évaluer avec précaution le risque de surdosage des NOAC (fonction rénale !).

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'énnoxaparine

(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, ...



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. 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, certaines valvulopathies mitrales ou prothèses valvulaires.
- **Infarctus du myocarde compliqué** + thrombus mural, FEVG basse, dyskinésie emboligène
- **TVP et/ou EP** ainsi que prévention de leurs récurrences, 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, complaisance ?
- **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 1/2 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 1/2 vie plus longue que le Sintrom®, comme le Marcoumar®
- compléter en vitamine K?

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

- Mauvaise complaisance
- 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)

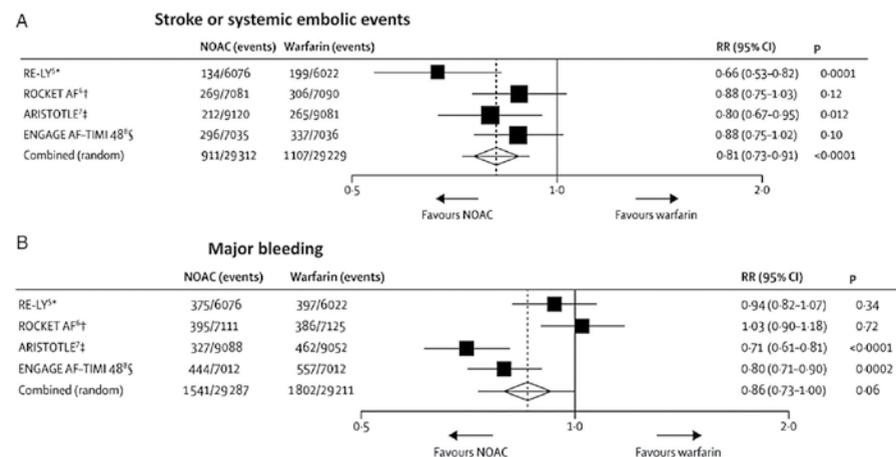
La dénomination anglophone NOAC « **New Oral AntiCoagulant** » est devenue « **Non-VKA** (Vitamin-K antagonist) **Oral AntiCoagulant** ». Celle-ci provient d'un consensus entre différents experts.

Les NOAC sont une nouvelle classe thérapeutique de l'anticoagulation dans la FA. Considéré comme alternative aux AVK, ils deviennent peu à peu « la référence » ou « Gold Standard ». Il existe actuellement de nombreuses publications prouvant que les NOAC sont un premier choix par rapport aux AVK dans le management de la FA, ... tant au niveau efficacité que safety (CT Ruff. Lancet 2014; 383: 955-62). Il existe donc aujourd'hui 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 !

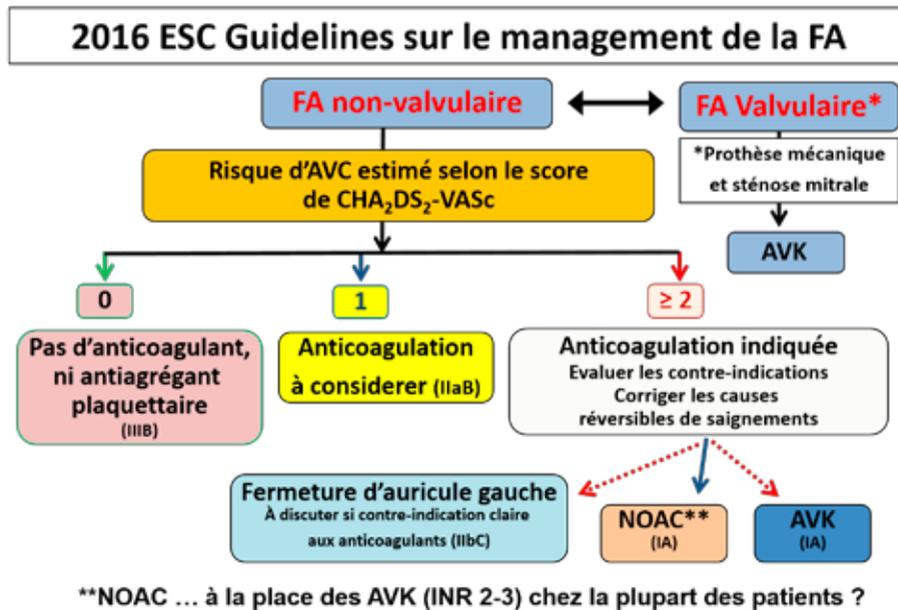
Tous les NOAC sont efficaces et des alternatives sûres à l'utilisation des AVK pour réduire le risque d'AVC et d'embolies périphériques dans la FA. On note également :

- Moins d'hémorragies majeures, surtout intracrâniennes
- Tendence 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)
- Inconvenient (pas de monitoring) si mauvaise observance, comorbidités, ...

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.



Indications internationales (ESC- AHA - HRS)



Adapted from Kirchhof et al. Eur Heart J 2016; e-published August 2016, doi:10.1093/eurheartj/ehw210.

Contre-indications des NOAC

- FA dite « valvulaire », c-à-d FA en l'absence de *sténose mitrale rhumatismale* modérée à sévère ou de *valve prothétique mécanique*. Certains auteurs proposent une autre anticoagulation que les NOAC endéans les premiers mois après mise en place de bioprothèse valvulaire (3 mois) ou de plastie mitrale (3-6 mois)
- Saignement actif, hémorragie évolutive, ou anticoagulation associée à une affection jugée à risque de saignement majeur
- Association NOAC et autres anticoagulants (voir page 31 : Switching) ou avec les antiagrégants plaquettaire : Efént® ou Brilique®
- Insuffisance hépatique sévère associée à une coagulopathie ou un risque de saignement cliniquement significatif
- Insuffisance rénale avec **clearance de la créatinine** ≤ 30 ml/min (discordance entre guidelines ESC et firmes), ... ou patient sous dialyse
- Traitement concomitant avec kétoconazole ou itraconazole, cyclosporine, dronédarone, érythromycine, ... ou autre médication (voir page 30)
- Non connu : mauvaise observance, poids corporel excessif (prudence si petit poids) ?
- Enfants, femmes enceintes et allaitantes

Conditions de remboursement en Belgique

= score de CHADS₂ ≥ 1 (demande au médecin conseil pour 1 an puis renouvellement possible)

Attestation remplie par le médecin prescripteur ... le patient remplit les conditions de remboursement à savoir :

- Le patient souffre de FA nonvalvulaire et au moins un item suivant :
 - Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique
 - Insuffisance cardiaque avec FEVG < 40%
 - Insuffisance cardiaque symptomatique avec NYHA ≥ 2
 - Age ≥ 75 ans
 - Age ≥ 65 ans + 1 facteur de risque : diabète, coronaropathie ou HTA
- Le bénéficiaire ne souffre pas d'insuffisance rénale sévère**

Comment débiter 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)
- 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

Caractéristiques des 4 molécules disponibles (dont 3 sur le marché en Belgique) ...



	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	ouvert	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
Élimination 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	obligatoire	pas d'effet	+6-22%
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

A noter que les études cliniques ne permettaient pas d'inclure des patients avec insuffisance rénale sévère (Cl-Cr 25-30 ml/min) ; l'ESC ne recommande pas l'utilisation des NOAC avec une Cl-Cr < 30 ml/min (... au contraire du labelling de certaines firmes).

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 chimiothérapique. Un des plus puissants substrats = cyclosporine A
 - Substrats et inhibiteurs : anticancéreux, antibiotiques (macrolides, rifampicine), cardiaques (digitale, bêta-bloquants, vérapamil), antiviraux (anti-HIV), opioïdes (méthadone, loperamide), 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 certains médicaments sur le taux plasmatique des NOAC (et les recommandations EHRA 2013 / « **rouge** » : **contre-indiqués**, « orange » diminution de dose, et « jaune » pas de réduction de doses, sauf plusieurs facteurs jaunes présents), via une compétition avec la Gp-P ou inhibition/induction de la CYP3A4 :

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Atorvastatine	+18%	Pas d'effet	Pas d'effet	???
Vérapamil	+12-180%	Attention IRC	???	+53%
Diltiazem	Pas d'effet	Attention IRC	+40%	???
Quinidine	+50%	+50%	???	+80%
Digoxine	Pas d'effet	Pas d'effet	???	Pas d'effet
Amiodarone	+12-60%	Attention si IR	???	Pas d'effet
Antifongiques (kétoconazole)	+140-150%	+160%	+100%	???
Cyclosporine	? mais risque	+42%	???	Réduire dose à 30 mg/j
Macrolides (érythromycine, ...)	+15-20%	+30-54%	???	Réduire dose à 30 mg/j
Anti-HIV (pex. ritonavir)	???	+153%	↑↑↑	???
Rifampicine, phénytoïne, ...	-66%	Jusqu'à -50%	-54%	-35%
Antiacides	-12-30%	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
... Autres facteurs				
Age > 80 ans (75 ans)	X	X	X	X
Poids ≤ 60 kg	X	X	X	X
Insuffisance rénale	Voir plus loin			
Autres risque de saignements	Interactions : AINS / antiplaquettaires, saignement digestif actif, chirurgie récente, thrombopénie, HAS-BLED ≥ 3			

(NB : « ??? » = pas de données disponibles)

UTILISATION DES NOAC ... QUESTIONS ???

Quel NOAC choisir ?

Il existe donc des différences d'absorption, métabolisme et élimination entre les 4 NOAC disponibles. Tous sont efficaces avec les effets secondaires attendus (saignements). Selon les études cliniques (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF), certains résultats seraient plus favorables à l'une ou l'autre molécule ... **à prendre avec réserve et attention !!**

- 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) ... éviter si possible TOUS les NOAC!!!**
- Si plaintes digestives : éviter le rivaroxaban (saignements) ou le dabigatran (dyspepsie)
- Si risque de saignements important : préférer dabigatran 110 mg x2 ou apixaban 5mg x2
- Si choix d'un petit dosage : préférer dabigatran 110 mg x2 (voir page 32)
- Si patient âgé > 75 ans : tous les NOAC ont un profil favorable (préférer dabigatran 110 mg x2)

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

Plusieurs erreurs sont possibles; il existe un consensus de proposition de gestion des problèmes, mais pas de recommandations formelles (EHRA 2013):

- **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 idée de l'intensité de l'anticoagulation en urgence.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Pic du Taux plasmatique	2h après ingestion	2-4h après ingestion	1-4h après ingestion	1-2h après ingestion
Vallée du taux plasmatique	12-24 après ingestion	16-24h après ingestion	12-24 après ingestion	12-24 après ingestion
(TP) Temps de Prothrombine	Pas d'usage	↑ (indique risque de saignement)	Pas d'usage	↑ (risque???)
INR	Pas d'usage	(↑) Pas d'usage	(↑) Pas d'usage	(↑) Pas d'usage
aPTT (TCA: temps de céphaline activée)	↑ (risque de saignement si > 2x taux de vallée)	Pas d'usage	Pas d'usage	↑ (risque???)
TT (temps de thrombine)	Si normal, [dabigatran] très faible	Pas d'usage	Pas d'usage	Pas d'usage

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

- Si prise de dabigatran : faire TCA (↑), TT (si normal, concentration de dabigatran très faible) ou dTT (TT modifié Hemoclot*) (↑) indique un risque de saignement majoré
- Si prise de rivaroxaban : faire TP (↑)

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 aveugle 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, hypoplaquettose, 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)	Antidote du Pradaxa en usage actuel
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 ?

- Bridge 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	
	Risque faible	Risque élevé	Risque faible	Risque élevé
	Pas de risque important de saignement ou hémostase locale adéquate possible.			
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 évènement 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 probablement sur le marché belge en 2016)

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. JAMAIS de Bridge avec les HBPM
3. Reprendre le NOAC à distance de l'intervention

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

L'association de FA et maladie coronaire n'est pas exceptionnelle. 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) !

- Absence d'études cliniques randomisées sur la question (mais avis d'experts)
- **Eviter l'association NOAC et** Efient® ou Brilique® ... car pas de données publiées !
- **Retenir en bref** (il existe des tableaux très complexes ... cfr Guidelines ESC 2016):

1. Après syndrome coronaire aigu (infarctus)

- Triple thérapie (NOAC + aspirine 100 mg/j + clopidogrel 75 mg/j) 1-6 mois
- Puis ... double thérapie (NAOC + aspirine/clopidogrel)
- Monothérapie par NOAC après un an

2. Après PCI élective avec stent

- Triple thérapie (NOAC + aspirine 100 mg/j + clopidogrel 75 mg/j) 1 mois
- Puis ... double thérapie (NAOC + aspirine/clopidogrel)
- Monothérapie par NOAC après 6 mois ou un an

La coronarographie est une intervention de type « low risk » ... donc stop le NOAC à 24h avant procédure !

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

Aucun antidote n'est actuellement disponible. Mise sur le marché de l'idarucizumab 5g IV (efficace uniquement si prise de dabigatran) probablement en 2016.

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!

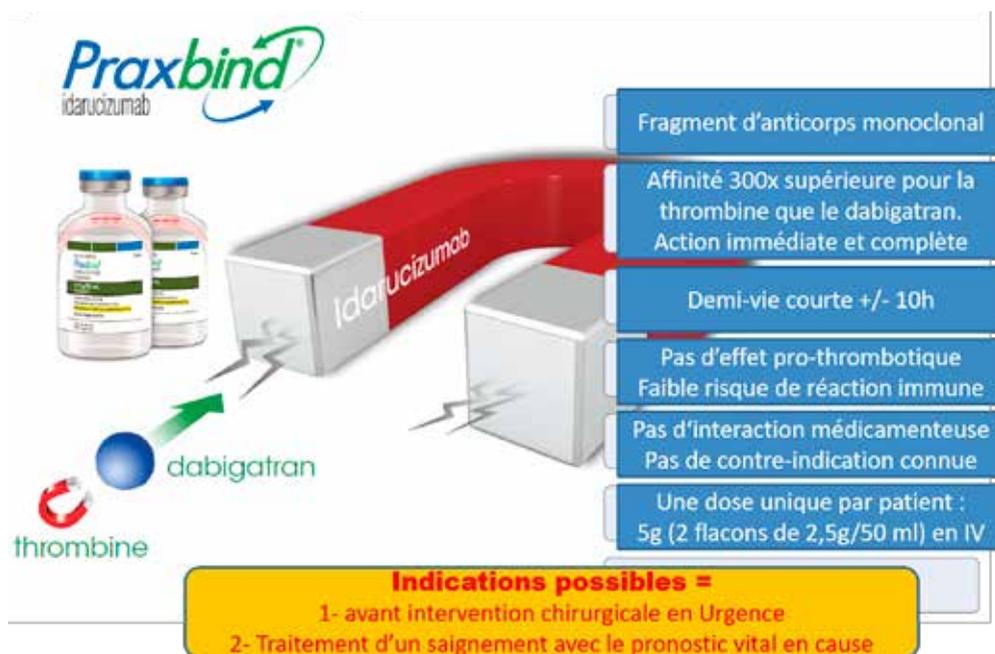
Et en prévention secondaire? Prescrire un NOAC vs AVK chez les patients ayant déjà souffert d'un AVC ou d'un AIT pour diminuer ce risque (avec moins d'hémorragies intracrâniennes); préférence du dabigatran 150 mg x2 si NOAC prescrit.

Remarques: l'idarucizumab (Praxbind®) est actuellement le seul **antidote** sur le marché ... mais il n'antagonise que le Pradaxa®

- Autres antidotes anti-Xa à l'étude
- En cas d'AVC hémorragique ... il est de toute façon trop tard pour intervenir au niveau chirurgical; cfr action de la vitamine K si sous AVK
- Dans les études cliniques, l'efficacité des NOAC est \geq aux AVK même sans antidote !

Praxbind®, l'agent neutralisant spécifique du Pradaxa® sur le marché belge

L'idarucizumab (Praxbind®) est actuellement le seul **antidote disponible** en Belgique.



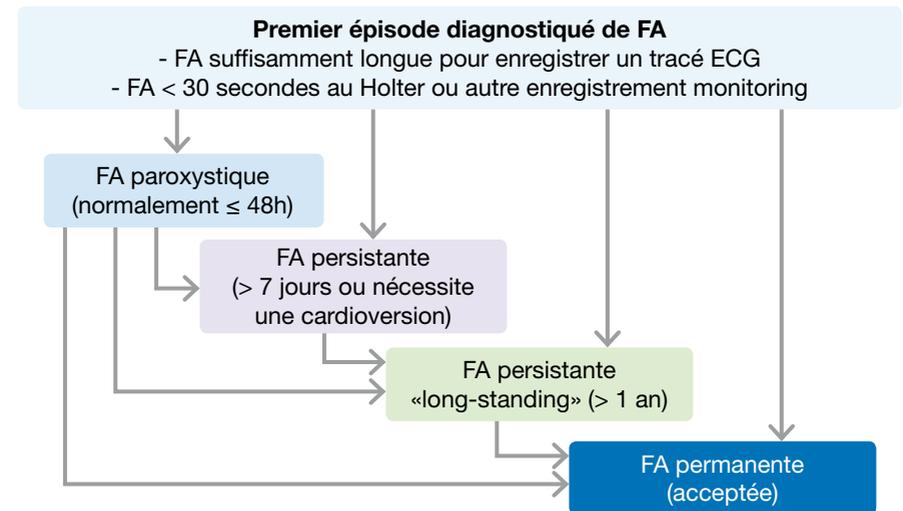
TAKE-HOME MESSAGES POUR UNE BONNE PRESCRIPTION DES NOAC

- 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 connu (âge, insuffisance rénale, antiplaquet-taires, 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 concomitantes, 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, ...

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"> • Bétabloquants, 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 pas (peu) d'HTA dysfonction VG ou relative efficacité de l'amiodarone FA paroxystique récidivante

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 dronédarone (Multaq®) ne peut être obtenue en Belgique, vu ses effets secondaires (risque d'insuffisance hépatique, majoration de décès si dysfonction cardiaque ou FA permanente, ...).

	Flécaïnide	Propafénone	Sotalol	Amiodarone
	Tambocor® Apocard®	Rythmonorm®	Sotalex®	Cordarone®
Classe	IC	IC	III	III
Dosage	<ul style="list-style-type: none"> Tambocor 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 cardiopathie : flécaïnide, propafénone ou sotalol
2. Cardiopathie ischémique : sotalol ou amiodarone
3. Insuffisance cardiaque : amiodarone

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

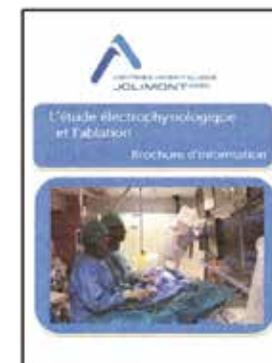
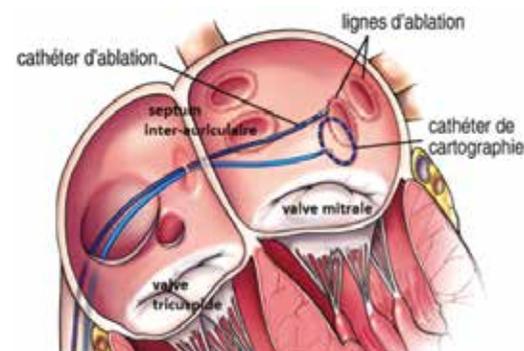
Ablation de FA: indications et procédures

Deux types d'ablations

La radiofréquence détruit un circuit par cautérisation (hautes fréquences)

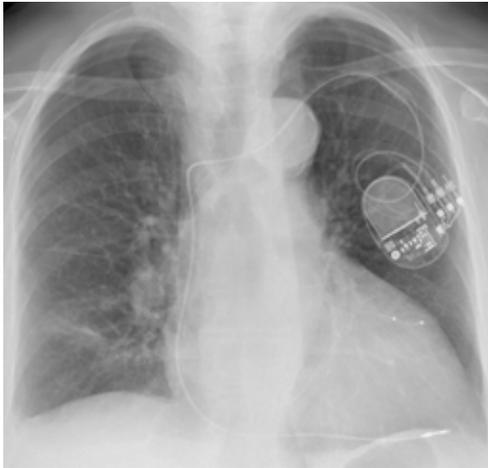
La cryoablation le détruit par grand froid (congélation à -80°C)

- 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.

- **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 (avec/sans resynchronisation) CRT-P.



Radiographie du thorax de face montrant un pacemaker avec resynchronisation (CRT-P)

Recommandations ESC 2016 pour l'ablation de la fibrillation auriculaire

1. L'ablation par cathéter d'une FA paroxystique symptomatique est recommandée pour améliorer les symptômes de patients avec des accès récidivants de FA sous antiarythmiques et qui préfèrent la stratégie du contrôle du rythme, ... quand l'ablation est réalisée par un électrophysiologiste expérimenté à cette procédure et réalisé dans un centre expérimenté (Recommandations IA)
2. L'ablation par cathéter d'une FA doit être considéré comme un premier choix pour prévenir les récides de FA et améliorer les symptômes de patients sélectionnés avec FA paroxystique comme alternative aux antiarythmiques, considérant le choix du patient et la balance risque/bénéfice (Recommandations IIaB)
3. Une ablation peut être considérée chez des patients symptomatiques avec FA et insuffisance cardiaque avec FEVG réduite afin d'améliorer les symptômes et la FEVG si une tachycardiomyopathie est suspectée (Recommandations IIaC)
4. Une ablation par cathéter peut être considérée chez des patients symptomatiques avec FA persistente réfractaire aux antiarythmiques afin d'améliorer les symptômes, considérant le choix du patient, la balance risque/bénéfice, et supportée par le AF Heart Team (Recommandations IIaC)

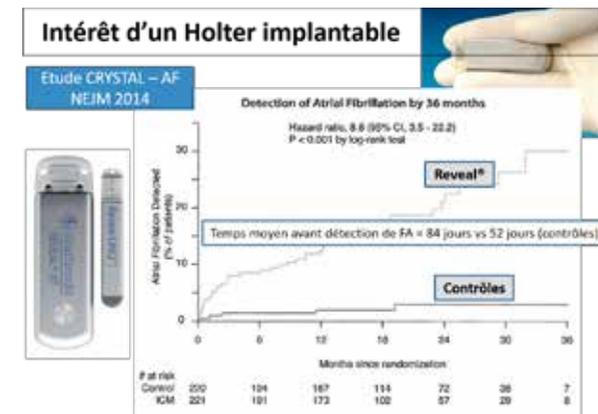
1. Le Holter implantable (ou ILR : Implantable Loop Recorder)

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 !

Chapitre 11

Questions ?

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 non valvulaire (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.

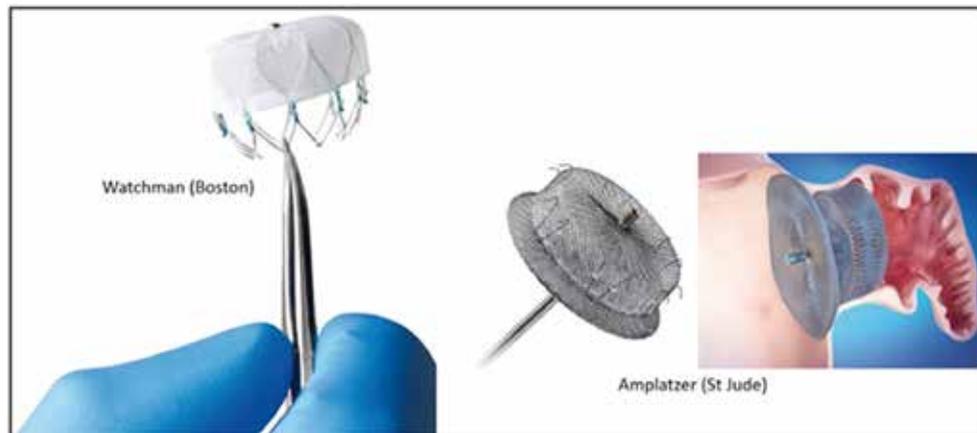
Ce traitement innovant consiste en la mise en place d'un petit dispositif obstruant/obturant l'orifice de l'auricule gauche, en cas de contre-indication d'utilisation des anticoagulants.

- L'occlusion de l'auricule est une technique de plus en plus maîtrisée, mais doit se faire dans un centre expérimenté. Les dispositifs implantables se multiplient et le taux de complication lié à la procédure (ponction transseptale et placement du dispositif) diminue régulièrement.
- Les résultats en comparaison des AVK sont très positifs. Plus les patients sont amenés à avoir un temps d'exposition aux anticoagulants prolongé, plus le bénéfice de l'implantation est important.
- Notons que cette technique ouvre également des opportunités de traitement chez des patients jusqu'à présent non traités. Il s'agit des patients ayant à la fois une indication aux anticoagulants et une contre-indication en raison d'un risque hémorragique trop important.

Indications

- Récidives d'AVC embolique sous anticoagulants
- Contre-indications à la prise d'anticoagulants (hémorragies, score de HAS-BLED élevé)
- Effets secondaires intolérables ou refus de prise d'anticoagulants (?)
- Compliance thérapeutique (??)

Le dispositif est remboursé en Belgique dans les centres de chirurgie cardiaque à partir de 2017. Une expérience du centre et des opérateurs (interventionnel et échographiste) est évidemment indispensable pour le succès de l'intervention.



- ▶ **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?)

- ▶ **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.

► **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 \leq 25-30 ml/min ... donc pas de réponse claire et définitive. Il y a discordance entre les Guidelines ESC 2016 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 \geq 80 ans ou poids \leq 60 kg ou créatinine > 1.5) est ne modifie pas le bénéfice clinique des patients avec la dose de 5 mg/j, ... qui est sûre, efficace et appropriée.

► **Prix des NOAC actuellement (1-10-2016)**

	Nombre de gélules	dose	Prix public	Ticket modérateur pour un assuré normal (préférentiel)	Prix par jour pour un assuré normal (assuré préférentiel)
Pradaxa	60	110mg	86.26 €	11.80 € (7.80 €)	0.39 € (0.26 €)
	180	110mg	240.83 €	14.70 € (9.70 €)	0.16 € (0.11 €)
	60	150mg	86.26 €	11.80 € (7.80 €)	0.39 € (0.26 €)
	180	150mg	240.83 €	14.70 € (9.70 €)	0.16 € (0.11 €)
Xarelto	28	15mg	94.80 €	11.80 € (7.80 €)	0.42 € (0.28 €)
	98	15mg	249.47 €	14.70 € (9.70 €)	0.15 € (0.10 €)
	28	20mg	94.80 €	11.80 € (7.80 €)	0.42 € (0.28 €)
	98	20mg	249.47 €	14.70 € (9.70 €)	0.15 € (0.10 €)
	28	30mg	77.69 €	11.80 € (7.80 €)	0.42 € (0.28 €)
	98	30mg	249.47 €	14.70 € (9.70 €)	0.15 € (0.10 €)
Lixiana	28	30mg	77.69 €	11.80 € (7.80 €)	0.42 € (0.28 €)
	98	30mg	249.47 €	14.70 € (9.70 €)	0.15 € (0.10 €)
	28	60mg	77.69 €	11.80 € (7.80 €)	0.42 € (0.28 €)
	98	60mg	249.47 €	14.70 € (9.70 €)	0.15 € (0.10 €)
	60	2,5mg	86.26 €	11.80 € (7.80 €)	0.39 € (0.26 €)
	168	2,5mg	225.38 €	14.70 € (9.70 €)	0.17 € (0.12 €)
Eliquis	56	5mg	81.11 €	11.80 € (7.80 €)	0.42 € (0.28 €)
	168	5mg	225.38 €	14.70 € (9.70 €)	0.17 € (0.12 €)

► **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 de formulaire de demande

Formulaire de demande pour le remboursement de la spécialité PRADAXA 150 mg (§ 6270100 du chapitre IV de l'A.R. du 21 décembre 2001)

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

_____ (nom)

_____ (prénom)

_____ (numéro d'affiliation)

II – Éléments qui doivent être attestés par le médecin traitant:

Je soussigné, docteur en médecine, déclare que le patient indiqué ci-dessus remplit les conditions de remboursement pour la spécialité PRADAXA 150 mg, telles qu'elles sont reprises sous le point a) du § 6270100 du chapitre IV de l' A.R. du 21 décembre 2001, à savoir qu'il 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
- Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

Le bénéficiaire ne se trouve dans aucune des situations suivantes :

- Agé de plus de 80 ans
- Traité par vérapamil
- Insuffisance rénale sévère

Première demande

Je m'engage à garder à la disposition du médecin conseil les éléments de preuves montrant que le patient se trouve dans la situation attestée. Sur base de ces éléments, j'atteste que ce patient nécessite de recevoir le remboursement de la spécialité PRADAXA 150 mg.

J'atteste à ce propos que je sais que le nombre de conditionnements remboursables devra tenir compte d'une posologie de 2 x 150 mg par jour, conformément aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de PRADAXA, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale.

Demande de prolongation

Je m'engage à tenir à la disposition du médecin conseil les éléments de preuve qui démontrent que le patient se trouve dans la situation attestée.

Sur base de ces éléments je demande le remboursement de la spécialité PRADAXA 150 mg.

J'atteste à ce propos que je sais que le nombre de conditionnements remboursables devra tenir compte d'une posologie de 2 x 150 mg par jour, conformément aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de PRADAXA, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale.

III – Identification du médecin (nom, prénom, adresse, N° INAMI):

_____ (nom)

_____ (prénom)

[1] - _____ - _____ - _____ (n° INAMI)

____ / ____ / _____ (date)



(cachet)

..... (signature du médecin)

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 ; dans la vie réelle ... cependant, bénéfique pour le Pradaxa et l'Eligis !
- 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 2016 sur le management de la FA
- Si vous n'avez pas le temps ... les auteurs sont à votre disposition pour tout renseignement complémentaire

NOTES

Il reste des indications spécifiques des AVK

- Insuffisance rénale sévère (Cl-Cr < 30 ml/min) ou instable
- Patient en dialyse
- Prothèses valvulaires mécaniques, sténose mitrale rhumatismale ou sténose aortique serrée
- Interactions médicamenteuses interdisant la prise de NOAC
- Choix personnel du patient stable sous AVK ... depuis des années
- Intolérance ou effets secondaires sous NOAC (troubles digestifs)
- Association avec les nouveaux agents antiplaquettaires (prasugrel, ticagrelor)

Il reste des indications spécifiques des HBPM

- Cancer et maladie thromboembolique veineuse
- Prophylaxie chez patient médical et chirurgical (≠ orthopédie lourde)
- Grossesse, allaitement
- Phase initiation dans EP grave (submassive)?
- Syndrome coronarien aigu
- Bridging dans prothèses valvulaires mécaniques
- Phase initiation dans TVP/EP avant dabigatran ou edoxaban



NOTES

A series of horizontal dotted lines for taking notes.

Cette seconde version de notre « Guide Pratique » est améliorée, afin de traiter au mieux vos patients souffrant de FA. En 2016, nous avons discuté du management de la FA lors de soirées d'une dizaine de dodécagroupes de médecins généralistes et lors de présentations aux confrères hospitaliers. Nous y avons inclus vos remarques et les nouvelles recommandations ESC 2016.

Nous espérons que cet ouvrage va intéresser tous les médecins généralistes, et aussi l'ensemble des praticiens concernés par la pathologie « FA », ... les urgentistes et les réanimateurs, les étudiants en médecine et les stagiaires en formation.

Nous reprenons douze chapitres pour un management optimal

- Définitions classiques et abréviations/acronymes
- FA : épidémiologie et physiopathologie
- Bilan initial d'un patient avec FA
- Anticoaguler : pourquoi, pour qui, quand et comment ?
- Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)
- Les antivitamines K (AVK)
- Les « Non-vitamine K antagoniste Oral AntiCoagulant » (NOAC)
- Traitements antiarythmiques dans la FA
- L'ablation ou déconnexion des veines pulmonaires
- Innovations récentes
- Questions ?
- Take Away Messages

Une équipe de cardiologues du Groupe Jolimont et de médecins généralistes de la Région du Centre ont activement participé à la rédaction, la correction et à la relecture de ce guide. Merci aux docteurs

Damien Badot, Michaël Bernier, Antoine de Meester, Philippe Forgeron, André Hermans, Christian Leistedt, Caroline Lepièce, Damien Manderlier et Elodie Varlet.

Remerciements à

