

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge de la fibrillation auriculaire, suivies par la Fiche de transparence de juin 2008. Dans un avenir proche, l'ensemble des mises à jour sera intégré dans la Fiche de transparence.

Prise en charge de la fibrillation auriculaire: mise à jour 2010

Date de recherche jusqu'au 1^{er} septembre 2010

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire?

Il ressort d'une étude randomisée qu'un contrôle très strict de la fréquence ventriculaire (visant à maintenir la fréquence cardiaque de repos à moins de 80 battements/minute) n'est pas plus efficace qu'un contrôle de la fréquence moins strict (fréquence cardiaque de repos < 110 battements/minute) dans la prévention d'accidents cardio-vasculaires majeurs (mortalité, embolies, hémorragies et arythmie)^a. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à l'étude concluent que le contrôle de la fréquence doit être adapté en fonction des symptômes et du bien-être général du patient².

- a. RCT menée chez 614 patients présentant une fibrillation auriculaire permanente et ayant été traités avec des anticoagulants oraux ou des antiagrégants. Un contrôle strict de la fréquence ventriculaire (*rate control*) a été comparé à un contrôle moins strict. Le contrôle strict avait comme objectif de maintenir la fréquence cardiaque de repos à moins de 80 battements par minute et à moins de 110 en cas d'effort modéré; le contrôle moins strict visait une fréquence cardiaque de repos < 110 battements/minute. Les bêta-bloquants, éventuellement associés à d'autres médicaments, étaient les plus fréquemment utilisés. L'étude a duré 3 ans. Le critère d'évaluation primaire était composé de: mortalité cardio-vasculaire, hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque, AVC, embolie systémique, hémorragie et arythmie potentiellement fatale. Le critère d'évaluation survenait chez 14,9% des patients dans le groupe traité de manière intensive, et chez 12,9% dans le groupe traité moins strictement, une différence non significative¹.

Une RCT récente confirme le message de la Fiche de transparence: l'ablation par cathéter est plus efficace que la cardioversion médicamenteuse pour obtenir et maintenir le rythme sinusal chez les patients réfractaires aux antiarythmiques administrés antérieurement. Les patients étudiés étaient jeunes (56 ans en moyenne) et le suivi ne durait que de 9 mois^a. Des études avec des critères d'évaluation forts tels que la morbidité et la mortalité sont en cours. En attendant les résultats de celles-ci, la place de l'ablation n'est pas claire.

- a. RCT portant sur 167 patients présentant une fibrillation auriculaire paroxystique et n'ayant pas réagi à au moins 1 traitement par des antiarythmiques; âge moyen de 56 ans. L'ablation par cathéter a été comparée à un antiarythmique que le patient n'avait pas encore reçu auparavant. Après 9 mois, aucun échec thérapeutique n'était apparu chez 66% des patients traités par l'ablation, contre 16% des cas dans le groupe traité par des médicaments (OR= 0,30; IC à 95% 0,19-0,47). L'intervention chirurgicale s'avérait également supérieure en ce qui concerne l'arythmie atriale symptomatique et la qualité de vie. Des effets indésirables graves étaient plus fréquemment observés dans le groupe recevant le traitement médicamenteux (5 contre 9%, pas de test statistique)^{3,4}.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prévention des complications thrombo-emboliques?

Il ressort d'une méta-analyse de données individuelles de patients (DIP) que l'efficacité des anticoagulants oraux dans la prévention d'AVC est maintenue, même à un âge avancé. L'efficacité de l'acide acétylsalicylique diminuait avec l'âge; aux alentours de 80 ans, on ne constatait plus d'effet préventif sur les AVC. Bien que le risque absolu d'hémorragies augmentait dans tous les groupes traités (anticoagulants oraux, acide acétylsalicylique et placebo), l'augmentation relative du risque d'hémorragies avec les anticoagulants oraux n'augmentait pas avec l'âge^a.

- a. Une méta-analyse de données individuelles de patients (DIP) incluait 12 RCT portant au total sur 8.932 patients présentant une fibrillation auriculaire. L'âge moyen était de 72 ans. On a comparé les anticoagulants oraux (INR 1,5-4,2), l'acide acétylsalicylique (75-325 mg) et un placebo. Les études duraient de 1 à 4 ans. L'avancement dans l'âge était associé à une incidence plus élevée d'AVC ischémiques (hazard ratio par 10 ans de plus: 1,4 (IC à 95% 1,3-2,7), hémorragie grave (HR 1,6 (IC à 95% 1,5-1,8) et accident cardio-vasculaire (HR 1,4 (IC à 95% 1,3-1,5). Aussi bien les anticoagulants oraux que l'acide acétylsalicylique s'avéraient plus efficaces que le placebo dans la prévention d'AVC et d'accidents cardio-vasculaires. Les anticoagulants oraux étaient plus fréquemment associés à des hémorragies graves, contrairement à l'acide acétylsalicylique. Les anticoagulants oraux restaient efficaces même à un âge avancé: le hazard ratio versus placebo pour les AVC était de 0,22 (IC à 95% 0,11-0,41) à l'âge de 50 ans, et de 0,53 (IC à 95% 0,35-0,81) à l'âge de 90 ans. Pour l'acide acétylsalicylique, ce hazard ratio était de 0,40 (IC à 95% 0,22-0,72) à 50 ans, mais était supérieur à 1 à l'âge de 80 ans, et s'élevait à 1,25 à l'âge de 90 ans. L'avancement en âge n'avait pas d'impact sur l'effet du traitement en ce qui concerne les hémorragies graves et les accidents cardio-vasculaires^{5,6}.

Références

1. Van Gelder I, Groenveld HF, Crijns HJ, for the RACE II investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
2. Dorian P. Rate control in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 201;362:1439-41.
3. Marrouche NF. Catheter ablation treatment for paroxysmal atrial fibrillation results in a longer time to treatment failure than anti-arrhythmic drugs and improves quality of life. *Evid Based Med* 2010;15:88-9. Comment on: Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
4. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
5. Dunn A. Oral anticoagulant therapy safely prevented stroke in older patients with atrial fibrillation. *Evid Based Med* 2009;14:140. Comment on: van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
6. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.

Prise en charge de la fibrillation auriculaire: mise à jour 2009

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2009

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire?

Remise en rythme sinusal

L'antiarythmique **dronédarone** (Multaq®) a été enregistré au niveau européen pour la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire (FA) ou le ralentissement du rythme ventriculaire. Il s'agit d'un médicament qui est chimiquement apparenté à l'amiodarone mais qui se révélerait moins toxique pour la thyroïde et les poumons¹. Dans deux études publiées antérieurement (EURIDIS-ADONIS), la dronédarone s'est avérée plus efficace qu'un placebo en ce qui concerne le maintien du rythme sinusal chez les patients atteints de FA: le risque de récurrences était de 64% avec la dronédarone contre 75% avec le placebo². Il ressort d'une autre étude réalisée auprès de patients atteints de FA (ATHENA), que la dronédarone est associée, comparé au placebo, à un taux moins élevé d'hospitalisations dues à un accident cardio-vasculaire (32 contre 39%), et à une mortalité cardio-vasculaire moins élevée (2,7 contre 3,9%), mais pas à une mortalité totale moins élevée^a.

La dronédarone a été comparée directement à l'amiodarone (étude DIONYSOS); cette étude n'a pas encore été publiée mais elle a été discutée dans une revue systématique récente. Par rapport à l'amiodarone, la dronédarone s'avère moins efficace (55% contre 74% de récurrences de FA), mais plus sûre^b. La dronédarone n'a pas été comparée à d'autres antiarythmiques ou au contrôle de la fréquence ventriculaire ("rate control").

- a. RCT menée auprès de 4.628 patients présentant une fibrillation auriculaire et des facteurs de risque supplémentaires. La dronédarone à 2x400 mg par jour a été comparée au placebo pendant en moyenne 21 mois. Le critère d'évaluation primaire était l'hospitalisation suite à un accident cardio-vasculaire ou la mortalité. Le critère d'évaluation primaire s'est manifesté chez 31,9% des patients du groupe traité par la dronédarone et chez 39,4% dans le groupe placebo (hazard ratio= 0,76; IC à 95% 0,69-0,84). Le nombre d'hospitalisations suite à un accident cardio-vasculaire était plus faible dans le groupe traité par la dronédarone, il n'y avait pas de différence significative au niveau de la mortalité totale. Le taux d'abandon était élevé dans les deux groupes (environ 30%). L'incidence totale des effets indésirables et le nombre d'effets indésirables cardiaques étaient significativement plus élevés dans le groupe traité activement³.
- b. RCT incluant 504 patients après cardioversion; dronédarone versus amiodarone pendant en moyenne 7 mois. Les récurrences de FA étaient significativement moins nombreuses dans le groupe traité par l'amiodarone: 55 contre 74% (OR= 0,44; IC à 95% 0,30-0,64). Selon un critère d'évaluation de l'innocuité prédéfini et composé, la dronédarone était plus sûre que l'amiodarone: 55,3 contre 73,9%^{4,5}.

Le **valsartan** ne s'avère pas efficace dans la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire^a.

- a. RCT contrôlée par placebo incluant 1.442 patients ayant des antécédents de FA et présentant en outre une affection cardio-vasculaire, de l'hypertension, un diabète ou une hypertrophie ventriculaire gauche. Les patients en rythme sinusal ont été randomisés entre le valsartan à 320 mg/j et un placebo. Après 1 an de traitement, on n'a pas observé de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des récurrences de FA (51,4 contre 52,1%) et le nombre de patients présentant plus d'1 épisode de FA durant la période de suivi⁶.

Prévention des complications thrombo-emboliques

Le **dabigatran** (Pradaxa®) est un antithrombotique qui agit par inhibition directe de la thrombine. Les avantages potentiels du dabigatran par rapport à la warfarine consistent en un profil d'interactions plus favorable et au fait que l'anticoagulation ne nécessite pas une surveillance rapprochée. Le dabigatran a été récemment étudié comme anticoagulant chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et ayant un risque accru d'accident vasculaire cérébral.

Le dabigatran à 150 mg 2 x p.j. s'est avéré un peu plus efficace que la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux ou des embolies systémiques, avec un risque comparable d'hémorragies majeures. Le dabigatran à 110 mg 2 x p.j. s'est avéré aussi efficace que la warfarine, mais plus sûr en ce qui concerne les hémorragies majeures^a. Le dabigatran n'est pas enregistré actuellement pour la prévention thrombo-embolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, mais il l'est pour la prévention thrombo-embolique en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse de la hanche ou du genou). L'innocuité de ce médicament à long terme (comme c'est le cas chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) n'est pas clairement établie.

- a. RCT menée auprès de 18.113 patients présentant une FA et au moins 1 facteur de risque d'accident vasculaire cérébral supplémentaire: antécédents d'AVC ou d'AIT, insuffisance cardiaque, âge avancé. Le dabigatran à 110 ou 150 mg a été comparé à la warfarine, avec un INR de 2-3, pendant 2 ans. Le critère d'évaluation primaire était l'apparition d'AVC ou d'embolie systémique. Les deux doses de dabigatran s'avéraient équivalentes à la warfarine pour ce qui est du critère d'évaluation primaire. Le dabigatran à 110 mg était associé à moins d'hémorragies majeures, comparé à la warfarine (RR= 0,80; IC à 95% 0,69-0,93). Le dabigatran à 150 mg s'avérait plus efficace que la warfarine pour ce qui est du critère d'évaluation primaire (RR= 0,66; IC 95% 0,53-0,82), mais il n'y avait pas de différence en ce qui concerne l'apparition d'hémorragies majeures. Il n'y avait pas de différence significative au niveau de la mortalité totale entre les groupes⁷.

L'association clopidogrel + acide acétylsalicylique a été étudiée auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire qui n'étaient pas aptes à suivre un traitement par un antagoniste de la vitamine K (étude ACTIVE A). L'incidence des accidents vasculaires cérébraux était significativement moins élevée avec le clopidogrel + acide acétylsalicylique qu'avec l'acide acétylsalicylique seul (3,3% contre 2,4% par an), mais au prix d'une incidence accrue d'hémorragies majeures (2,0% contre 1,3% par an). Dans l'étude, 1 accident vasculaire cérébral fatal a pu être évité en traitant 500 patients pendant un an avec l'association. Ceci doit être mis en balance avec le risque d'hémorragie: 1 hémorragie majeure sur 143 patients ou 1 hémorragie intracrânienne sur 500 patients traités par le clopidogrel + acide acétylsalicylique pendant un an, comparé à l'acide acétylsalicylique seul⁸. Le clopidogrel n'est pas enregistré dans cette indication.

- a. RCT en double aveugle incluant 7.554 patients avec FA et risque accru d'AVC, qui n'étaient pas aptes à suivre un traitement par un antagoniste de la vitamine K. Un traitement associant du clopidogrel à 75 mg et de l'acide acétylsalicylique a été comparé à un placebo associé à de l'acide acétylsalicylique pendant en moyenne 3,6 ans. Le critère d'évaluation primaire était l'apparition d'accidents vasculaires majeurs (AVC, embolie systémique, IMA ou mortalité vasculaire). Dans le groupe traité par l'association, l'incidence d'accidents vasculaires majeurs s'élevait à 6,8% par an, dans le groupe traité par l'acide salicylique seul, un critère d'évaluation primaire s'est manifesté chez 7,6% par an (RR= 0,89; IC 95% 0,81-0,98; NNT=42 sur 3,6 ans). Cette différence s'expliquait surtout par l'incidence plus faible d'AVC dans le groupe traité par le clopidogrel (2,4 contre 3,3% par an). Il n'y avait pas de différences significatives au niveau de l'incidence d'IMA ou de mortalité vasculaire. On observait significativement plus d'hémorragies majeures dans le groupe traité par le clopidogrel: 2,0 contre 1,3% par an (RR= 1,57; IC à 95% 1,29-1,92; NNH= 42 sur 3,6 ans)⁸⁻¹⁰.

En cas d'élévation modérée de l'INR (4,5-10) suite à un traitement par un antagoniste de la vitamine K et en l'absence d'hémorragie, les directives conseillent de sauter 1 ou 2 doses et d'attendre la normalisation spontanée de l'INR. Il ressort d'une étude récente que l'administration unique d'une faible dose (1,25 mg) de **vitamine K** par voie orale n'a pas d'effet sur le nombre total d'hémorragies, ni sur les hémorragies majeures, mais n'a pas non plus d'effet sur le risque de thrombo-embolie ou de décès^a. Ces données ne peuvent pas être directement extrapolées à des doses répétées ou plus élevées de vitamine K.

- a. RCT contrôlée par placebo incluant 724 patients sans hémorragies, avec un INR de 4,5-10 suite à un traitement par la warfarine (5,9 - 67% des patients en moyenne avaient un INR ≤6). Seuls les patients qui ne nécessitaient pas de normalisation urgente de l'INR étaient inclus. Une dose unique de vitamine K à 1,25 mg par voie orale a été comparée à un placebo. Au moment de mesurer les critères d'évaluation après 90 jours, on n'a pas trouvé de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre total d'hémorragies, le nombre d'hémorragies majeures, la thrombo-embolie ou les décès. Par contre, la diminution de l'INR au lendemain de l'administration était plus importante dans le groupe activement traité : -1,4 contre -2,8^{11,12}.

Il ressort d'une méta-analyse d'études principalement observationnelles qu'un **INR de 2-3** assure une innocuité et une efficacité optimales. Il ne s'agit pas ici spécifiquement de patients avec FA^a. Une étude prospective récente menée chez des patients avec FA a constaté qu'un INR de 3,0-3,4 était associé à la plus faible incidence d'hémorragies et d'embolies^b.

- a. Méta-analyse de 19 études incluant au total 80.713 patients traités pour diverses raisons par des antagonistes de la vitamine K. Les études incluses sont principalement des études de cohorte. Comparé à un INR de 2-3 (valeur de référence), le risque relatif d'hémorragie était de 2,7 en cas d'INR de 3-5 et de 22 en cas d'INR>5. En cas d'INR<2, le risque relatif de thrombo-embolie était de 3,5. Pour ce qui du critère d'évaluation composite de l'innocuité et de l'efficacité, à savoir l'hémorragie et l'embolie, un INR de 2-3 était associé au risque le plus faible. Un INR de 3-5 (RR= 1,8; IC à 95% 1,2-2,6) s'avérait plus sûr et plus efficace qu'un INR sous-thérapeutique <2 (RR= 2,4; IC à 95% 1,9-3,1)¹³.
- b. Etude prospective incluant 4.202 patients néerlandais, dont 2.111 avec fibrillation auriculaire. Spécifiquement chez les patients avec FA, un INR de 3,0-3,4 était associé au nombre d'accidents (hémorragies et embolies) le plus faible¹⁴.

Les directives concernant l'usage des **antagonistes de la vitamine K** en cas de FA, sont en grande partie basées sur des études plus anciennes et ne tiennent pas compte du risque d'hémorragie, mais seulement du risque d'embolies. Il ressort d'une étude de cohorte récente, menée à grande échelle sur une durée de 6 ans, que le bénéfice clinique avec la warfarine au niveau du critère d'évaluation composite de l'innocuité et de l'efficacité est le plus grand chez les patients présentant un risque accru d'AVC, défini selon le score CHADS₂ (insuffisance cardiaque, hypertension, âge, diabète, AVC antérieur). C'est chez les patients ayant des antécédents d'AVC ischémique et chez les patients âgés de 85 ans ou plus, que l'on a observé le bénéfice absolu le plus grand avec la warfarine. Chez ces groupes à risque élevé, la warfarine s'avère efficace et sûre^a.

- a. Etude de cohorte incluant 13.559 patients présentant une FA. Les patients ont été suivis pendant 6 ans. Le bénéfice clinique était défini comme tel : (le nombre annuel d'embolies (AVC ischémique et embolie systémique) - le nombre annuel d'hémorragies intracrâniennes) x un facteur de cotation. Pour la totalité de la cohorte, on a calculé pour la warfarine un bénéfice clinique de 0,68% par an. Le bénéfice clinique était le plus grand chez les patients ayant des antécédents d'AVC: 2,48% par an (IC à 95% 0,75-4,22%) et chez les patients âgés de 85 ans ou plus: 2,34% par an (IC à 95% 1,29-3,30%). Lorsque le score CHADS₂ était de 0-1, on n'a pas observé de bénéfice clinique avec la warfarine; les scores CHADS₂ élevés (4-6) étaient associés à un bénéfice clinique de 2,22% (IC à 95% 0,58-3,75%) par an¹⁵.

La grande majorité des embolies liées à la FA se forme probablement dans l'auricule gauche. Il ressort d'une étude récente que la fermeture de l'auricule gauche par l'implantation percutanée d'un **dispositif « Watchman »** équivaut, après 1,5 ans, au traitement médicamenteux par la warfarine, en ce qui concerne le critère d'évaluation composé d'AVC, d'embolie systémique et de mortalité cardio-vasculaire.

- a. Dans une étude de non-infériorité, 707 patients présentant un FA non valvulaire et un risque accru d'embolies, ont été randomisés entre un traitement par la warfarine et un traitement chirurgical lors duquel le traitement par la warfarine était interrompu. L'intervention chirurgicale consistait à fermer l'auricule gauche par l'implantation percutanée d'un dispositif médical « Watchman »; l'administration de warfarine était interrompue après 45 jours et suivie par des antiagrégants. Le critère d'évaluation primaire était un critère composé d'AVC, de mortalité cardio-vasculaire et d'embolie systémique. Après un suivi de 18 mois en moyenne, l'intervention chirurgicale (3,0 événements/100 années-patients) ne s'avérait pas inférieure à la poursuite du traitement par la warfarine (4,9 événements/100 années-patients). Les effets indésirables graves étaient plus fréquents dans le groupe traité de manière invasive; ces effets étaient principalement liés à la procédure (p.ex. épanchement péricardique, hémorragie majeure)¹⁶.

Références

1. Anonymous. Neues Antiarrhythmikum Dronedaron unmittelbar vor der Zulassung – Alternative zu Amiodaron? *Arzneimittelbrief* 2009;43:49-50.
2. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*;357:987-99.
3. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. For the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
4. Fleischmann KE. Amiodarone or dronedarone for atrial fibrillation? *Journal Watch General Medicine* October 13, 2009. Comment on: Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-95.
5. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-95.
6. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-17.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
8. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
9. Go AS. The ACTIVE pursuit of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2.27-9.
10. Anonymous. Is clopidogrel ACTIVE for atrial fibrillation? *MeReC Extra* No. 40
11. Rondina M. Oral vitamin K did not reduce bleeding in patients with excessive anticoagulation after receiving warfarin. *Evid Based Med* 2009;14:112. Comment on: Crowther MW, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Int Med* 2009;150:293-300.
12. Crowther MW, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Int Med* 2009;150:293-300.
13. Oake N, Jennings A, Forster AJ, et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-44.
14. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, et al. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction. *Arch Int Med* 2009;169:1203-9.
15. Singer DE, Chang Y, Fang M, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2009;150:297-305.
16. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.

Prise en charge de la fibrillation auriculaire : mise à jour 2008

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2008

Evolution naturelle

Les patients qui présentent une FA isolée (FA sans cause déclenchante telle que des anomalies cardiaques structurelles ou des facteurs de risque complémentaires) ont autant de chances de survie que des personnes du même âge sans FA. Le seul facteur prédictif en ce qui concerne la mortalité, un AVC et l'apparition d'une FA permanente était un âge plus avancé au moment du diagnostic^a.

- a. Etude de cohorte portant sur 76 patients présentant une FA isolée, dont la plupart étaient des hommes. Après un suivi de 30 ans, la survie totale et la survie sans insuffisance cardiaque s'avéraient comparables à celle de patients du même sexe et âge, mais sans FA¹.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant le prise en charge de la fibrillation auriculaire?

Remise en rythme sinusal ou ralentissement de la fréquence ventriculaire?

Il ressort d'études antérieures que, chez la plupart des patients atteints de fibrillation auriculaire, la remise en rythme sinusal (« rhythm control ») n'est pas supérieure au ralentissement de la fréquence ventriculaire (« rate control »). Concernant le sous-groupe de patients atteints d'*insuffisance cardiaque*, le nombre d'études disponibles était limité. Les résultats d'une étude à grande échelle, randomisée et contrôlée, chez des patients présentant une fibrillation auriculaire, une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche et des symptômes d'insuffisance cardiaque, ont été publiés. Chez ces patients aussi, la remise en rythme sinusal (principalement par des antiarythmiques) n'a pas entraîné une mortalité cardio-vasculaire et totale plus faible que le ralentissement de la fréquence ventriculaire (principalement par des β -bloquants)^a.

- a. RCT ouverte portant sur 1.376 patients présentant une FEVG $\leq 35\%$, des symptômes d'insuffisance cardiaque et une fibrillation auriculaire. La remise en rythme sinusal consistait principalement en l'administration d'anti-arythmiques (le plus souvent de l'amiodarone) et éventuellement une cardioversion électrique. Le ralentissement de la fréquence ventriculaire consistait en l'administration de bêta-bloquants et éventuellement de digoxine. Après un suivi moyen de trois ans, il n'y avait pas de différence significative au niveau de la mortalité cardio-vasculaire. On n'a pas non plus trouvé de différences significatives en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, à savoir la mortalité totale, les AVC et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque².

Une méta-analyse récente a rassemblé les résultats des études disponibles sur l'ablation par cathéter comme traitement de la fibrillation auriculaire. Le message de la Fiche de transparence reste le même: en attendant les résultats de RCT réalisées à grande échelle, la place de l'ablation n'est pas claire. Il ressort de quelques études de plus petite taille que l'ablation s'avère plus efficace qu'une cardioversion médicamenteuse pour obtenir et maintenir le rythme sinusal chez les patients qui n'avaient préalablement pas réagi aux anti-arythmiques. Il reste à savoir quel est l'impact au niveau de l'amélioration fonctionnelle, de la survie et de la qualité de vie. Des complications potentiellement graves peuvent également limiter l'application généralisée de ces techniques^a.

- a. Méta-analyse de 4 RCT portant au total sur 432 patients: ablation vs. anti-arythmiques. Le critère d'évaluation primaire a été défini comme le pourcentage de patients qui ne présentaient plus de tachyarythmie atriale (FA, flutter ventriculaire ou tachycardie ventriculaire) après 1 an. Ce pourcentage s'élevait à 76% dans le groupe traité par chirurgie contre 19% dans le groupe traité par des anti-arythmiques (RR= 3,73 (IC à 95%: 2,47 à 5,63)). Les effets indésirables étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité par les anti-arythmiques, mais les effets indésirables dans le groupe traité par ablation étaient plus graves (p.ex. AVC, pas de test statistique)³.

Prévention de complications thrombo-emboliques

L'idraparinux est un inhibiteur synthétique spécifique du facteur Xa, qui s'administre une fois par semaine par voie sous-cutanée. Le produit n'est pas disponible en Belgique. Il semble aussi efficace que les antagonistes de la vitamine K dans la prévention de thrombo-embolie chez des patients présentant une fibrillation auriculaire, mais son utilisation entraîne une incidence plus élevée d'hémorragies cliniquement pertinentes et de saignements intracrâniens^a.

- a. RCT portant sur 4.576 patients présentant une fibrillation auriculaire et au moins un risque de facteur supplémentaire (AIT/AVC antérieurs, > 75 ans ...). L'idraparinux s.c. à 2,5 mg 1 x/semaine a été comparé aux antagonistes de la vitamine K avec INR 2-3. Suivi moyen de 10,7 mois. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'une augmentation du nombre d'hémorragies dans le groupe « idraparinux »: hémorragies cliniquement pertinentes: 19,7 contre 11,3 / 1000 années-patients ($p < 0,0001$) et hémorragies intracrâniennes: 1,1 contre 0,4 / 1000 années-patients ($p = 0,014$). L'incidence cumulative d'AVC et d'embolies systémiques, et la mortalité totale ne différaient pas de manière significative dans les deux groupes⁴.

Références

1. Falk G, Fahey T. Patients with lone atrial fibrillation had low risk of progression to permanent atrial fibrillation, death, congestive heart failure and stroke. *Evid Based Med* 2008;13:24. Comment on: Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050-6.
2. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
3. Noheria A, Kumar A, Wylie JV et al. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. A systematic review. *Arch Int Med* 2008;168:581-6.
4. The Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:315-21.

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

Juin 2008

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de mars 2004 ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2005 à janvier 2008. **Ce qui a été repris des mises à jour est indiqué en couleur.**

Table des matières

Résumé et conclusions	2
1. Définition et épidémiologie.....	4
2. Evolution naturelle – Objectif du traitement médicamenteux	5
3. Critères d'évaluation pertinents de l'efficacité du traitement.....	6
4. Prise en charge de la fibrillation auriculaire	6
4.1. Rétablissement du rythme sinusal (contrôle du rythme).....	7
4.2. Ralentissement de la fréquence ventriculaire (contrôle de la fréquence)	9
4.3. Rétablissement du rythme sinusal ou ralentissement de la fréquence ventriculaire?	11
5. Prévention des complications thrombo-emboliques.....	12
5.1. Prévention secondaire.....	12
5.2. Prévention primaire	13
6. Effets indésirables, contre-indications et interactions.....	17
7. Comparaison des prix	19
8. Tableaux reprenant les détails des résultats des études	19
Références	24

Messages essentiels

- La fibrillation auriculaire (FA) est une pathologie fréquemment rencontrée, principalement chez les personnes âgées. La FA est souvent asymptomatique. La complication majeure est l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux.
- Chez les patients présentant peu de symptômes ou en l'absence de symptômes, un ralentissement médicamenteux de la fréquence ventriculaire peut être proposé comme traitement de premier choix. Chez les patients symptomatiques, il n'est pas clairement établi si le rétablissement du rythme sinusal reste le premier choix.
- Pour la prévention secondaire des complications thrombo-emboliques, les antagonistes de la vitamine K constituent le premier choix.
- Pour la prévention primaire des complications thrombo-emboliques, les antagonistes de la vitamine K ou l'acide acétylsalicylique constituent le premier choix selon le profil de risque du patient.

La fibrillation auriculaire (FA) est un problème fréquent chez les personnes âgées (> 5% des plus de 75 ans). Plus de la moitié des patients présentent aussi d'autres problèmes cardiaques. Cette Fiche de transparence traite uniquement de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Les patients peuvent présenter des symptômes dus au rythme cardiaque accéléré et irrégulier, mais la FA est toutefois souvent une découverte fortuite. Ce n'est généralement pas en raison des symptômes que la FA doit être prise en charge, mais surtout en raison du risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Une cardiopathie sous-jacente peut être aussi aggravée par la fibrillation auriculaire.

La prise en charge de la FA a donc un double objectif: contrôler le rythme cardiaque et diminuer le risque d'embolie.

Remise en rythme sinusal ou ralentissement de la fréquence ventriculaire?

Il paraît logique intuitivement de privilégier la remise en rythme sinusal. Il ressort toutefois de plusieurs études à grande échelle réalisées ces dernières années que le ralentissement de la fréquence ventriculaire, associé à un traitement anticoagulant, est une approche aussi valable que la remise en rythme sinusal chez des patients ne présentant pas de plaintes subjectives liées à l'arythmie. Aucune différence en ce qui concerne la mortalité et le nombre d'AVC/AIT n'a été constatée. Chez les patients traités par des antiarythmiques, un nombre plus élevé d'hospitalisations a toutefois été observé dans plusieurs études en raison des effets indésirables des antiarythmiques.

Comment restaurer le rythme sinusal?

La remise en rythme sinusal peut se faire par cardioversion électrique ou médicamenteuse. Des études comparatives entre ces deux options font défaut. On ne sait pas non plus quel médicament est à préférer pour la cardioversion médicamenteuse.

Après cardioversion, le risque de récurrence de FA est élevé et des antiarythmiques peuvent être administrés dans le but d'éviter une récurrence. L'efficacité du propafénone, du disopyramide et du sotalol, mais surtout de l'amiodarone, a été démontrée, mais le plus souvent dans des études d'assez courte durée. Ces médicaments présentent cependant beaucoup d'effets indésirables, non cardiaques pour l'amiodarone, et arythmie ventriculaire pour les autres antiarythmiques.

Comment ralentir la réponse ventriculaire?

Au lieu de rétablir le rythme sinusal, on peut choisir de ralentir la réponse ventriculaire jusqu'à atteindre une fréquence cardiaque de 70-90/min au repos et de 110-130/min à l'effort. La digoxine est de moins en moins utilisée car elle n'influence pas suffisamment la fréquence cardiaque à l'effort. Les antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines et les β -bloquants peuvent être utilisés à cette fin. On ne dispose pas d'études comparatives suffisantes pour justifier un choix entre ces deux classes thérapeutiques. Ce choix peut toutefois dépendre du profil d'effets indésirables chez chaque patient.

Traitement anticoagulant: lequel et chez qui?

La réponse à cette question est complexe. La plupart des patients sont en effet des personnes âgées traitées souvent par d'autres médicaments et présentant souvent d'autres maladies. Dans beaucoup d'études, les patients à risque sont exclus et les sujets inclus sont suivis de près. Ce qui paraît supérieur dans les conditions idéales d'une étude devra toujours être confronté à la réalité des patients avec laquelle le médecin est confronté. Pour les patients atteints d'une valvulopathie, il est clair que l'administration d'anticoagulants oraux est nécessaire.

Pour les patients atteints de FA sans valvulopathie, la prise en charge sera différente selon qu'ils ont déjà présenté ou non un AVC ou un AIT.

- Les patients en FA ayant déjà présenté un AVC/AIT ont davantage à prendre des antagonistes de la vitamine K: 6% d'AVC/AIT en moins par an par rapport à l'acide acétylsalicylique. Un effet favorable n'a pas été démontré avec l'acide acétylsalicylique dans ce groupe à haut risque.
- Chez les patients en FA qui n'ont jamais fait d'AVC/AIT, on a le choix entre les antagonistes de la vitamine K et l'acide acétylsalicylique. Il faut tenir compte du fait qu'un traitement anticoagulant oral exige un suivi rapproché. Chez beaucoup de patients, le traitement est difficile à équilibrer et il existe un risque d'hémorragie. Il est donc important de tenir compte du profil de chaque patient en particulier: existe-t-il des risques supplémentaires à prescrire un traitement anticoagulant (alcoolisme, mauvaise observance du traitement, affections hépatiques, polymédication...) d'une part, et quel est le risque d'embolie d'autre part? Plus le risque d'AVC/AIT est élevé, plus il y a de chance que les anticoagulants soient préférables à l'acide acétylsalicylique.

Chez les patients de plus de 75 ans, les antagonistes de la vitamine K sont à préférer, surtout en cas d'hypertension, de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète. Chez les patients de moins de 65 ans sans hypertension, diabète ou cardiopathie, l'acide acétylsalicylique est à préférer, même si son effet semble assez limité. Pour le groupe intermédiaire, le choix se fera en fonction du profil individuel du patient.

On peut conclure que, ces dernières années, la recherche a profondément modifié la prise en charge de la FA: le ralentissement médicamenteux de la réponse ventriculaire est souvent suffisant; l'administration d'antagonistes de la vitamine K sera envisagée beaucoup plus rapidement qu'auparavant, du moins chez les patients avec un faible risque thrombo-embolique.

1. Définition et épidémiologie

La **fibrillation auriculaire (FA)** est un trouble du rythme cardiaque caractérisé par une activité électrique irrégulière des oreillettes. Le nœud auriculo-ventriculaire reçoit plus d'impulsions électriques qu'il ne peut en conduire; la plupart de celles-ci étant bloquées, cela provoque un rythme ventriculaire irrégulier. La fréquence ventriculaire peut varier de 50 à 200 pulsations par minute, selon le degré de conduction auriculo-ventriculaire⁹.

La FA peut être variable dans le temps, ce dont il est tenu compte dans la subdivision ci-dessous^{7,8}.

- **Premier épisode de FA:** il s'agit du premier épisode et l'affection est apparue moins de 48 heures auparavant. Chez 50 à 77% des patients, le rythme sinusal se rétablit spontanément. L'épisode peut être unique, surtout en présence d'un facteur déclenchant comme une infection. Le premier épisode peut cependant aussi être la première manifestation d'une FA paroxystique ou chronique.
- **FA paroxystique:** épisodes de FA, en alternance avec des périodes de rythme sinusal. Ces épisodes peuvent survenir dans différentes circonstances. Au sens strict du terme, on pourrait dire que dans ces deux présentations de FA, il s'agit de FA paroxystique.
- **FA chronique:** l'affection existe depuis plus de 48 heures. Lorsqu'une FA est diagnostiquée pour la première fois chez un patient, et que celui-ci ne présente pas de symptômes et ne peut en indiquer clairement le début, il faut alors admettre qu'il s'agit d'une FA chronique.
Dans la FA chronique, une distinction peut encore être faite entre la *FA persistante*, qui peut être à nouveau remise en rythme sinusal par cardioversion, et la *FA permanente*, qui est résistante aux tentatives de cardioversion.

La prévalence de la FA augmente avec l'âge et est estimée entre 0,3 et 0,5% avant l'âge de 60 ans, et entre 6 et 14% au-delà de 70 ans^{3a}. Environ 5% des sujets de plus de 65 ans sont atteints de FA⁹. Plus de la moitié des patients atteints d'une FA sont âgés de plus de 75 ans. Dans toutes les tranches d'âge, la prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes⁷.

Dans environ 60% des cas, il existe, outre la FA, d'autres signes cliniques de cardiopathie: valvulopathie rhumatismale, coronaropathie, insuffisance cardiaque congestive, hypertension^{3a}. Les causes non cardiaques, souvent réversibles, comprennent l'hyperthyroïdie, les infections respiratoires, la chirurgie cardiaque et l'intoxication alcoolique. L'obésité constitue aussi un facteur de risque. Dans moins de 10% des cas, il n'existe aucun facteur déclenchant. On parle alors de FA isolée ou "lone" FA⁸. La présence de FA chez l'un des parents augmente le risque de développement de FA chez leurs enfants²³.

La FA est souvent asymptomatique mais elle peut toutefois provoquer des plaintes telles que des palpitations cardiaques, de l'essoufflement, de la décompensation cardiaque^{3a}.

Le diagnostic est confirmé par ECG: absence d'onde P, ligne de base irrégulière et réponse ventriculaire irrégulière. Les complexes ventriculaires ont une apparence normale, à moins qu'il n'existe un trouble de conduction ventriculaire⁹.

Terminologie spécifique utilisée dans la prise en charge de la FA

- Contrôle du rythme («rhythm control»): rétablissement du rythme sinusal, c.-à-d. prise en charge de la FA dont l'objectif est de restaurer et maintenir le rythme.
- Contrôle de la fréquence («rate control»): ralentissement de la réponse ventriculaire, c.-à-d. prise en charge de la FA dont l'objectif est de ralentir la réponse ventriculaire trop rapide.

2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

On ne sait pas combien de patients présentant un premier épisode de FA développeront une FA chronique. Il ressort d'une étude d'observation que plus de 50% des patients atteints d'une FA aiguë retournent en rythme sinusal dans les 24 à 48 heures, principalement lorsque la FA est apparue après une consommation d'alcool, un infarctus du myocarde, une chirurgie cardiaque, une péricardite ou une infection respiratoire^{1a}. En cas de FA due à une hyperthyroïdie, un retour en rythme sinusal apparaît spontanément dans les 2 mois suivant la correction de l'hyperthyroïdie dans plus de 60% des cas^{3a}.

En cas de FA chronique, les chances de retour spontané en rythme sinusal sont d'autant plus faibles que la FA est ancienne⁷.

Etant donné qu'une réponse ventriculaire rapide peut entraîner une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'ischémie myocardique ainsi que de l'essoufflement et des palpitations, le contrôle de la fréquence ventriculaire est l'objectif primaire du traitement lorsque le rythme sinusal n'a pas été rétabli¹¹.

Les patients atteints de FA paroxystique ou en FA chronique ont un risque de développer des complications thrombo-emboliques, surtout des AVC et des AIT, celui-ci est en moyenne environ 5 fois plus élevé qu'en l'absence de FA. La mortalité est aussi plus élevée. Le risque thrombo-embolique et le taux de mortalité sont aussi élevés chez les patients atteints de FA paroxystique que chez ceux en FA chronique⁷.

Chez les patients de moins de 60 ans atteints de FA, le risque d'AVC, en l'absence d'une autre cardiopathie, est estimé à 1% par an. Ce risque augmente avec l'âge et en présence d'autres facteurs de risque tels hypertension artérielle, décompensation cardiaque et antécédents d'embolie^{3b}. Chez les patients de plus de 75 ans présentant un ou plusieurs facteurs de risque, le risque d'AVC est de 8 à 18% par an⁷.

L'objectif du traitement de la FA est multiple^{3a}

- soulagement des symptômes
- prévention des complications thrombo-emboliques
- prévention de l'aggravation de la cardiopathie sous-jacente

3. Critères d'évaluation pertinents de l'efficacité du traitement

Critères d'évaluation les plus significatifs pour le patient

- prévention des complications thrombo-emboliques: AVC et AIT
- mortalité et morbidité
- hémorragies et autres effets indésirables du traitement
- qualité de la vie

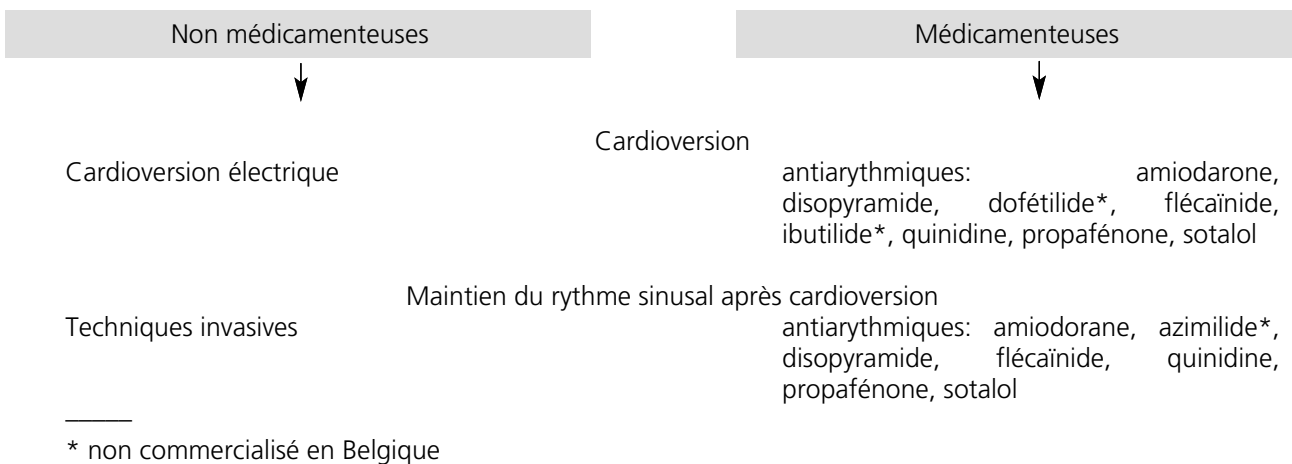
Critères d'évaluation intermédiaires

- rétablissement et maintien du rythme sinusal
- ralentissement du rythme ventriculaire au repos et à l'effort

4. Prise en charge de la fibrillation auriculaire

Options thérapeutiques retrouvées dans la littérature consultée

Rétablissement du rythme sinusal



Ralentissement de la fréquence ventriculaire



4.1. Rétablissement du rythme sinusal (contrôle du rythme)

Le rétablissement du rythme sinusal peut se faire par cardioversion électrique ou par cardioversion médicamenteuse. Des études comparatives entre ces deux types de cardioversion font défaut.

On ne sait pas quel est le médicament ayant le meilleur rapport efficacité-innocuité.

Après cardioversion, le risque de récurrence de FA est très élevé. Des antiarythmiques peuvent être administrés à titre préventif. Il a été démontré que le propafénone, le disopyramide, le sotalol et surtout l'amiodarone sont plus efficaces qu'un placebo pour maintenir le rythme sinusal (il s'agissait le plus souvent d'études assez courtes). L'amiodarone présente cependant beaucoup d'effets indésirables, surtout des effets non cardiaques. Avec les autres antiarythmiques, c'est surtout l'apparition de troubles du rythme ventriculaire qui pose des problèmes importants.

- On ne dispose pas d'étude comparant la cardioversion électrique et la cardioversion médicamenteuse⁸. Sur base de comparaisons indirectes, il est généralement admis que la cardioversion électrique est plus efficace que la cardioversion médicamenteuse et qu'elle présenterait un risque moindre d'effets indésirables². Il n'est cependant pas prouvé que le risque thrombo-embolique ou d'AVC soit différent entre ces deux méthodes de cardioversion⁸.
- Lors du choix entre la cardioversion électrique et la cardioversion médicamenteuse, il faut tenir compte de la préférence du patient¹⁰. Le fait que la cardioversion électrique nécessite une anesthésie peut jouer un rôle dans la décision⁸.
- Les embolies systémiques constituent le risque le plus important de la cardioversion. En l'absence de traitement prophylactique, celles-ci surviennent dans environ 7% des cas, principalement au cours de la première semaine suivant la cardioversion électrique. Afin de limiter le risque d'embolie, il est recommandé d'administrer des anticoagulants. En cas de FA aiguë, il existe un consensus pour administrer de l'héparine chez les patients bénéficiant d'une cardioversion dans les 48 heures suivant l'apparition de la FA. Cette mesure basée sur un consensus ne repose toutefois sur aucune preuve^{1a}.
Si la FA a duré plus de 48 heures ou en présence d'une valvulopathie mitrale, des anticoagulants oraux seront administrés pendant 3 à 4 semaines avant la cardioversion et ce traitement sera poursuivi pendant au moins 4 semaines après la cardioversion^{5a}. La détection ou non d'embolies par échographie transoesophagienne pourrait aussi influencer la décision d'instaurer des anticoagulants^{1a}.

4.1.1. Cardioversion électrique

Il n'existe pas d'études contrôlées sur l'effet de la cardioversion électrique^{2a} qui ne fait l'objet que d'une brève présentation dans cette Fiche de Transparence. Il ressort d'une étude non contrôlée que la cardioversion électrique permet de rétablir le rythme sinusal chez 70 à 85% des patients. Les chances de remise en rythme sinusal sont plus élevées en cas de FA récente et chez les sujets jeunes, mais dans ces situations, les chances de retour spontané en rythme sinusal sont aussi plus importantes.

L'utilité d'instaurer un traitement antiarythmique avant une cardioversion électrique a fait l'objet de 8 études randomisées, et son efficacité n'est pas établie. Avec la quinidine, le propafénone ou le sotalol, l'effet n'est pas augmenté (7 études). Avec l'ibutilide, l'effet est augmenté (1 étude), mais l'ibutilide entraîne un risque accru d'arythmie ventriculaire (l'ibutilide n'est pas enregistré en Belgique)¹⁰.

4.1.2. Cardioversion médicamenteuse

La cardioversion médicamenteuse est généralement réalisée sous contrôle électrocardiographique en milieu spécialisé. Ces traitements ne font dès lors l'objet que d'une brève discussion. La cardioversion médicamenteuse paraît plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 7 jours suivant l'apparition de la FA⁸.

La qualité méthodologique des études disponibles est faible. Il s'agit souvent d'études à petite échelle avec des critères d'inclusion peu standardisés, des critères d'évaluation variables et dans lesquelles les doses utilisées ont été choisies de manière arbitraire⁸. Les études disponibles ont inclus des groupes de patients hétérogènes, ce qui s'exprime par une chance de conversion variant de 0% à 76%. Il est dès lors difficile de comparer les chances de réussite de la cardioversion avec les différents antiarythmiques¹². Les interactions éventuelles entre les antiarythmiques et les antagonistes de la vitamine K doivent toujours être prises en considération⁸.

Le risque principal des anti-arythmiques est leur effet arythmogène.

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO OU GROUPE CONTROLE¹²

Tenant compte des problèmes méthodologiques des études mentionnés ci-dessus, l'efficacité des antiarythmiques de la classe IC, de l'amiodarone et de certains produits de la classe 3 (ibutilide et dofétilide: non disponibles en Belgique) paraît la mieux démontrée (pour plus d'informations: voir tableau 1.1, p. 19).

Il ressort d'une méta-analyse que les antiarythmiques sont efficaces dans la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire, avec un NNT de 2 à 9, dépendamment du médicament. Avec tous les antiarythmiques, à l'exception de l'amiodarone et de la propafénone, un effet arythmogène a été constaté (NNH 17-119). Les produits de la classe I sont déconseillés en raison du taux accru de mortalité. D'après les auteurs de cette méta-analyse, l'amiodarone semble être un bon premier choix. Il n'existe cependant pas de données de suivi au-delà d'un an. De plus en plus de sources attirent cependant l'attention sur les inconvénients possibles de l'amiodarone. En raison de ses effets indésirables fréquents et sévères et de sa longue demi-vie (en moyenne 50 jours), les patients traités par l'amiodarone doivent être surveillés de près, et ce pendant une période suffisamment longue²⁵. En raison des effets indésirables sévères, en particulier au niveau des poumons, l'indication de ce médicament a été récemment adaptée aux Etats-Unis. L'amiodarone n'y est plus enregistrée que pour le traitement d'arythmies ventriculaires mettant la vie en danger.

Aucun effet n'a pu être constaté avec le sotalol comme antiarythmique en cas de FA (information détaillée: voir tableau 1.1, p. 19). Une étude randomisée de plus grande taille menée auprès de 665 patients à FA persistante, a tout de même trouvé un effet avec le sotalol sur le temps moyen s'écoulant avant récurrence de FA. Celui-ci est de 74 jours pour le sotalol et de 13 jours pour le placebo²⁶. L'efficacité du disopyramide n'est pas suffisamment prouvée (pour plus d'informations: voir tableau 1.1, p. 19).

◇ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Les antiarythmiques ont été comparés entre eux dans 22 études. Dans la plupart de ces études, le nombre de patients était faible, le suivi de courte durée (en général < 24 heures) et la durée de la FA variable¹² (pour plus d'informations: voir tableau 1.2, p. 19).

Tenant compte des problèmes méthodologiques mentionnés, la cardioversion médicamenteuse par un antiarythmique de classe IC (surtout la flécaïnide et l'ibutilide) semble toutefois supérieure à l'utilisation d'amiodarone ou de quinidine.

Une étude randomisée portant sur 665 patients à FA persistante, constate que le sotalol est moins efficace que l'amiodarone pour ce qui est de la cardioversion médicamenteuse. Le temps avant récurrence de FA est de 487 jours pour l'amiodarone, de 74 jours pour le sotalol et de 13 jours pour le placebo. Il n'y a pas de différence entre les groupes en ce qui concerne les effets indésirables majeurs²⁶.

Le choix du produit dépend souvent de ses effets indésirables et de la présence d'une affection sous-jacente à la FA⁹.

◇ INNOCUITE DE LA CARDIOVERSION MEDICAMENTEUSE

Le principal problème lors de l'utilisation d'antiarythmiques est le danger de provoquer une tachycardie ventriculaire polymorphe (torsades de pointes) et d'autres arythmies ventriculaires. Le risque de torsades de pointes augmente en cas de cardiopathie structurelle, d'hypokaliémie et de bradycardie¹².

Dans une revue systématique sur la cardioversion médicamenteuse (60 RCTs), des chiffres relatifs à l'arythmie ventriculaire n'ont été mentionnés que dans 39 études. Dans ces études, aucune arythmie ventriculaire n'a été rapportée avec l'amiodarone ou le procainamide. L'incidence est de 3% ou moins pour la flécaïnide, le propafénone et le sotalol. Avec l'ibutilide, une arythmie ventriculaire est apparue chez 9% des patients; avec la quinidine et le dofétilide, chez 12% des patients¹².

L'utilisation de la quinidine dans la FA est de plus en plus remise en question¹³.

4.1.3. Maintien du rythme sinusal après cardioversion

Après cardioversion, un traitement d'entretien par des antiarythmiques est souvent utilisé pour diminuer le risque de récurrence de FA. Malgré cela, le risque de récurrence reste important: seulement 30 à 50% des patients sont toujours, malgré un traitement antiarythmique, en rythme sinusal un an après une cardioversion électrique⁷.

Ce sont principalement la durée de la FA, la présence d'une cardiopathie rhumatismale ou d'une insuffisance cardiaque qui augmentent le risque de récurrence^{3a}.

◇ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

En ce qui concerne le maintien du rythme sinusal après cardioversion, un effet favorable a été démontré avec l'amiodarone, le propafénone, le disopyramide, le sotalol, la flécaïnide, la quinidine et l'azimilide (non disponible en Belgique) dans des études contrôlées par placebo¹² (pour plus d'informations: voir tableau 1.3, p. 20).

◇ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Pour le maintien du rythme sinusal après cardioversion, l'amiodarone semble plus efficace que le propafénone et le sotalol; le propafénone serait plus efficace que la quinidine¹². Selon certaines sources, l'amiodarone a le meilleur rapport efficacité/innocuité^{3c} (pour plus d'informations: voir tableau 1.4, p. 20).

◇ INNOCUITE DU TRAITEMENT A LONG TERME PAR ANTIARYTHMIQUES

L'innocuité d'un traitement à long terme par des antiarythmiques est remise en question depuis déjà longtemps. Dans une revue systématique de 30 études, des données quant à l'apparition possible d'arythmies ventriculaires n'ont été rapportées que dans 18 de celles-ci. Avec l'amiodarone, la flécaïnide et le disopyramide, aucune arythmie ventriculaire n'a été rapportée. Une arythmie ventriculaire est apparue chez 0 à 3% des patients traités par le propafénone, chez 0 à 5% des patients sous sotalol, chez 0 à 12% des patients sous quinidine et chez 1% des patients sous azimilide¹².

L'amiodarone semble provoquer moins d'arythmies mais elle présente beaucoup d'effets indésirables non cardiaques. Les autres antiarythmiques doivent, en raison du risque d'arythmie, être utilisés avec prudence chez les sujets atteints d'une cardiopathie structurelle¹².

Pour les autres effets indésirables, se référer au chapitre 6, effets indésirables, contre-indications et interactions.

4.1.4. Techniques non médicamenteuses

Lorsque la FA reste invalidante malgré un traitement antiarythmique, et en cas de syndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW), des thérapies invasives peuvent être proposées (chirurgie ou autres procédures invasives).

L'ablation semble une alternative possible pour traiter des patients relativement jeunes atteints de fibrillation auriculaire *chronique*. Dans une RCT portant sur 146 patients atteints de fibrillation auriculaire chronique, réfractaire à une cardioversion médicamenteuse et électrique, l'âge moyen était de 57 ans, ce qui est plus jeune que l'âge moyen des patients atteints de fibrillation auriculaire. Les patients avaient des antécédents d'au moins 1 tentative de cardioversion électrique et de 2 tentatives de cardioversion médicamenteuse ayant échoué. Un traitement par ablation et par l'amiodarone à raison de 200 mg/j pendant 3 mois a été comparé à une cardioversion électrique plus amiodarone pendant 3 mois. L'évaluation après 12 mois a montré que dans le groupe traité de façon invasive, 75% des patients se trouvait en rythme sinusal, par rapport à 4% dans l'autre groupe²⁷.

Une autre RCT a suivi pendant 1 an 70 patients (âge moyen 53 ans) à FA symptomatique et qui n'avaient pas encore été traités avec des antiarythmiques auparavant. La cardioversion médicamenteuse est comparée à l'ablation par radiofréquence. Après 1 an, 63% du groupe traité par anti-arythmiques a subi au moins une récurrence de FA comparé à 13% dans le groupe traité par ablation ($p < 0,001$). Le nombre d'hospitalisations est inférieur et la qualité de vie supérieure dans le groupe traité par ablation. Il n'y a pas de différence dans l'incidence des incidents thromboemboliques²⁸.

De larges études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et la sécurité de ces techniques. Cette technique semble également prometteuse chez les personnes avec FA et insuffisance cardiaque congestive résistant aux antiarythmiques selon une étude de petite taille non randomisée²⁹. Sa place n'est pas claire dans le traitement de la FA chez les personnes âgées ou chez les patients atteints de cardiopathie structurelle.

L'ablation du foyer arythmogène entraîne parfois des complications (épanchement péricardique, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, AIT, sténoses des veines pulmonaires avec hypertension pulmonaire). L'effet de ces interventions sur le risque d'accident cardio-vasculaire ou de décès n'est pas connu^{3c}.

4.2. Ralentissement de la fréquence ventriculaire (contrôle de la fréquence)

Le ralentissement de la fréquence ventriculaire pour atteindre 70-90/min. au repos et 110-130/min. à l'effort est une option thérapeutique possible. Plusieurs médicaments ont été utilisés à cette fin: la digoxine, les antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines, et les β -bloquants. La digoxine semble moins intéressante car elle n'est pas assez efficace sur la fréquence ventriculaire à l'effort. Les antagonistes du calcium et les β -bloquants n'ont pas été suffisamment comparés entre eux pour permettre de faire un choix. L'apparition ou l'aggravation éventuelle d'une insuffisance cardiaque est surtout à craindre tant avec les antagonistes du calcium qu'avec les β -bloquants.

Chez un nombre important de patients en FA, le rythme sinusal ne peut pas être rétabli ou maintenu malgré des interventions médicamenteuses et électriques¹¹.

L'objectif du traitement médicamenteux est alors de diminuer la fréquence ventriculaire jusqu'à atteindre 70 à 90 battements par minute au repos et 110 à 130 battements par minute à l'effort (léger), et de soulager ou

diminuer ainsi les plaintes⁷.

La fréquence ventriculaire optimale n'est pas clairement établie, surtout à l'effort. Une diminution trop prononcée de la fréquence cardiaque pourrait diminuer la tolérance à l'effort. Il existe peu d'études à ce sujet¹¹.

Il est important d'insister sur le fait que le contrôle de la fréquence ventriculaire et de la tolérance à l'effort ne sont que des critères d'évaluation intermédiaires par rapport aux critères d'évaluation principaux que sont le bien-être, la capacité d'exécuter les activités journalières et la mortalité/morbidité¹¹.

4.2.1 Ralentissement médicamenteux de la fréquence ventriculaire

◇ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Antagonistes du calcium versus placebo^{11,12}

Le diltiazem et le vérapamil semblent plus efficaces qu'un placebo pour diminuer la fréquence ventriculaire, tant au repos qu'à l'effort. La tolérance à l'effort est améliorée ou reste comparable (pour plus d'informations: voir tableau 2.1, p. 20).

β-bloquants versus placebo¹²

Les β-bloquants semblent, chez la plupart des patients, plus efficaces qu'un placebo pour diminuer la fréquence ventriculaire au repos, et sont clairement plus efficaces à l'effort. Quant à leur effet sur la tolérance à l'effort, les résultats sont contradictoires (pour plus d'informations voir tableau 2.2, p. 20).

Digoxine versus placebo¹²

Les résultats concernant l'effet de la digoxine par rapport au placebo, surtout à l'effort, sont contradictoires (pour plus d'informations: voir tableau 2.3, p. 20).

Une association d'un β-bloquant (nadolol, xamotérol, bétaxolol) et de digoxine est plus efficace qu'un placebo, aussi bien au repos qu'à l'effort (4 études)¹².

◇ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Digoxine versus antagonistes du calcium

Le diltiazem et le vérapamil semblent plus efficaces que la digoxine pour diminuer la fréquence ventriculaire, tant au repos qu'à l'effort (8 études)¹².

L'association de digoxine et de diltiazem ou de digoxine et de vérapamil est plus efficace que la digoxine seule, tant au repos qu'à l'effort (8 études)¹¹.

Digoxine versus β-bloquants

Au repos, il y a peu de différence entre ces deux traitements. La supériorité des β-bloquants est surtout démontrée à l'effort (4 études)¹¹.

L'association d'un β-bloquant et de digoxine est plus efficace que la digoxine seule (sauf l'association labétolol + digoxine) (6 études)¹¹.

β-bloquants versus antagonistes du calcium

L'association du β-bloquant betaxolol et de la digoxine s'est avérée plus efficace que l'association du diltiazem et de la digoxine, que ce soit durant l'effort ou en temps de repos. L'association avec le β-bloquant s'accompagnait plus fréquemment d'effets indésirables, mais cette information n'a pas été soumise à un test statistique³⁰.

4.2.2. Prise en charge non médicamenteuse

Dans certains cas, la fréquence ventriculaire en cas de FA peut être spontanément basse, même sans traitement. Cela se rencontre principalement chez des sujets plus âgés. La mise en place d'un pacemaker pourrait être indiquée chez ces patients, surtout si la bradycardie est mal supportée, par ex. en cas de syncopes^{3a}.

4.3. Rétablissement du rythme sinusal ou ralentissement de la fréquence ventriculaire?

Il ressort d'une méta-analyse que chez la plupart des patients, le ralentissement de la fréquence ventriculaire est au moins aussi efficace que le rétablissement du rythme sinusal. Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne la mortalité et le nombre d'AVC/AIT. Dans le groupe dans lequel une remise en rythme sinusal a été tentée, un plus grand nombre d'hospitalisations en raison des effets indésirables des antiarythmiques a été observé dans différentes études. Le ralentissement de la fréquence ventriculaire est dès lors le premier choix chez les patients âgés présentant peu ou pas de symptômes subjectifs.

Les recommandations proposent comme premier choix, en l'absence de décompensation cardiaque, un β -bloquant (autre que le sotalol)⁷ ou le diltiazem/vérapamil^{3c}. Etant donné l'absence d'études comparatives, il n'est pas possible de déterminer quel est le premier choix. En présence d'une décompensation cardiaque, la digoxine est encore souvent proposée comme premier choix^{3c,7}. On ne dispose pas non plus d'études spécifiques à ce sujet.

Il ressort d'une méta-analyse que le contrôle du rythme chez les patients à FA persistante qui ne sont pas incommodés par leur arythmie, n'apporte pas un avantage significatif par rapport au ralentissement de la fréquence ventriculaire. Les interventions ne diffèrent pas en ce qui concerne la mortalité totale et l'apparition d'AVC. (information détaillée: voir tableau 3, p. 21). Ces études ont comparé la cardioversion suivie de l'administration chronique d'antiarythmiques (de différentes classes) à l'administration de médicaments ralentissant la fréquence ventriculaire (β -bloquants, diltiazem, vérapamil, digitale) associés à des anticoagulants. Tant la mortalité que la morbidité étaient comparables dans ces deux populations. Dans plusieurs études, un plus grand nombre d'hospitalisations en raison d'effets indésirables a toutefois été observé dans le groupe traité par des antiarythmiques^{4a,4b,17,20}.

Une analyse complémentaire a été publiée de la plus grande RCT (4.060 patients, suivi sur 3,5 ans) ayant étudié la comparaison "rate versus rhythm" (l'étude AFFIRM), cette analyse s'est penchée spécifiquement sur l'incidence d'AVC³². L'incidence des AVC ne diffère pas selon que le groupe est traité par "rate control" (7,4%) ou "rhythm control" (8,9%). Aucune différence de même entre les deux groupes pour ce qui est de l'incidence d'AVC ischémique ou l'apparition d'hémorragies intracérébrales.

En fonction des facteurs de risque individuels, de la comorbidité et des plaintes liées à l'arythmie, une des deux solutions peut être choisie. Dans une RCT portant sur 144 patients atteints de fibrillation auriculaire et d'une décompensation cardiaque, la remise en rythme sinusal (par l'amiodarone) semble entraîner une meilleure survie que le contrôle de la fréquence à base de digoxine et de métoprolol. Après 3 ans, la mortalité totale s'est avérée moins élevée dans le groupe ayant subi la cardioversion: 15% vs 43% ($p < 0.00001$). Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre d'embolies (périphériques ou centrales)³⁰.

Deux revues Cochrane donnent une analyse séparée selon que le "contrôle du rythme" est obtenu par voie électrique³³ ou pharmacologique³⁴. Aucune différence n'est constatée entre le contrôle de la fréquence et le contrôle du rythme en ce qui concerne les critères forts. Ces méta-analyses ne permettent pas d'émettre un jugement sur la valeur relative d'une cardioversion électrique ou pharmacologique.

L'unanimité n'est pas faite quant à la stratégie à suivre chez les patients jeunes, en cas de FA très symptomatique ou lors d'un premier épisode de FA⁶.

Le rétablissement du rythme sinusal reste le plus souvent recommandé dans les situations suivantes^{5a}

- FA d'apparition récente et/ou symptomatique
- FA chronique lorsque les symptômes persistent malgré les tentatives de contrôle adéquat de la fréquence ventriculaire.

5. Prévention des complications thrombo-emboliques

Options thérapeutiques retrouvées dans la littérature consultée

Non-médicamenteuses	Médicamenteuses
-	<ul style="list-style-type: none">▪ antiagrégants: acide acétylsalicylique, indobufène*▪ anticoagulants: antagonistes de la vitamine K, nadroparine, ximélagatran*

* non commercialisé en Belgique

La FA augmente de trois à cinq fois le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC)^{5b}. La mortalité est aussi accrue. Les patients atteints de FA paroxystique ont un risque d'AVC et un taux de mortalité aussi élevés que les patients atteints de FA chronique⁷.

Les antécédents d'AVC ou d'AIT sont le principal facteur prédictif de refaire un AVC⁷. Après un premier AVC, la fréquence des récurrences d'AVC varie, selon diverses études, entre 2% et 15% dans l'année qui suit le premier AVC. On évalue ensuite le risque à 5% par an^{2b}.

On admet en général que les antagonistes de la vitamine K augmentent la fréquence et la gravité des hémorragies intra- et extracrâniennes majeures, mais cette information ne provient pas d'études sur la prévention en cas de FA^{2e}. Dans toutes ces études, les patients avec un risque élevé de développer une hémorragie ont cependant été exclus. De plus, les populations étudiées (âge moyen de 69 ans) ont été rigoureusement sélectionnées et suivies. Il n'est dès lors pas certain que ces résultats rassurants en ce qui concerne les hémorragies majeures dans les études se retrouvent aussi en pratique courante. L'âge moyen des patients atteints de FA est en effet de 75 ans, et le traitement anticoagulant est souvent suivi de manière moins stricte^{8,14}. La durée de suivi de ces études de prévention était généralement de 1 à 2 ans. Les études disponibles ne permettent donc pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité des traitements à long terme⁸.

Presque toutes les études sur les antagonistes de la vitamine K concernent la warfarine. En Belgique, on dispose également de l'acénocoumarol et de la phenprocoumone. Il n'est pas établi que toutes les données relatives à la warfarine puissent être extrapolées à ces produits. Il convient aussi de tenir compte des différences importantes de demi-vie entre ces produits (acénocoumarol: 8h; warfarine: 20 à 60h; phenprocoumone: 140 à 169h).

Toutes les études ont exclu les patients atteints de valvulopathie rhumatismale. Dans cette indication, un traitement anticoagulant oral est en effet indispensable. Cette population de patients ne fera plus partie des discussions suivantes.

La prévention des complications thrombo-emboliques lors de la cardioversion est discutée au point 4.1, p 7.

5.1. Prévention secondaire

Les patients en FA qui ont déjà fait un AVC/AIT ont intérêt à utiliser des antagonistes de la vitamine K. Par rapport au placebo, comme par rapport à l'acide acétylsalicylique, la warfarine (consensus actuel: INR entre 2 et 3) diminue le risque d'AVC d'environ 60%. L'utilisation des antagonistes de la vitamine K n'entraîne pas plus d'hémorragies intracrâniennes, mais bien une incidence accrue d'hémorragies extracrâniennes majeures. Dans cette population à risque élevé, l'acide acétylsalicylique n'a qu'un effet très limité. La prise d'acide acétylsalicylique n'est cependant pas associée à un risque accru d'hémorragie.

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Antagonistes de la vitamine K par rapport au placebo^{2b}

Chez les patients qui ont déjà fait un AVC/AIT, les antagonistes de la vitamine K diminuent le risque d'AVC d'environ 60% par rapport au placebo. Tous les *critères d'évaluation cardio-vasculaires* (décès d'origine vasculaire, AVC ischémique récurrent ou hémorragique, infarctus aigu du myocarde et embolies systémiques) sont réduits de moitié. L'utilisation des antagonistes de la vitamine K dans cette population n'entraîne pas un nombre plus élevé d'hémorragies intracrâniennes, mais bien une incidence accrue d'hémorragies extracrâniennes majeures (pour plus d'informations: voir tableau 4.1, p 21).

Acide acétylsalicylique par rapport au placebo^{2c}

Il n'est pas prouvé que l'acide acétylsalicylique ait un effet dans la prévention secondaire des embolies. Aucun effet significatif n'a non plus été observé sur tous les critères d'évaluation cardio-vasculaires (décès d'origine vasculaire, AVC ischémique récurrent ou hémorragique, infarctus aigu du myocarde et embolies systémiques). L'utilisation de l'acide acétylsalicylique n'est pas associée à un risque accru d'hémorragie (pour plus d'informations: voir tableau 4.2, p 21).

Héparines de faible poids moléculaire (HFPM)¹²

Les HFPM ne semblent pas efficaces en prévention d'une récurrence d'AVC (pour plus d'informations: voir tableau 4.3, p. 21).

Autres antiagrégants

On ne dispose d'aucune étude comparant le clopidogrel, la ticlopidine ou le dipyridamole à un placebo dans la prévention secondaire des thrombo-embolies chez des patients en FA.

◇ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Antagonistes de la vitamine K par rapport à l'acide acétylsalicylique^{2d}

Les antagonistes de la vitamine K sont plus efficaces que l'acide acétylsalicylique dans la prévention d'une récurrence d'AVC. Ils entraînent cependant plus d'hémorragies extracrâniennes (pour plus d'informations: voir tableau 4.4, p. 21).

Selon une méta-analyse de 10 RCT, l'association de warfarine et d'acide acétylsalicylique (100-300 mg/j) n'offre pas de protection supplémentaire contre la thrombo-embolie artérielle (IDM, angor instable nécessitant une hospitalisation, AVC, AIT ou embolie systémique) ou la mortalité totale, par rapport au traitement par la warfarine seule. De plus, l'association augmente le risque d'hémorragies (3,8% vs 2,8%; OR 1,43 (IC à 95% de 1,00 à 2,02)). Les auteurs de la méta-analyse affirment que le bénéfice de l'association se limite aux personnes ayant des prothèses valvulaires mécaniques.

Daltéparine par rapport à l'acide acétylsalicylique¹⁵

La daltéparine, une héparine de faible poids moléculaire, n'a été étudiée que dans la phase aiguë de l'AVC. La daltéparine n'est pas apparue plus efficace que l'acide acétylsalicylique dans la prévention des complications thrombo-emboliques au cours de la phase aiguë d'un AVC (pour plus d'informations: voir tableau 4.5, p. 22).

Warfarine par rapport à l'indobufène^{1b}

La warfarine et l'indobufène (un inhibiteur de la cyclo-oxygénase plaquettaire; non disponible en Belgique) sont aussi efficaces dans la prévention secondaire d'AVC. La warfarine entraîne cependant un risque plus élevé d'hémorragie (pour plus d'informations: voir tableau 4.6, p. 22).

Autres antiagrégants

On ne dispose d'aucune étude comparant le clopidogrel, la ticlopidine ou le dipyridamole avec d'autres produits dans la prévention thrombo-embolique secondaire chez des patients en FA.

5.2. Prévention primaire

Chez les patients atteints de FA sans antécédents d'AVC/AIT, un traitement par des antagonistes de la vitamine K est associé à un risque moindre d'AVC. Les études n'ont pas montré de risque accru d'hémorragie. Les antagonistes de la vitamine K doivent être dosés de manière à obtenir un INR entre 2 et 3. Si l'on considère l'ensemble du groupe en prévention primaire, l'utilisation d'acide acétylsalicylique ne diminue pas le risque d'AVC.

Ces études ont cependant inclus des populations hétérogènes, ce qui rend difficile l'extrapolation à la pratique courante. C'est pourquoi, la plupart des recommandations incitent à choisir l'acide acétylsalicylique ou les antagonistes de la vitamine K en fonction du profil de risque du patient (voir p. 15).

Chez chaque patient en particulier, le risque d'AVC doit être mis en balance avec le risque d'hémorragie. La préférence personnelle du patient, l'observance thérapeutique et les possibilités de contrôle de l'INR doivent être aussi prises en considération. Chez les patients avec un risque élevé, le choix se portera si possible sur les antagonistes de la vitamine K; chez les patients avec un risque faible, le risque d'hémorragie est probablement plus élevé que le bénéfice escompté quant au risque d'AVC.

5.2.1. Prévention primaire sans stratification du risque

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Warfarine par rapport au placebo ou contrôle^{2e}

Chez des patients en FA sans antécédents d'AVC/AIT, un traitement par antagonistes de la vitamine K est associé à un risque moindre d'AVC, sans augmentation du risque d'hémorragie (pour plus d'informations: voir tableau 5.1, p 22).

Mille patients devraient être traités aux anticoagulants pour éviter annuellement 25 cas d'AVC et 12 AVC invalidants dans la prévention primaire d'AVC chez des patients atteints de FA dont la prévalence attendue est de 4% par an.

Acide acétylsalicylique par rapport au placebo^{2f}

Il n'est pas prouvé que l'acide acétylsalicylique ait un effet en prévention primaire des complications thrombo-emboliques chez les patients en FA. L'utilisation d'acide acétylsalicylique n'entraîne pas plus d'hémorragies extracrâniennes (pour plus d'informations, voir tableau 5.2, p. 22).

Antithrombotiques

On ne dispose d'aucune étude comparant le clopidogrel, la ticlopidine, le dipyridamole, l'indobufène ou une HFPM avec un placebo dans la prévention thromboembolique primaire chez des patients en FA.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Warfarine par rapport à l'acide acétylsalicylique^{2g}

D'après une méta-analyse, la warfarine semble plus efficace que l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire de l'AVC chez des sujets en FA, mais la warfarine augmente également le risque d'hémorragies intracrâniennes (pour plus d'informations, voir tableau 5.3, p. 22)³⁷.

Warfarine à dose adaptée (INR entre 2,0 et 3,0) par rapport à la warfarine à faible dose fixe^{2g}

Une faible dose fixe de warfarine (1,25 mg par jour) est insuffisante dans la prévention de l'AVC (pour plus d'informations, voir tableau 5.4, p. 23).

Les études cliniques contrôlées n'indiquent pas si pour les patients traités par anticoagulants, il existe un rapport entre l'intensité de l'effet anticoagulant et la sévérité des accidents cérébro-vasculaires pouvant néanmoins survenir. Etant donné que l'on ne peut plus considérer comme éthiquement acceptable d'effectuer des RCTs portant sur des patients souffrant de FA avec un INR en dessous de 2,0; les meilleures preuves scientifiques que nous avons pu trouver à ce sujet proviennent d'études de cohortes. De ces études de cohortes portant sur 596 patients souffrant de FA et avec AVC ischémique, il ressort qu'un INR entre 2,0 et 3,0 influence en outre positivement la *sévérité* de l'AVC et la *mortalité à court terme*³⁶. Comparé à un INR ≥ 2 , un INR < 2 initial a été associé à un risque plus élevé d'AVC sévère (OR= 1,9; IC à 95% de 1,1 à 3,4) et un risque plus élevé de mortalité après 30 jours (hazard ratio 3,4; IC à 95% de 1,1 à 10,1). Il n'y avait pas de différence au niveau de la mortalité entre l'INR de 1,5 à 1,9 et l'INR $< 1,5$.

Warfarine à dose adaptée (INR entre 2,0 et 4,5) par rapport à la warfarine à faible dose fixe + acide acétylsalicylique^{2g}

L'association d'une faible dose fixe de warfarine avec 325 mg d'acide acétylsalicylique est moins efficace, selon une méta-analyse, que la warfarine seule à dose adaptée (INR de 2,0 à 4,5) dans la prévention d'AVC^{2g}. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne le risque d'hémorragie majeure et la mortalité (pour plus d'informations: voir tableau 5.5, p. 23).

D'après une étude de cohorte rétrospective menée auprès de 10.093 patients plus âgés (âge moyen 51 ans), le pourcentage de patients hospitalisés 3 mois après le début du traitement pour des hémorragies aiguës était de 1,3% dans le groupe traité par warfarine seule contre 1,9% dans le groupe traité par warfarine+aspirine (risque relatif RR = 1,45; IC à 95% de 0,998 à 2,09). L'étude ne rapporte pas de critères dévaluation cardio-vasculaires ou l'incidence d'AVC, ce qui rend impossible l'interprétation du risque d'hémorragie dans le contexte d'un gain cardio-vasculaire possible. Des études supplémentaires sur le traitement associant des anticoagulants oraux et de l'aspirine sont nécessaires³⁸.

Ximélagatran par rapport à la warfarine (INR entre 2 et 3)¹⁶

Il ressort d'une méta-analyse portant sur 7.329 patients atteints de FA et traités par la warfarine ou par le ximélagatran (un inhibiteur oral de la thrombine), que le risque d'hémorragie était moins élevé avec le ximélagatran par rapport à la warfarine³⁹. Le ximélagatran a entre-temps été retiré du marché au niveau mondial en raison de son hépatotoxicité⁴⁰.

Autres antiagrégants

On ne dispose d'aucune étude comparant le clopidogrel, la ticlopidine ou le dipyridamole avec des autres produits dans la prévention thrombo-embolique primaire chez des patients en FA.

5.2.2. Prévention primaire avec stratification du risque

Bien que l'efficacité des antagonistes de la vitamine K ait été démontrée dans des études cliniques, beaucoup de cliniciens restent réticents à les prescrire systématiquement aux patients en FA chronique. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant est le plus grand dans la population plus âgée, en raison du risque sous-jacent accru de thrombo-embolie, mais c'est aussi précisément dans cette population plus âgée qu'un risque d'hémorragie est surtout à craindre⁴¹. D'après une étude cas-témoin portant sur 1.190 patients atteints de FA, le risque d'hémorragies intracrâniennes augmente du double au-delà de 85 ans⁴².

Pour le clinicien, le problème persiste donc. Quels patients faut-il traiter? Quels sont les patients qui ont un risque élevé d'AVC, et chez qui les avantages des anticoagulants contrebalancent-ils leurs inconvénients?

Il existe différents schémas pour stratifier le risque d'AVC chez des patients en FA²¹. Ces schémas se basent sur des données de patients provenant d'études cliniques sur le traitement anticoagulant. Bien qu'elles soient dans l'ensemble assez comparables, ces différentes classifications mettent l'accent sur des aspects différents (voir tableau 5.6, p. 23). Outre la stratification du risque clinique, des critères échocardiographiques pourraient aussi jouer un rôle dans la détermination du risque thrombotique global.

Le risque d'AVC à partir duquel un traitement anticoagulant s'avère nécessaire, est sujet à controverse. Les différentes recommandations peuvent toutefois être résumées de la façon suivante.

- Chez les patients avec un *risque élevé* d'AVC (>6% par an chez un patient non traité), des antagonistes de la vitamine K sont recommandés, étant donné que les avantages dans cette population contrebalancent généralement les inconvénients. Chez les patients de plus de 75 ans, les antagonistes de la vitamine K sont à préférer, particulièrement en cas d'hypertension, de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète⁷⁻⁹.

Dans une RCT ouverte portant sur 6.706 patients atteints de FA avec un risque élevé d'AVC, un traitement par anticoagulants oraux (INR 2-3) semble plus efficace que l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique dans la prévention d'accidents vasculaires (entre autres AVC). La durée moyenne de l'étude était de 1,3 ans. Le critère d'évaluation primaire était une combinaison d'AVC, d'embolie non cérébrale, d'infarctus du myocarde et de décès d'origine vasculaire. Dans le groupe traité par anticoagulants oraux, le risque annuel du critère d'évaluation primaire était de 3,93% versus 5,60% dans le groupe traité par les antiagrégants. En ce qui concerne les hémorragies majeures, aucune différence entre les deux groupes n'a été retrouvée; des hémorragies mineures sont toutefois apparues plus fréquemment dans le groupe traité par les antiagrégants⁴³. Les patients de moins de 65 ans sans facteurs de risque supplémentaires ont un *risque faible* d'AVC (non traité: 1 à 2% par an). Le risque d'hémorragie sous antagonistes de la vitamine K est plus élevé ici que le bénéfice escompté. Pour ce groupe de patients, la plupart des directives préconisent l'emploi d'acide acétylsalicylique^{7,8}, bien que cet effet n'ait été prouvé dans aucune étude^{2f}.

- Chez les patients avec un *risque modéré* d'AVC (3 à 5% chez un patient non traité), la prévention thrombo-embolique est indiquée, mais le choix entre les antagonistes de la vitamine K et l'acide acétylsalicylique n'est pas évident. La décision finale repose sur le rapport coûts/bénéfice ainsi que sur la préférence personnelle du patient⁷⁻⁹.

5.2.3. Prévention primaire chez les patients très âgés

D'après une étude randomisée (durée moyenne de 2,7 ans), la warfarine s'avère également plus efficace chez les patients très âgés atteints de FA, en contexte de soins ambulatoires, dans la prévention d'AVC et d'embolies périphériques artérielles, par rapport à l'acide acétylsalicylique. La population étudiée (973 patients, âge moyen 81,5 ans) se composait de patients pouvant être traités aussi bien par la warfarine que par l'aspirine selon l'avis du médecin. Il s'agit donc d'un groupe de patients présentant un risque d'AVC assez faible. Seul 12% de la population comptait un AIT/CVA dans ses antécédents⁴⁴.

La warfarine avec un INR de 2-3 était comparée à l'acide acétylsalicylique 75 mg/j. Le critère d'évaluation primaire était un AVC fatal ou invalidant (ischémique ou hémorragique), une hémorragie intracrânienne ou une embolie périphérique artérielle d'importance clinique. Parmi les critères d'évaluation secondaires, on comptait e.a. la mortalité totale et les hémorragies extracrâniennes majeures. Le risque annuel de la survenue du critère d'évaluation primaire était de 1,8% chez les patients traités par la warfarine, et de 3,8% chez les patients traités par l'aspirine (ARR/an 2% (IC à 95% de 0,7 à 3,2); RRR 0,48 (IC à 95% de 0,28 à 0,80). La mortalité totale n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Il n'y avait pas non plus de différence significative quant au nombre d'hémorragies extracrâniennes majeures.

L'incidence d'hémorragies était très faible dans cette étude. Ceci s'explique partiellement par le fait que 40% des patients avaient déjà été traités par la warfarine avant la randomisation. L'hémorragie, lorsqu'elle apparaît, a généralement lieu en début de traitement. Les auteurs soulignent que l'étude n'avait peut-être pas suffisamment de puissance statistique pour pouvoir découvrir éventuellement des différences au niveau des critères d'évaluation secondaires⁴⁵.

La nécessité d'une évaluation précise des risques/bénéfices d'un traitement par anticoagulants oraux chez les personnes très âgées, garde donc toute son importance. Il ressort d'une étude de cohorte que le risque d'hémorragies chez les personnes très âgées pourrait bien se révéler beaucoup plus grand que ce qui a été admis jusqu'à présent⁴⁶.

6. Effets indésirables, contre-indications et interactions

(pour une liste plus détaillée, consulter le Répertoire Commenté des Médicaments www.cbip.be et les notices scientifiques)

Etant donné qu'il n'existe pas de médicaments spécifiques à la prise en charge de la FA et que des médicaments assez différents peuvent être utilisés, nous nous limitons ici à la liste suivante.

- Principaux effets indésirables, surtout cardiaques, des produits prescrits en cas de FA.
- Précautions particulières tenant compte du public concerné par la FA (surtout les sujets âgés présentant des cardiopathies sous-jacentes et des pathologies multiples).
- Interactions cliniques pertinentes tenant compte du fait que la prise en charge de la FA nécessite souvent plusieurs médicaments.

Antiarythmiques IA, IC et sotalol

Effets indésirables

Le problème majeur est leur effet arythmogène (entre autres «torsades de pointes»): c'est l'une des raisons du nombre accru d'hospitalisations et de décès dans diverses études. En outre, les différents groupes ont aussi souvent des effets indésirables spécifiques.

Précautions particulières

- Tous ces produits ont une marge étroite entre les effets thérapeutiques et les effets toxiques. La prudence s'impose particulièrement chez les sujets âgés souvent atteints d'une insuffisance rénale et hépatique.
- L'insuffisance cardiaque et les troubles de conduction peuvent être aggravés avec la plupart des antiarythmiques. Etant donné qu'un grand nombre de patients atteints de FA présentent une pathologie cardiaque, la plus grande prudence s'impose.

Interactions cliniques pertinentes

- L'association de divers antiarythmiques entre eux, ou avec des β -bloquants ou l'amiodarone augmente le risque d'arythmie et d'insuffisance cardiaque.
- L'association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT et peuvent entraîner éventuellement des torsades de pointes (amiodarone, certains antihistaminiques H₁ et certains neuroleptiques) est déconseillée.

Amiodarone

Effets indésirables

- Moins d'effets indésirables cardiaques par rapport aux autres antiarythmiques, sauf bradycardie dépendante de la dose et rarement allongement de l'intervalle QT.
- Effets indésirables fréquents mais souvent réversibles
 - cutanés: photosensibilisation et pigmentations gris-ardoisées
 - troubles de la fonction thyroïdienne: hyper- et hypothyroïdie
 - dépôts cornéens
 - troubles pulmonaires interstitiels
 - neurologiques: neuropathie périphérique, tremblement extrapyramidal, ataxie
 - toxicité hépatique

Précautions particulières

Prudence en cas de troubles du rythme et de la conduction, ainsi qu'en présence de problèmes thyroïdiens.

Interactions cliniques pertinentes

- L'amiodarone augmente les taux plasmatiques de digoxine, flécaïnide, quinidine.
- L'amiodarone renforce l'effet des anticoagulants oraux.
- L'amiodarone renforce l'effet bradycardisant des β -bloquants, antagonistes du calcium et autres antiarythmiques.
- L'association de l'amiodarone aux médicaments qui augmentent l'intervalle QT (autres antiarythmiques, certains antihistaminiques H₁ et certains neuroleptiques) est déconseillée.

Digoxine

Effets indésirables

Les problèmes les plus à craindre avec la digoxine sont liés à l'hypokaliémie (risque accru d'arythmies) et à l'insuffisance rénale (personnes âgées).

Précaution particulière

Si possible, la digoxine sera interrompue quelques jours avant la cardioversion.

Interactions cliniques pertinentes

Augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine par la quinidine, le vérapamil, l'amiodarone.

β-bloquants

Effets indésirables

Insuffisance cardiaque, bradycardie, troubles de la conduction (p. ex. bloc AV), hypotension orthostatique.

Contre-indications

- Bloc AV du 2^{ème} et du 3^{ème} degré, bradycardie sinusale, sick-sinus-syndrome
- Hypotension
- Insuffisance cardiaque insuffisamment contrôlée

Interactions cliniques pertinentes

- Association de β-bloquants et d'antiarythmiques ou de vérapamil, et dans une moindre mesure de diltiazem: bradycardie et bloc AV.
- Augmentation de la bradycardie en cas d'association à la digoxine.

Vérapamil et diltiazem

Effets indésirables

Insuffisance cardiaque, diminution de la contractilité et de la fréquence cardiaques (surtout avec le vérapamil), bradycardie, rarement bloc AV, hypotension fréquente.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque
- Bloc AV du 2^{ème} et du 3^{ème} degré, sick-sinus-syndrome sans pacemaker, syndrome de Wolf Parkinson White (WPW)
- Bradycardie sinusale sévère
- Hypotension

Précautions particulières

- Prudence en cas de bradycardie ou de bloc AV de 2^{ème} ou de 3^{ème} degré.
- Chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique: commencer par de faibles doses.

Interactions cliniques pertinentes

- Hypotension ou insuffisance cardiaque en cas d'association à des β-bloquants.
- Augmentation de l'effet freinateur sur le noeud sinusal et la conduction AV en cas d'association à des β-bloquants, la digoxine, des antiarythmiques (aussi l'amiodarone).
- Le vérapamil augmente la concentration plasmatique de la digoxine.

Antagonistes de la Vitamine K

Contre-indications

- Hypertension sévère (pression diastolique >110 mm Hg).
- Lésion hémorragique du tractus digestif, hémorragie sévère récente, AVC hémorragique récent, diathèse hémorragique.
- Insuffisance rénale / hépatique sévère.
- Rétinopathie hypertensive et diabétique avec hémorragie rétinienne.

Précautions particulières

Prudence chez les personnes âgées et en cas de polymédication.

Interactions cliniques pertinentes

L'effet des antagonistes de la vitamine K est renforcé par l'acide acétylsalicylique, l'amiodarone, la propafénone, et peut-être aussi par le disopyramide et la quinidine.

7. Comparaison des prix

Etant donné l'absence de médicaments spécifiques pour la prise en charge de la FA, cette Fiche de Transparence ne contient pas de tableau comparatif des prix.

8. Tableaux reprenant les détails des résultats des études

SS= statistiquement significatif; NS= non statistiquement significatif

1. Rétablissement du rythme cardiaque sinusal

Tableau 1.1. Cardioversion médicamenteuse versus placebo ou contrôle¹²

Produit*	Nombre d'études	n	OR pour conversion versus contrôle (IC à 95%)	Valeur-p
ibutilide	4	552	30,7 (10,9 à 86)	< 0,01
flécaïnide	5	128	13,2 (6,4 à 27,4)	< 0,01
dofétilide	6	716	6,7 (4,5 à 10)	< 0,01
propafénone	14	680	3,9 (2,3 à 6,8)	< 0,01
amiodarone	15	484	3,2 (2,5 à 5,1)	< 0,01
quinidine	3	99	2,9 (1,2 à 6,9)	0,02
disopyramide	1	13	NS	0,10
sotalol	3	115	NS	> 0,2

* Les groupes contrôles contiennent aussi la digoxine, un β -bloquant et un antagoniste du calcium; ceux-ci n'ont pas montré d'efficacité supérieure par rapport au placebo.

Tableau 1.2. Cardioversion médicamenteuse: comparaison des antiarythmiques entre eux¹²

Comparaison	OR (IC à 95%)	Valeur p
flécaïnide versus propafénone	3,5 (1,6 à 6,8)	< 0,01
flécaïnide versus sotalol	3,5 (1,4 à 9,1)	0,002
flécaïnide versus procainamide	7,4 (1,7 à 42,9)	< 0,01
ibutilide versus sotalol	13,7 (5,8 à 35,4)	< 0,01
ibutilide versus procainamide	6,2 (2,5 à 15,8)	< 0,01
propafénone versus amiodarone	13,1 (2,1 à 79,6)	< 0,001
amiodarone versus quinidine	4,5 (1,2 à 17,4)	< 0,02
quinidine versus sotalol	5,8 (2,4 à 14,2)	< 0,01

Tableau 1.3. Maintien du rythme sinusal après cardioversion: antiarythmiques versus placebo¹²

Produit	Nombre d'études	n	OR pour conversion versus contrôle (IC à 95%)	Valeur p
amiodarone	2	173	6,8 (4,0 à 11,1)	< 0,01
propafénone	4	228	3,0 (2,0 à 4,7)	< 0,01
disopyramide	2	62	2,9 (1,4 à 6,1)	< 0,01
sotalol	4	363	2,5 (1,7 à 3,7)	< 0,01
flécaïnide	3	102	4,3 (1,3 à 14,1)	0,01
quinidine	4	218	2,7 (1,1 à 6,8)	0,02
azimilide	1	291	1,6 (1,2 à 2,2)	0,01

Tableau 1.4. Maintien du rythme sinusal après cardioversion: comparaison des antiarythmiques entre eux

15 études ¹² ; nombre réduit de patients; durée variable de la FA; suivi de 1 à 22 mois
<p>Résultats: pas de différence statistiquement significative dans 12 études; différences statistiquement significatives dans 3 études, c.à.d:</p> <ul style="list-style-type: none"> Amiodarone versus sotalol: moins de récurrences de FA avec l'amiodarone après 16 mois (35% versus 63%); moins d'AVC (p< 0,001) Amiodarone versus propafénone: moins de récurrences de FA avec l'amiodarone après 22 mois (48% versus 77%) (p<0,001) Propafénone versus quinidine: moins de récurrences de FA avec la propafénone

2. Diminution de la fréquence ventriculaire

Tableau 2.1. Antagonistes du calcium versus placebo

8 études ¹²
<p>Résultats:</p> <ul style="list-style-type: none"> Au repos et à l'effort: diltiazem ou vérapamil plus efficaces que le placebo (p < 0,05) Intolérance à l'effort: diltiazem ou vérapamil équivalents ou plus efficaces que le placebo (6 comparaisons)

Tableau 2.2. β -bloquants versus placebo

14 études ¹² ; 8 β -bloquants différents
<p>Résultats:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Au repos</i> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité établie: aténolol, métoprolol, timolol, pindolol et nadolol. Résultats contradictoires: xamotérol Pas de preuves d'efficacité: céliprolol et labétalol <i>A l'effort</i> Supériorité de tous les β-bloquants <i>Intolérance à l'effort</i> Résultats contradictoires

Tableau 2.3. Digoxine versus placebo

7 études ¹² ; la voie d'administration et les dosages varient fortement
<p>Résultats: Les résultats sont contradictoires, en particulier à l'effort</p>

3. Rétablissement du rythme sinusal par rapport au ralentissement de la fréquence ventriculaire

Tableau 3. Rétablissement du rythme sinusal versus diminution de la fréquence ventriculaire

1 méta-analyse ³¹ , 5.239 patients à FA chronique, n'étant pas incommodés par leur arythmie
Résultats
<ul style="list-style-type: none">Mortalité totale: 13,0% versus 14,6%; OR=0,97 (IC à 95% de 0,74 à 1,02); p=0,09AVC: 3,5% vs 3,9%; OR=0,50 (IC à 95% de 0,14 à 1,83); p=0,16

4. Prévention secondaire

Tableau 4.1. Antagonistes de la vitamine K versus placebo

1 méta-analyse de 2 RCT ^{2b} ; 485 patients avec antécédents d'AVC ou d'AIT limité; INR de 2,5 à 4; suivi de 2,3 ans
Résultats
<ul style="list-style-type: none">Récidive d'AVC: OR= 0,36; IC à 95% de 0,22 à 0,58Ensemble des critères d'évaluation cardio-vasculaires: OR= 0,55; IC à 95% de 0,37 à 0,82Aucune hémorragie intracrânienneFréquence accrue d'hémorragies extracrâniennes sous traitement par les antagonistes de la vitamine K dans 1 RCT: OR= 4,1; IC à 95% de 1,2 à 14; p=0,029

Tableau 4.2. Acide acétylsalicylique versus placebo

1 RCT ^{2c} ; 782 patients avec AIT récent ou AVC limité; suivi de 2,3 ans en moyenne
Résultats
<ul style="list-style-type: none">Risque d'AVC: 10% (acide acétylsalicylique 300 mg par jour) versus 12% (placebo): OR= 0,89; IC à 95% de 0,64 à 1,24 (NS)Ensemble des critères d'évaluation cardio-vasculaires: OR= 0,84; IC à 95% de 0,63 à 1,14 (NS)Hémorragies intracrâniennes ou extracrâniennes majeures: pas de différence

Tableau 4.3. Héparines de faible poids moléculaire

1 RCT ¹² ; 75 patients; nadroparine versus placebo; 6 mois
Résultats
<ul style="list-style-type: none">Risque de récurrence d'AVC: pas de différenceAucune hémorragie majeure dans les deux groupes

Tableau 4.4. Antagonistes de la vitamine K versus acide acétylsalicylique

1 RCT ^{2d} ; 455 patients; suivi de 2,3 ans en moyenne; antagonistes de la vitamine K (INR 2,5 à 4) versus acide acétylsalicylique (300 mg par jour)
Résultats
<ul style="list-style-type: none">Récidive d'AVC: OR= 0,36; IC à 95% de 0,22 à 0,59, le risque absolu de récurrence diminue de 10% par an (acide acétylsalicylique) à 4% par an (antagonistes de la vitamine K); NNT=16 (16 personnes à traiter pendant un an par les antagonistes de la vitamine K pour prévenir 1 AVC)Ensemble des critères d'évaluation cardio-vasculaires: OR= 0,55; IC à 95% de 0,36 à 0,83Complications hémorragiques majeures: plus fréquentes sous traitement par les antagonistes de la vitamine K: OR= 4,65; IC à 95% de 1,66 à 12,99; NNH= 50; différence absolue= 2,8% (antagonistes de la vitamine K) versus 0,9% (acide acétylsalicylique) par anAucune hémorragie intra-cérébrale dans les deux groupes

Tableau 4.5. Daltéparine versus acide acétylsalicylique

1 RCT ¹⁵ ; 449 patients en FA; instauration dans les 30 heures suivant un AVC d'un traitement par daltéparine ou acide acétylsalicylique 160 mg par jour
Résultats Incidence d'un nouvel AVC, de mortalité ou des paramètres fonctionnels endéans les 14 premiers jours: aucune différence entre la daltéparine et l'acide acétylsalicylique

Tableau 4.6. Warfarine versus indobufène

1 RCT ^{1b} ; 916 patients atteints d'AVC/AIT récent; warfarine versus indobufène pendant 12 mois
Résultats <ul style="list-style-type: none"> • Récidive d'AVC: 4% (warfarine) versus 5% (indobufène) • Risque accru d'hémorragie chez les patients sous warfarine ($p < 0,01$)

5. Prévention primaire

Tableau 5.1. Warfarine versus placebo ou contrôle

1 méta-analyse de 5 RCT ^{2e} ; 2.313 patients; suivi de 1,5 an en moyenne; INR 2 à 3
Résultats <ul style="list-style-type: none"> • AVC ischémique: OR= 0,34; IC à 95% de 0,23 à 0,52 • Ensemble d'AVC: OR= 0,39; IC à 95% de 0,26 à 0,59 • AVC fatal/invalidant: OR= 0,47; IC à 95% de 0,28 à 0,80 • Critère d'évaluation composite (ensemble d'AVC, d'infarctus aigu du myocarde et de décès d'origine vasculaire): OR= 0,56; IC à 95% de 0,42 à 0,76 • Hémorragies extracrâniennes majeures: aucune incidence plus élevée (OR= 1,07; IC à 95% de 0,53 à 2,12) (NS)

Tableau 5.2. Acide acétylsalicylique versus placebo

1 méta-analyse de 2 RCT ^{2f} ; 1.680 patients; suivi de 1,3 ans; acide acétylsalicylique à une dose de 75 à 325 mg par jour
Résultats <ul style="list-style-type: none"> • AVC ischémique: risque non significativement plus faible: OR= 0,71; IC à 95% de 0,46 à 1,10 (NS) • Ensemble d'AVC: OR= 0,70; IC à 95% de 0,45 à 1,08 (NS) • AVC fatal/invalidant: OR= 0,88; IC à 95% de 0,48 à 1,58 (NS) • Critère d'évaluation composite (ensemble d'AVC, d'infarctus aigu du myocarde et de décès d'origine vasculaire): OR= 0,76; IC à 95% de 0,54 à 1,05 (NS) • Hémorragies extracrâniennes majeures: OR= 1,14; IC à 95% de 0,44 à 2,98 (NS)

Tableau 5.3. Warfarine versus acide acétylsalicylique

1 méta-analyse ³⁷ de 8 RCT; 9.598 patients sans antécédents d'AVC/AIT. Warfarine (INR 1.6-4.2), durée d'étude moyenne: 1,9 années.
Résultats <ul style="list-style-type: none"> • AVC: OR 0,68; IC à 95% de 0,54-0,85 • AVC ischémique: OR 0,53; IC à 95% de 0,41-0,68 • Embolies systémiques: OR 0,48; IC à 95% de 0,25-0,90 • Mortalité totale et vasculaire, AVC invalidant ou fatal, infarctus du myocarde: NS • Hémorragies intracrâniennes: OR 1,98; IC à 95% de 1,20-3,28

Tableau 5.4. Warfarine à dose adaptée (INR entre 2,0 et 3,0) par rapport à la warfarine à faible dose fixe

1 RCT ²⁹ ; 303 patients > 60 ans; suivi de 14,5 mois
Résultats <ul style="list-style-type: none"> • AVC ischémique: incidence moins élevée en cas d'une dose adaptée (OR=0,13; IC à 95% de 0,02 à 0,75) (p= 0,025) • Hémorragies majeures: OR= 3,80; IC à 95% de 0,76 à 19,10; p= 0,19 (NS)

Tableau 5.5. Warfarine à dose adaptée (INR entre 2,0 et 4,5) par rapport à la warfarine à faible dose fixe + acide acétylsalicylique

1 méta-analyse de 2 RCT ²⁹ ; 1.385 patients
Résultats AVC: OR=0,35 (IC à 95% de 0,21 à 0,59); NNT=17 (IC à 95% de 12 à 29) en faveur de la dose adaptée

Tableau 5.6. Schémas de stratification du risque pour la prévention primaire* des thrombo-embolies chez des patients atteints de FA non valvulaire²¹

Sources	Risque élevé	Risque intermédiaire	Risque faible
Atrial Fibrillation Investigators (1994)	<ul style="list-style-type: none"> • âge ≥ 65 ans • antécédents d'hypertension • affection coronarienne • diabète 		<ul style="list-style-type: none"> • âge <65 ans • aucun critère de risque élevé
American College of Chest Physicians Consensus (1998)	<ul style="list-style-type: none"> • âge > 75 ans • antécédents d'hypertension • dysfonctionnement du ventricule gauche^o • plus d'un facteur de risque intermédiaire 	<ul style="list-style-type: none"> • âge: 65-75 ans • diabète • coronaropathie • hyperthyroïdie 	<ul style="list-style-type: none"> • âge < 65 ans • aucun facteur de risque
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (2000)	<ul style="list-style-type: none"> • femmes de plus de 75 ans • pression systolique > 160 mm Hg • dysfonctionnement du ventricule gauche^{oo} 	<ul style="list-style-type: none"> • antécédents d'hypertension • aucun critère de risque élevé 	<ul style="list-style-type: none"> • aucun critère de risque élevé • pas d'antécédent d'hypertension
Lip (1999)	<ul style="list-style-type: none"> • patients > 75 ans avec diabète ou hypertension • patients avec une insuffisance cardiaque avérée, troubles thyroïdiens et diminution de la fonction ventriculaire gauche à l'échocardiographie 	<ul style="list-style-type: none"> • patients de moins de 65 ans avec facteurs de risque cliniques: diabète, hypertension, artériopathie périphérique, cardiopathie ischémique. • patients de plus de 65 ans exclus du groupe à risque élevé 	<ul style="list-style-type: none"> • patients de moins de 65 ans sans facteurs de risque.

* Les patients en FA avec des antécédents de thrombo-embolie présentent un risque accru d'AVC; un traitement anticoagulant est indiqué dans ces cas en prévention secondaire

^o Dysfonctionnement modéré à sévère du ventricule gauche à l' échocardiographie

^{oo} Insuffisance congestive récente ou diminution de la fraction d'éjection □ 25% sur M mode échocardiographie

REFERENCES

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 10. December 2003.
 - 1a. 76-94;
 - 1b. 246-272.
2. The Cochrane Library, issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 - 2a. electrical cardioversion;
 - 2b. anticoagulants, history of stroke;
 - 2c. antiplatelet, history of stroke;
 - 2d. anticoagulants versus antiplatelet, history of stroke;
 - 2e. oral anticoagulants no previous history of stroke;
 - 2f. antiplatelet no previous history of stroke;
 - 2g. anticoagulants or antiplatelet.
3. La Revue Prescrire
 - 3a. 1996;16:221-30;
 - 3b. 1996;16:619-26;
 - 3c. 2003;23:846-52.
4. Evidence Based Medicine
 - 4a. 2003;8:140-1;
 - 4b. 2001;6:113;
 - 4c. 2003;8:140-1.
5. Folia Pharmacotherapeutica
 - 5a. 2004;31:1;
 - 5b. 2001;28:613.
6. Duytschaever M, Tavernier R. Voorkamerfibrillatie: frequentie of ritme controleren? *Minerva* 2003;2:156-8.
7. Boode BS, Frijling BD, Heeringa J, Rutten FH, Van den Berg PJ, Zwietering PJ, Romeijnders AC, Van Lieshout J. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2003;46:819-30.
8. Fuster V, Ryden LE. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *JACC* 2001;1231-65. http://www.acc.org/clinical/guidelines/atrial_fib/exec_summ/pdfs/AFexecsumm8_30.pdf
9. Prodigy Guidance. Atrial fibrillation. April 2003. Department of Health, UK. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Atrialfibrillation
10. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, Michl K, Owens DK, Susman J, Allen DI, Mottur-Pilson C. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139:1009-17.
11. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass E. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49: 47-59.
12. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electric cardioversion and echocardiography. *Ann Int Med* 2003;139:1018-33.
13. Grace AA, Camm AJ. Quinidine. *N Engl J Med* 1998;338:35-45.
14. Man-Son-Hing M, Lapaucis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation. *Arch Int Med* 2003;163:1580-6.
15. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000;355:1205-10.
16. Olsson SB, Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
17. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
18. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
19. Rarlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walte Tebbe U; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
20. Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilienthal J, for the PIAF investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
21. Lip GY, Hart RG, Conway DS. ABC of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002;1022-5.
22. Wang TJ, Parise H, Levy D. et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
23. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB et al. Parenteral atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-5.

24. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahé I, Bergmann J. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Arch Int Med* 2006;166: 719-28.
25. Anonymous. Effets indésirables de l'amiodarone: même après l'arrêt du traitement. *La Revue Prescrire* 2005;25:591.
26. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
27. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934-41.
28. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:2634-40.
29. Hsu L, Jaïs P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-83.
30. Boos CJ, Lane DA, Lip GY. Atrial fibrillation (chronic). *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited august 20]. www.clinicalevidence.com
31. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation. A meta analysis. *Arch Int Med* 2005;165:258-262.
32. Sherman DG, Kim SG, Boop BS et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Arch Int Med* 2005;165:1185-91.
33. Mead GE, Elder AT, Flapan AD, Kelman A. Electrical cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue Art. No.: CD002903. DOI: 10.1002/14651858.CD002903.pub2.
34. Cordina J, Mead G. Pharmacological cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003713. DOI: 10.1002/14651858.CD003713.pub2.
35. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crother M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. *Arch Int Med* 2007;167:117-24.
36. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
37. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.
38. Gami AS. Anticoagulant plus antiplatelet treatment increased the risk of bleeding in atrial fibrillation. *EBM* 2005;10:56. Comment on: Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF et al. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2005;35:2362-7.
39. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximalagatran or warfarin. *Arch Int Med* 2006;166:853-9.
40. Anonymous. Retrait du marché au niveau mondial de l'anticoagulant mélagatran / ximélagatran. Bon à savoir. 17 février 2006. www.cbip.be
41. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ et al. Risk of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Int Med* 2005;165:1527-32.
42. Fang MC, Chang Y, Hylek EM et al. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2004;141:745-52.
43. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
44. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
45. Anonymous. ASS oder Antikoagulation bei über 75-Jarigen mit Vorhofflimmern? *Arznei-Telegramm* 2007;38:74.] De auteurs van de studie benadrukken dat deze mogelijk te weinig power had om eventuele verschillen te ontdekken voor de secundaire eindpunten.
46. Anonymous. Häufigkeit van Blutungskomplikationen bei älteren antikoagulierten Patienten. *Arzneimittelbrief* 2007;41:54-5. Comment on: Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.