

Nouveautés dans la fibrillation auriculaire

P. JABRE^{1,2}, X. JOUVEN²

1. Introduction

La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque, survenant chez 1-2 % de la population générale. Sa prévalence devrait au moins doubler dans les 50 prochaines années suite au vieillissement de la population (1). La FA est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque et de décès.

Dans sa forme la plus fréquente, la FA est une maladie dégénérative survenant chez le patient âgé, généralement en association avec l'hypertension artérielle, les maladies valvulaires, la maladie coronarienne, les cardiomyopathies, les pneumopathies ou le diabète. Plus rarement, la FA survient chez des patients de moins de 60 ans sans évidence clinique ou échocardiographique de maladie cardiopulmonaire ou d'hypertension artérielle. On parle alors de FA sur cœur sain (*lone atrial fibrillation*). Il existe par ailleurs certaines formes de FA dites secondaires, survenant dans le contexte de pathologies réversibles ou transitoires telles que l'hyperthyroïdie, la myocardite, la péricardite, l'infarctus du myocarde, la chirurgie coronarienne, l'embolie pulmonaire, la pneumonie ou autres atteintes pulmonaires aiguës.

Il est raisonnable de distinguer cliniquement différents types de FA. Au début, elle est *diagnostiquée lors d'un premier épisode* de FA. Ensuite, la FA est considérée comme **paroxystique** en présence d'une FA se terminant spontanément en moins de 7 jours, souvent en moins de 48 heures ; **persistante** si l'arythmie dure

1. SAMU 75 – SAMU de Paris – CHU Necker – Université Paris Descartes – Paris.

2. INSERM U970, PARCC – Paris.

Correspondance : Patricia Jabre – E-mail : Patricia.jabre@nck.aphp.fr – SAMU 75 – Hôpital Necker Enfants Malades – 149, rue de Sèvres, 75015 Paris. Tél. : 01 44 49 23 23. Fax : 01 44 49 24 24.

plus de 7 jours ou moins de 7 jours mais nécessite une cardioversion électrique ou pharmacologique ; **persistante prolongée** si l'arythmie dure plus d'un an et ; **permanente** en cas d'échec ou d'absence de tentative de restauration du rythme sinusal (2).

La prise en charge thérapeutique de la FA s'avère souvent difficile. Cependant, les dernières années ont été marquées par de nombreux progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables de la FA, permettant ainsi certaines avancées thérapeutiques.

2. Mécanismes physiopathologiques à l'origine de la fibrillation auriculaire

La FA nécessite un élément déclenchant (*trigger*) et un substrat anatomique capables d'initier et de maintenir l'arythmie. En parallèle, de multiples mécanismes semblent impliqués, tels que la réentrée, le remodelage atrial ou l'influence du système nerveux autonome (3). Ils ne sont à ce jour pas totalement élucidés.

2.1. Réentrée multiple

Jusqu'à la fin des 1980, l'hypothèse de multiples ondelettes de réentrées était reconnue comme le mécanisme principal de la FA. Selon cette hypothèse, la FA résulterait du fractionnement de fronts d'ondes se propageant dans les oreillettes, entraînant des « ondelettes filles » qui s'auto-entretiennent. D'après ce modèle, la quantité d'ondes présentes à un moment donné dépend de la longueur d'onde du circuit de réentrée (qui est le produit de la vitesse de conduction atriale et de la période réfractaire) et de la masse atriale. En effet, la persistance de la FA est favorisée par une augmentation de la masse atriale, un raccourcissement de la période réfractaire et une diminution de la vitesse de conduction.

Les traitements antiarythmiques augmentent la longueur d'onde, diminuant ainsi le nombre de circuits et pouvant donc entraîner la disparition de la FA.

2.2. Foyers déclenchants

La FA peut être causée par un déclencheur (*trigger*) à partir de foyers ectopiques rapides localisés en grande majorité au niveau des orifices des veines pulmonaires (VP). Les foyers se situent dans des manchons de tissu musculaire atrial s'étendant dans ces structures. Les mécanismes impliqués dans la production de l'activité ectopique par ces manchons musculaires, ainsi que le mécanisme exact de l'initiation de la FA par l'activité rapide ne sont à ce jour pas résolus. Il est tout à fait probable que plusieurs mécanismes soient impliqués, avec un foyer ectopique (mécanisme d'automatisme anormal ou activité déclenchée) qui déclencherait une réentrée initialement autour des VP, se généralisant par la suite en réentrées multiples dans les oreillettes.

2.3. Rotors

Des travaux effectués chez les animaux ont suggéré que dans certains cas, la FA pouvait être maintenue par un *rotor* qui est une onde spiralée rotationnelle mobile à haute fréquence (sorte de tornade), située habituellement au niveau de la paroi postérieure de l'oreillette gauche (OG) et résultant en une distribution spatiale de gradients de fréquences (4, 5). Ainsi, des foyers déclenchants situés au niveau ou proche des VP pourraient initier des rotors responsables du maintien de la FA, suite à la conduction anormale d'une impulsion et de la rupture du front d'onde.

2.4. Remodelage atrial

N'importe quelle maladie cardiaque structurale peut déclencher un processus lent mais progressif de remodelage structural dans les ventricules et les oreillettes. Le remodelage structural a comme conséquence une dissociation électrique entre les fibres musculaires et des hétérogénéités locales de la conduction facilitant le déclenchement de la FA. L'expérience clinique suggère que la FA paroxystique progresse fréquemment en FA persistante, et plus la FA persiste, plus il est difficile de rétablir le rythme sinusal ou de le maintenir après cardioversion (6, 7). Des études animales ont montré que la FA modifie certaines propriétés au niveau des oreillettes afin de favoriser son propre maintien, menant ainsi au principe selon lequel *la FA engendre la FA* (8). Plusieurs mécanismes semblent être impliqués dans ce processus de remodelage atrial (9). Le premier est le remodelage électrique et consiste en des modifications des canaux ioniques et de l'équilibre intracellulaire du calcium, résultant en un raccourcissement des périodes réfractaires effectives. Ce phénomène commence déjà quelques minutes après le début de la FA, et devient complet en 24 à 48 heures. Cependant, suite à cette période, la probabilité de persistance de la FA continue à s'accroître, suggérant l'implication de mécanismes additionnels qui augmenteraient la vulnérabilité par rapport à la FA. Le *remodelage contractile* est aussi lié à des altérations du calcium intracellulaire et survient également dès le début de l'arythmie. Ce processus semble mener à la paralysie atriale avec une augmentation de la compliance, aboutissant en une dilatation de l'oreillette en l'espace de plusieurs jours à plusieurs semaines. Cette augmentation du stress pariétal semblerait être à son tour responsable d'un *remodelage structurel*, tel que la fibrose, qui a été mis en évidence chez les patients avec une FA au long cours.

2.5. Système nerveux autonome

Des ganglions contenant les fibres sympathiques et parasympathiques sont présents au niveau de la surface épicaudique des deux oreillettes. Dans les modèles animaux, la stimulation parasympathique raccourcit les périodes réfractaires des oreillettes et des VP et potentialise l'initiation et la persistance de la FA, alors que la dénervation vagale empêche l'induction de la FA (10). Cependant, l'initiation d'une FA clinique exclusivement d'origine vagale n'a jamais été prouvée.

2.6. Inflammation

L'inflammation et le stress oxydatif pourraient avoir un lien avec la genèse de la FA et contribuer au remodelage structurel qui allonge la durée des épisodes de FA (11). En effet, des infiltrats inflammatoires ainsi que de la fibrose ont été mis en évidence sur des biopsies effectuées chez des patients avec une FA sur cœur sain (12).

2.7. Prédisposition génétique

Des formes familiales de FA de cause génétique existent, surtout des FA avec présentation précoce (13). Durant ces dernières années, de nombreux syndromes cardiaques familiaux associés à la FA ont été identifiés. Les syndromes du QT court et du QT long et le syndrome de Brugada sont associés à des arythmies supra-ventriculaires incluant souvent la FA. La FA est aussi fréquemment observée lors de pathologies génétiques comme la cardiomyopathie hypertrophique, la forme familiale de la préexcitation ventriculaire, et l'hypertrophie ventriculaire gauche associée à des mutations au niveau du gène PRKAG. D'autres formes familiales de FA sont associées à des mutations génétiques responsables d'une perturbation de l'équilibre ionique sodique et potassique, entraînant la FA (14, 15).

3. Prise en charge de la fibrillation auriculaire en urgence

La prise en charge thérapeutique devrait inclure la recherche des critères cliniques de gravité de la FA, l'évaluation du risque emboligène, et la recherche des complications de cette arythmie et des situations prédisposant à la FA. Enfin, le type de FA est à définir. En effet, le choix de respecter, de ralentir, ou d'administrer un antiarythmique ou un choc électrique en dépend, tout comme la durée de l'anticoagulation. En revanche, il est toujours nécessaire de corriger certains facteurs favorisants ou préjudiciables : hypoxémie, ischémie, hypovolémie, anémie, hypertension, hypokaliémie, hypomagnésémie et autre cause métabolique, endocrinienne, infectieuse ou toxique.

Les modalités de cardioversion, ralentissement et/ou anticoagulation que nous proposons s'inspirent largement des récentes recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et de l'*American Heart Association* (AHA) (2, 16).

3.1. Contrôle du rythme cardiaque en urgence

3.1.1. Cardioversion électrique

Lorsqu'un patient présente des signes cliniques de gravité tels qu'une hypotension artérielle, une douleur thoracique et à un moindre degré une décompensation cardiaque et un accident thrombo-embolique pulmonaire ou systémique, un choc électrique en urgence est indiquée pour convertir une fibrillation auriculaire rapide en rythme sinusal.

Une cardioversion immédiate est également recommandée chez les patients dont la FA est associée à une pré-excitation (syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)), quand la tachycardie est très rapide et douloureuse ou qu'une instabilité hémodynamique s'installe.

Chez les patients stables, la cardioversion s'effectue sous anesthésie générale brève. Un monitoring de la tension artérielle et de l'ECG d'au moins 3 heures est recommandé avant de quitter l'hôpital.

L'utilisation de défibrillateurs externes biphasiques est recommandée à cause de la moindre énergie requise et d'une meilleure efficacité par rapport aux défibrillateurs monophasiques. L'emplacement des électrodes en antéropostérieur est plus efficace que l'emplacement en antérolatéral. Le choc doit être synchronisé à l'onde R pour éviter la période vulnérable du segment ST, ce qui pourrait précipiter une fibrillation ventriculaire. La synchronisation est en général automatique, après activation d'une fonction intégrée dans le scope.

3.1.1.1. Complications

Les risques majeurs de la cardioversion sont la survenue d'accidents thromboemboliques, d'arythmies post-cardioversion, et le risque lié à l'anesthésie générale. Une tachycardie ou fibrillation ventriculaire peut apparaître en présence d'hypokaliémie ou d'intoxication aux digitaliques. Des brûlures cutanées peuvent survenir.

3.1.1.2. Récidive après cardioversion

Une récidive peut survenir après les premières minutes d'une cardioversion électrique. Les facteurs prédisposant aux récides sont l'âge, l'ancienneté de la FA, le nombre des précédentes récides, l'augmentation de la taille de l'oreillette gauche et la diminution de la fonction de l'oreillette gauche, et la présence de pathologie coronaire, pulmonaire ou valvulaire mitrale. Un pré-traitement par antiarythmiques comme l'amiodarone, l'ibutilide, le sotalol, la flecaïnide, et la propafénone augmente les chances de récupération d'un rythme sinusal.

3.1.2. Cardioversion pharmacologique

Une conversion spontanée en rythme sinusal survient souvent dans les premières heures voire jours d'une FA. Une cardioversion pharmacologique est indiquée chez les patients chez qui une cardioversion électrique n'est pas nécessaire de première intention, mais pour lesquels un ralentissement de la cadence ventriculaire n'est pas efficace ou contre-indiqué. La conversion pharmacologique par un bolus intraveineux (IV) d'un antiarythmique est moindre qu'avec la cardioversion électrique, mais la cardioversion pharmacologique ne nécessite pas le recours à des sédatifs et peut faciliter le choix de l'antiarythmique pour prévenir les rechutes. La plupart des patients ayant une cardioversion pharmacologique nécessitent une surveillance médicale continue et un monitoring de l'ECG pendant l'administration du médicament et quelques temps après (habituellement environ la moitié de la demi-vie d'élimination du produit) afin de détecter les accidents proarythmiques.

3.1.2.1. Antiarythmiques recommandés

La **flecainide** ou la **propafénone** administrées en IV à des patients avec une FA récente (surtout < 24 h) ont une efficacité établie sur la récupération d'un rythme sinusal. La dose usuelle de flécaïnide est de 2 mg/kg sur 10 min et la majorité des patients présentent une conversion pendant la 1^{re} heure après l'administration IV. A la dose IV de 2 mg/kg sur 10-20 min, la propafénone permet une conversion dans les 30 min à 2 heures. La flécaïnide et la propafénone sont rarement efficaces pour la conversion d'un flutter auriculaire ou d'une FA persistante. L'administration orale de la flécaïnide à la dose de 200-400 mg peut être efficace en cas de FA récente, de même que la propafénone (450-600 mg). La flécaïnide et la propafénone sont contre-indiquées chez les patients ayant une pathologie cardiaque ischémique avec une fonction ventriculaire gauche altérée. De plus, la propafénone est contre-indiquée chez les patients ayant une bronchopathie chronique obstructive.

La cardioversion avec l'**amiodarone** survient après plusieurs heures par rapport à la flécaïnide ou la propafénone. Cependant l'utilisation de l'amiodarone dispense de connaître la fonction ventriculaire gauche. L'administration par voie IV à la dose de 5 mg/kg sur 1 heure est recommandée.

Le choix de l'antiarythmique peut ainsi se faire en fonction des contre-indications et effets secondaires de ces médicaments. En résumé, chez les patients avec FA récente (généralement < 48 h), une tentative de cardioversion pharmacologique en rythme sinusal peut être proposée avec de la flécaïnide ou de la propafénone en IV (en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente) ou de l'amiodarone (en présence de pathologie cardiaque). L'**ibutilide**, peu répandu en France, est efficace mais le risque de proarythmie grave n'est pas négligeable. En préhospitalier, il faut se replier sur l'amiodarone en intraveineux.

3.2. Contrôle de la fréquence cardiaque en urgence

Chez les patients symptomatiques présentant une FA avec une cadence ventriculaire rapide (≥ 120 bpm), il peut être nécessaire de ralentir le cœur. Cette attitude paraît être préférable en préhospitalier ou aux urgences, lorsqu'elle est possible, par rapport à la réduction. La fréquence cardiaque à atteindre doit être entre 80 et 100 battements par minute.

En l'absence de préexcitation, les médicaments recommandés par voie intraveineuse sont les **bêtabloquants** (metoprolol 2,5-5 mg IV, propranolol 1 mg IV, esmolol 10 mg IV) ou les **inhibiteurs calciques nondihydropyridine** (diltiazem 0,25 mg/kg IV en deux minutes, vérapamil 5 mg IV) en l'absence d'hypotension ou d'insuffisance cardiaque.

La **digoxine** peut être utilisée en cas d'insuffisance cardiaque. La digoxine s'utilise initialement à la dose de 0,5-1 mg IV.

L'**amiodarone** intraveineux peut être utilisé en cas d'échec ou contre-indication des médicaments précédents (en cas d'insuffisance cardiaque). L'amiodarone

s'utilise initialement à la dose IV de 5 mg/kg en 1 heure et un entretien avec 50 mg/h.

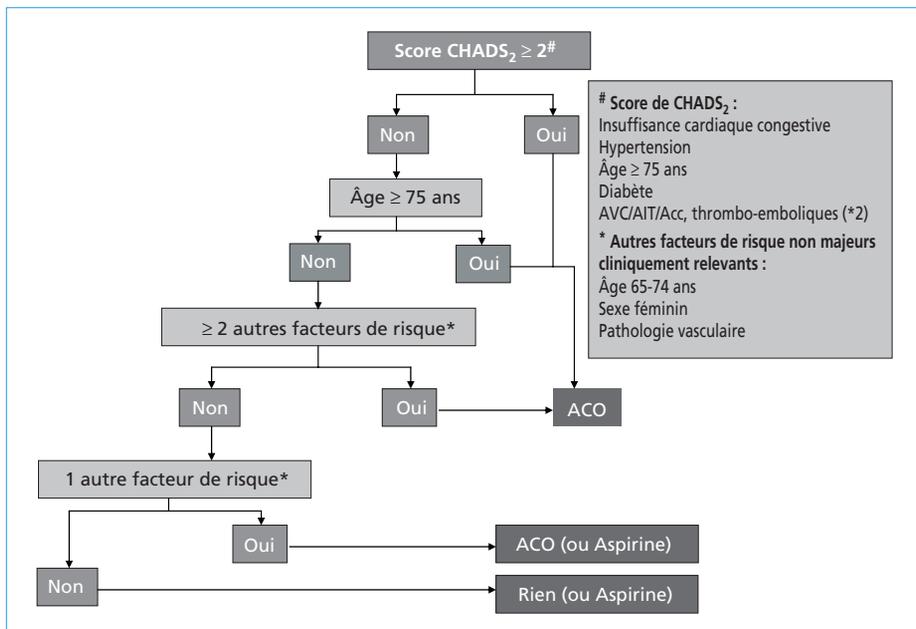
L'action per os de ces médicaments est retardée et cette voie n'est pas justifiée en aigu.

La FA avec une cadence ventriculaire lente peut répondre à l'atropine (0,5-2 mg IV), mais les patients présentant une bradyarythmie symptomatique peuvent nécessiter soit une cardioversion urgente, soit la pose d'un stimulateur cardiaque temporaire.

3.3. Anticoagulation

L'identification des facteurs de risque thrombo-embolique permet de poser l'indication de l'anticoagulation (fig. 1). Le score de CHADS₂ est un outil de stratification du risque thrombo-embolique facile à retenir et pratique à utiliser (17). Le score de CHADS₂ comprend 5 facteurs de risque : C = insuffisance cardiaque congestive, H = hypertension, A = âge ≥ 75 ans, D = diabète et S₂ = stroke pour accident vasculaire cérébral (AVC) / accident ischémique transitoire (AIT). Un antécédent de AVC/AIT vaut 2 points alors que les autres facteurs de risque valent 1 point. Les patients avec un score de CHADS₂ égal à 0 ou 1, ou

Figure 1 – Anticoagulants oraux pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral dans la fibrillation auriculaire



ACO = anticoagulation orale, AVC = accident vasculaire cérébral, AIT = accident ischémique transitoire. Adapté des recommandations pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (2).

nécessitant une évaluation par un score plus détaillé, le score de CHA₂DS₂-VASC est recommandé. Le score de CHA₂DS₂-VASC comprend les critères du score de CHADS₂ et trois items sont rajoutés : V = *vascular disease* pour infarctus du myocarde, plaque de l'aorte ou vasculopathie périphérique, A = âge entre 65 et 74 ans et Sc = *sex category* pour sexe féminin. Un antécédent de AVC/AIT ou un âge ≥ 75 ans valent 2 points alors que les autres facteurs de risque valent 1 point (18). Chez les patients avec une FA valvulaire, la présence d'une sténose mitrale ou de prothèse valvulaire constitue un facteur de risque thrombo-embolique.

3.3.1. Durée ≥ 48 heures ou durée inconnue

Dans le cadre de la FA d'une cardioversion en urgence, les patients dont la FA dure depuis plus de 48h (ou si cette durée est inconnue) devront recevoir de l'héparine non fractionnée (HNF) ou des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) avant la cardioversion si possible. Après la cardioversion, une anticoagulation orale devra être débutée et l'héparinothérapie sera poursuivie jusqu'à obtention d'une anticoagulation efficace (INR 2,0-3,0). La durée du traitement anticoagulant (4 semaines ou à vie) dépendra de la présence de facteurs de risque thrombo-embolique.

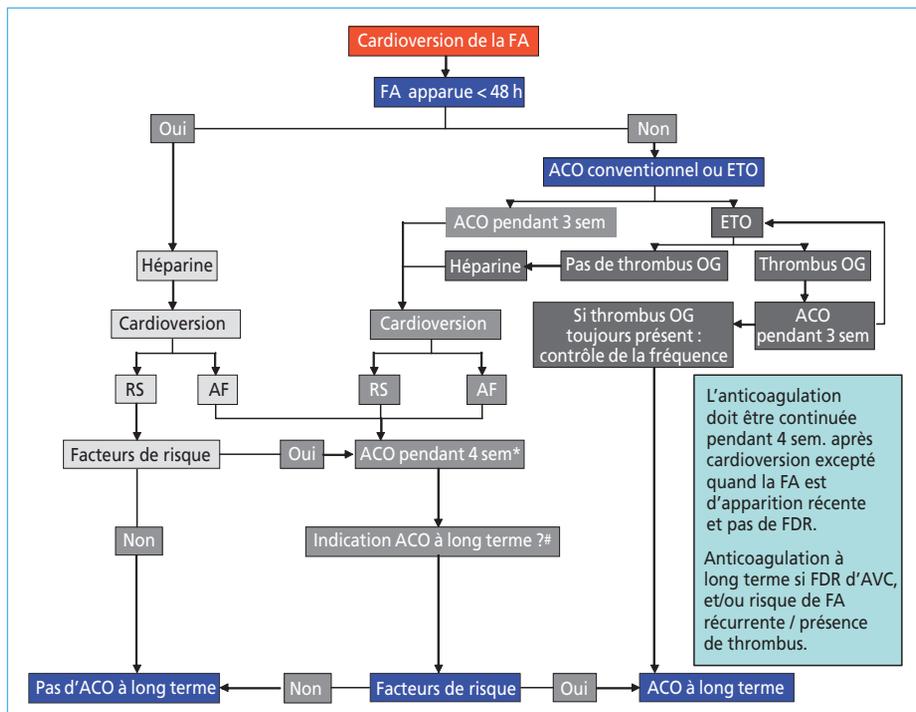
Dans le cadre d'une cardioversion programmée, l'anticoagulation est obligatoire avant la cardioversion programmée d'une FA qui dure depuis plus de 48 h ou de durée inconnue (fig. 2). Une anticoagulation efficace (INR 2,0-3,0) devrait être débutée au moins 3 semaines avant une cardioversion électrique ou pharmacologique et maintenue quatre semaines au moins après réduction. Chez les patients avec des facteurs de risque d'AVC ou de FA récurrente, le traitement anticoagulant devra être continué à vie indépendamment de la récupération d'un rythme sinusal après cardioversion.

Un schéma thérapeutique plus rapide pourrait remplacer les 3 semaines obligatoires d'anticoagulation avant cardioversion au cas où une échographie transœsophagienne (ETO) effectuée avant la cardioversion montre une absence de thrombus auriculaire. Cette technique pourrait être difficile chez les patients instables, et indisponible aux urgences. L'échographie transthoracique ne peut éliminer un thrombus dans l'auricule gauche.

Une stratégie de cardioversion guidée par ETO est recommandée comme alternative à la cardioversion après 3 semaines d'anticoagulation quand des équipes expérimentées et des moyens sont disponibles et quand une cardioversion précoce est nécessaire, une anticoagulation orale avant cardioversion (1) n'est pas indiquée à cause du choix (2) du patient ou de potentiels risques hémorragiques, ou quand il existe un risque important de thrombus dans l'OG ou l'auricule gauche (3).

Si aucun thrombus dans l'OG n'est détecté avec l'ETO, l'HNF ou les HBPM devraient être débutées avant la cardioversion et poursuivies jusqu'à obtention d'une anticoagulation efficace. Si l'ETO détecte un thrombus dans l'OG ou l'auricule gauche, l'anticoagulation orale (INR 2,0-3,0) est nécessaire pour au moins 3 semaines et l'ETO devra être répétée. Si la disparition du thrombus est évidente, la cardioversion peut être faite, et l'anticoagulation post-cardioversion est conti-

Figure 2 – Cardioversion de la fibrillation auriculaire hémodynamiquement stable



FA = fibrillation auriculaire, ACO = anticoagulation orale, ETO = échographie transœsophagienne, OG = oreillette gauche, RS = rythme sinusal, AVC = accident vasculaire cérébral.

Adapté des recommandations pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (2).

nuée à vie. Si le thrombus est toujours présent, la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque devra remplacer celle du contrôle du rythme, particulièrement quand les symptômes de la FA sont bien tolérés, puisqu'il existe un risque important d'accidents thrombo-emboliques en cas de cardioversion (fig. 2).

3.3.2. Durée < 48 heures

Pour les patients de la FA vus dans les 48 h suivant l'installation de la FA, en cas de cardioversion en urgence ou programmée, les besoins d'anticoagulation avant et après une cardioversion sont évalués à partir du risque embolique. Les patients sans facteurs de risque n'ont pas de bénéfice démontré à recevoir une anticoagulation (fig. 2).

4. Place des nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge en urgence

Plusieurs nouveaux anticoagulants, plus faciles à manier que les antivitamines K et de nouveaux antiarythmiques sont en développement. De plus, les progrès dans la compréhension de certains des mécanismes à l'origine de la FA ont mené à des

alternatives thérapeutiques non-pharmacologiques, à savoir l'ablation chirurgicale et l'ablation par radiofréquence. Le bénéfice de ces techniques alternatives doit être envisagé au cas par cas, en dehors de l'urgence.

4.1. Nouveaux anticoagulants

La iatrogénicité induite par les traitements antivitaminé K (AVK) est bien connue, une alternative à ces traitements est donc la bienvenue. De nouveaux anticoagulants – essentiellement 2 familles, les antithrombines (anti-IIa) et les inhibiteurs directs ou indirects du facteur Xa (anti-Xa) – seront bientôt disponibles pour la prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire. Les résultats de plusieurs études viennent d'être publiés récemment mais ces nouveaux anticoagulants ne sont pas encore admis en France dans le traitement de la FA. Dans l'attente de données complémentaires et d'un plus large recul, la prudence devra être la règle puisqu'on ne connaît pas le retentissement de ces produits au long cours.

4.1.1. Anti-IIa

4.1.1.1. Dabigatran etexilate (Pradaxa®)

Actuellement, la seule antithrombine orale disponible est le dabigatran. Il ne dispose actuellement en France que de l'autorisation de mise sur le marché pour la prévention primaire des accidents thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

L'étude RE-LY (*Évaluation randomisée, en simple aveugle de l'anticoagulation à long terme*) a comparé le dabigatran à la warfarine en prévention des AVC sur FA (19). Après des décennies de domination des AVK, le dabigatran surclasse la warfarine. Le dosage de dabigatran à 150 mg 2 fois/j est supérieur en efficacité à la warfarine sur les AVC avec une tolérance identique à l'AVK tandis que le dosage à 110 mg 2 fois/j est non inférieur à l'AVK, tout en étant plus sûr sur le plan des saignements majeurs.

Côté tolérance, aucune inquiétude en particulier sur le plan hépatique qui a bénéficié d'une surveillance rapprochée compte tenu des effets secondaires de la première antithrombine orale, le ximélagatran, retirée du marché il y a 4 ans.

L'absence d'antidote est toutefois un problème en cas de saignement majeur, il faut attendre que le principe actif soit éliminé et envisager une transfusion mais le dabigatran a l'avantage d'une demi-vie assez courte de 14 à 17 heures. Le pic plasmatique est atteint au bout de 2 heures et le dabigatran est éliminé par le rein. Il n'existe pas d'interaction avec les aliments.

Le produit est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min), les patients doivent être traités avec prudence (dose réduite à 150 mg/j). Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en fonction du poids ni du sexe. Chez le sujet âgé (> 75 ans), la dose recommandée est de 150 mg/j.

4.1.2. Anti-Xa

4.1.2.1. Rivaroxaban (Xarelto®)

C'est un anti-Xa direct oral puissant. Il est actuellement indiqué pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

L'étude ROCKET-AF (*Essai comparant le Rivaroxaban à l'AVK pour la prévention de l'AVC dans la FA*), a été menée chez 14 264 patients en FA non valvulaire répartis dans 45 pays (20). Les patients de ROCKET-AF ont été randomisés et traités en double aveugle par rivaroxaban, à la dose de 20 mg/j (15 mg/j pour une clairance de créatinine de 30-49 ml/min), ou par warfarine, avec un INR cible de 2,5, et compris entre 2 et 3. Ces patients étaient à haut risque d'AVC contrairement aux patients inclus dans l'étude RE-LY (55 % versus 20 % des patients avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT respectivement). Le critère primaire d'efficacité était l'incidence des AVC et des autres événements thromboemboliques, durant un suivi maximal de 960 jours. L'étude ROCKET-AF montre que le rivaroxaban est une alternative aux AVK en prévention thromboembolique dans la FA ; l'anti-Xa se montre en effet non inférieur à la warfarine en terme d'efficacité, et son utilisation ne s'accompagne pas d'un surrisque hémorragique. En détaillant les types de saignements, on retrouve toutefois des différences de profil des deux molécules. La réduction des saignements intracrâniens et des hémorragies fatales sous rivaroxaban était accompagnée d'une augmentation des transfusions et des chutes de l'hématocrite dans ce même groupe. Enfin, moins de 50 % des patients sous warfarine dans cette étude ont dépassé le seuil de 58-60 % du temps dans l'intervalle cible, temps à partir duquel la supériorité de la warfarine sur la bithérapie antiplaquettaire a été démontrée. Dans ces conditions, la question se pose de la performance du comparateur.

Sa biodisponibilité est de 70 %. Son pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures, sa demi-vie de 9 à 13 heures, il est éliminé aux deux tiers par le rein.

Le produit est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, de saignement évolutif cliniquement significatif, et d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 ml/min), les patients doivent être traités avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est <15 ml/min. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en fonction du poids ni du sexe ni de l'âge.

4.1.2.2. Apixaban

C'est également un anti-Xa direct oral. Sa biodisponibilité oscille entre 51 et 85 %. Sa demi-vie est de 10 à 15 heures, son élimination est à 25 % rénale et 75 % par métabolisme hépatobiliaire et par excrétion intestinale.

L'étude AVERROES a comparé l'apixaban (5 mg 2 fois/j) à l'aspirine (81-324 mg 1 fois/j) dans la prévention des AVC chez les patients avec risque faible ou intolérants aux AVK (21, 22). L'étude a été arrêtée prématurément en raison de l'évidence de la réduction du nombre d'AVC et d'accidents thromboemboliques systémiques avec l'apixaban comparé à l'aspirine avec une tolérance acceptable pour l'apixaban.

4.1.2.3. Fondaparinux (Arixtra®)

C'est un anti-Xa indirect injectable très puissant, avec une efficacité démontrée pour le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire. Il faut toutefois faire attention à sa tolérance chez des sujets fragiles, insuffisants rénaux, âgés de plus de 75 ans ou d'un poids inférieur à 50 kg. Les thrombopénies induites sont peu probables.

La pharmacocinétique du fondaparinux est bien connue : sa biodisponibilité par voie injectable est de 100 %, il atteint rapidement son pic plasmatique en 1,7 heure, sa demi-vie est de 17 heures chez le sujet sain mais peut dépasser 30 heures chez le sujet âgé. Il est éliminé uniquement par le rein.

À notre connaissance, il n'y a pas, jusqu'à ce jour, d'études publiées évaluant ce produit dans la FA.

4.2. Nouveaux antiarythmiques

En raison des déconvenues observées avec les antiarythmiques de classe I, puis de classe III qui ciblent un blocage « pur » des courants I_{Na} et I_K induisant un substrat arythmogène à l'étage ventriculaire, les industriels et cliniciens tentent de développer soit des médicaments plus spécifiques de l'oreillette avec un blocage préférentiel de courants comme I_{Kur} ou I_{KAch} , soit des médicaments affectant oreillette et ventricules de manière classique mais avec des propriétés pharmacologiques multibloquantes (« bloqueurs multicanaux ») similaires à celles de l'amiodarone. Une multitude de médicaments est en cours de développement. La plupart sont encore à un stade précoce de leur exploitation. Actuellement, il n'existe pas en médecine d'urgence de nouveaux antiarythmiques à disposition. Néanmoins, il nous est paru intéressant de détailler deux antiarythmiques : la dronédarone et le vernakalant.

4.2.1. Dronédarone (Multaq®)

La dronédarone est indiquée chez les adultes cliniquement stables présentant un antécédent de FA ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récives de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque. La dronédarone est un analogue non iodé de l'amiodarone. Elle en possède les effets électrophysiologiques et le pouvoir antiarythmique, sans interférer avec les hormones thyroïdiennes. À la dose de 400 mg 2 fois/j, la dronédarone est bien tolérée, au prix toutefois d'une efficacité moindre que l'amiodarone. La dronédarone assure le blocage spécifique d' I_{KAch} ainsi que d'autres canaux.

L'étude DIONYSOS a comparé l'efficacité et la tolérance de la dronédarone à celles de l'amiodarone dans le maintien du rythme sinusal, chez 504 patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) persistante, lors d'un traitement de courte durée (suivi moyen de 7 mois) (23). Comme attendu, la dronédarone a montré une moindre incidence d'effets indésirables pré-spécifiés, mais plus d'évènements associés au critère composite de jugement principal (récidive de FA ou arrêt prématuré du traitement pour cause d'intolérance ou de manque d'efficacité). Au total, 184 patients (73,9 %) ont atteint le critère principal d'évaluation dans le groupe dronédarone, contre 141 patients (55,3 %) dans le groupe amiodarone ($p < 0,001$). Après une cardioversion électrique réussie, une récurrence de FA a été observée chez 36,5 % des patients du groupe dronédarone contre 24,3 % des patients du groupe amiodarone. Les patients traités par amiodarone ont eu tendance à arrêter prématurément le traitement plus souvent que ceux traités par dronédarone (34 contre 26). L'étude DIONYSOS a également montré une diminution de 20 % en faveur de la dronédarone comparativement à l'amiodarone sur le critère secondaire pré-spécifié de tolérance (83 contre 107 ; $p = 0,1291$). Ce critère secondaire incluait les effets indésirables de type thyroïdien, hépatique, pulmonaire, neurologique, cutané, oculaire et gastro-intestinal, ou tout arrêt prématuré du traitement pour effets indésirables quel qu'en soit la nature. Dans le groupe dronédarone, moins d'effets indésirables thyroïdiens (2 contre 15) et neurologiques (3 contre 17) ont été observés, ainsi que moins d'arrêts prématurés du traitement pour effet indésirable, quelle qu'en soit la nature (13 contre 28). En revanche, les effets indésirables de type gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements) ont été plus fréquents dans le groupe dronédarone (32 contre 13), tel qu'observé dans les études antérieures.

La dronédarone est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque de classe III instable et IV de la classification NYHA, de clairance de la créatinine < 30 mg/mL ou de prise de médicaments allongeant le QT ou les inhibiteurs puissants du CYP3A4. Les doses de digoxine doivent être réduites. Récemment, une alerte a été donnée lorsque 2 patients américains, traités avec la dronédarone, ont dû subir une transplantation hépatique. Les patients déjà sous traitement devront réaliser un bilan hépatique sanguin selon l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

4.2.2. Vernakalant (*Brinavess*®)

Le vernakalant a reçu récemment l'approbation de l'Union Européenne pour la conversion rapide de la fibrillation auriculaire récente en rythme sinusal chez l'adulte : pour les patients non opérés atteints de fibrillation atriale depuis sept jours ou moins, et pour les patients ayant subi une intervention cardiaque atteints de fibrillation auriculaire depuis trois jours ou moins. Il n'est pas encore commercialisé en France. Le vernakalant, injectable, est un bloqueur des canaux sodiques atriaux et des courants potassiques I_{Kur} et I_{KAch} . Bien que ses propriétés pharmacologiques soient relativement étendues, le degré de spécificité auriculaire et la demi-vie très courte du médicament expliquent son efficacité dans cette indication.

L'approbation du vernakalant est basée sur les résultats de trois études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo (ACT I, ACT II et ACT III) et d'un essai avec comparateur actif (AVRO) (24, 26-28).

Dans les études ACT I et III, 390 patients hémodynamiquement stables atteints de fibrillation auriculaire de courte durée (de 3 heures à 7 jours) ont été évalués. L'efficacité du vernakalant en matière de conversion de la fibrillation auriculaire récente en rythme sinusal pendant au moins une minute dans les 90 minutes qui suivent le début de l'administration a été comparé à celle d'un placebo. Dans l'étude ACT I, 51,7 % des patients sous vernakalant ont connu une conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal contre 4,0 % de ceux sous placebo ($p < 0,0001$) (24). La conversion des patients aux urgences était bien tolérée avec de rares cas de bradycardie et d'hypotension, et aucun cas de torsade de pointes ou de fibrillation ventriculaire (25). Dans l'étude ACT III, 51,2 % des patients sous vernakalant ont connu une conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal contre 3,6 % de ceux sous placebo ($p < 0,0001$) (27). La conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal s'est produite rapidement; chez les patients ayant répondu au traitement, la durée médiane avant conversion était de 10 minutes à compter du début de la première perfusion, sur la base des résultats communs des études ACT I et ACT III.

L'efficacité du vernakalant a également été étudiée dans l'étude ACT II chez 150 patients atteints de fibrillation auriculaire prolongée (durée de 3 à 72 heures) survenue entre 24 heures et 7 jours après un pontage artériel coronaire et/ou une chirurgie valvulaire. Dans cette étude, 47 % des patients sous vernakalant ont effectivement connu une conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal contre 14 % des patients sous placebo ($p = 0,0001$) (26).

Dans l'étude AVRO (*Étude de supériorité, randomisée, contrôlée, multicentrique, en double aveugle, avec perfusion de vernakalant en comparaison avec l'amiodarone chez les sujets atteints de fibrillation auriculaire récente*), le vernakalant a prouvé qu'il agissait considérablement plus rapidement que l'amiodarone en IV, pour restaurer le rythme sinusal chez les patients atteints de FA. Le vernakalant a été étudié chez 116 patients atteints de FA (de 3 à 48 heures) en comparaison avec 116 patients sous amiodarone. La perfusion d'amiodarone a été administrée sur une durée de deux heures (c'est-à-dire une heure avec une dose initiale de 5 mg/kg, suivie par une heure de perfusion de maintien de 50 mg) dans le but de comparer la conversion rapide en rythme sinusal. Le critère de jugement principal correspondait au taux de conversion en rythme sinusal pendant au moins une minute dans les 90 minutes qui suivent l'administration. Dans cette étude, 52 % des patients sous vernakalant ont connu une conversion de la FA en rythme sinusal dans les 90 minutes contre 5 % des patients sous amiodarone ($p < 0,0001$) (28).

Le vernakalant est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Le vernakalant est également contre-indiqué chez les patients atteints de sténose aortique grave, de tension systolique

< 100 mmHg et d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et NYHA IV. En outre, le vernakalant est contre-indiqué chez les patients avec QT long, en cas de bradycardie grave, de dysfonctionnement du noeud sinusal ou de bloc auriculo-ventriculaire de second ou de troisième degré en l'absence d'un pacemaker. Le vernakalant est également contre-indiqué chez les patients sous antiarythmiques IV (de classes I et III) dans les quatre heures précédant l'administration du vernakalant et chez les patients atteints d'un syndrome coronaire aigu au cours des 30 jours précédents.

Une surveillance de la pression artérielle et de l'ECG est recommandée lors de son utilisation. Les effets secondaires cliniquement significatifs observés lors des essais cliniques incluaient l'arythmie ventriculaire et l'hypotension. Généralement, l'hypotension se produit tôt, soit lors de la perfusion soit peu de temps après la fin de celle-ci, et peut habituellement être corrigée à l'aide de mesures de remplissage standards. Dans les études cliniques, les réactions défavorables les plus fréquemment relevées (supérieures à 5 %) lors des 24 premières heures suivant l'administration du vernakalant étaient la dysgueusie (20,1 %), le ronflement (14,6 %) et les paraesthésies (9,7 %).

5. Conclusion

La FA est une arythmie hautement complexe dont la genèse et le maintien sont multifactoriels, avec de multiples aspects qui demeurent encore non résolus à ce jour.

La découverte d'une FA bien tolérée en préhospitalier ne nécessite aucune mesure thérapeutique préhospitalière. Devant une FA mal tolérée, le traitement sera d'abord symptomatique chaque fois que possible (correction de la volémie, d'une hypertension, hypoxie, hypokaliémie, douleur aiguë, fièvre élevée) suivie éventuellement par un traitement ralentisseur intraveineux. Si ces mesures ne sont pas indiquées, trop lentes à mettre en place ou inefficaces, une cardioversion devra être pratiquée, encadrée par une anticoagulation.

Les nouveaux antiarythmiques et les nouveaux antithrombotiques anti-Xa et anti-IIa feront probablement bientôt partie de l'arsenal thérapeutique de la FA et de la prévention des accidents thrombo-emboliques sur FA. Dans l'attente de leur mise sur le marché pour ces indications précises et d'un plus large recul, la prudence devra être la règle puisqu'on ne connaît pas le retentissement de ces produits au long cours.

Références

1. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 ; 285 : 2370-2375.
2. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 ; 31 (19) : 2369-429.
3. Fassa A.A., Shah D.C. Mécanismes physiopathologiques de la fibrillation auriculaire. *Kardiovaskuläre Medizin* 2008 ; 11 (9) : 265-273.
4. Jalife J., Berenfeld O., Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 ; 54 : 204-16.
5. Atenza F., Jalife J. Reentry and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007 ; 4 : S13-6.
6. Shiroshita-Takeshita A., Brundel B.J., Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol* 2005 ; 13 : 181-93.
7. Tieleman R.G. The pathophysiology of maintenance of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 ; 26 : 1569-71.
8. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 ; 92 : 1954-68.
9. Allesie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 ; 54 : 230-46.
10. Schauerte P., Scherlag B.J., Pitha J. et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000 ; 102 : 2774-80.
11. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001 ; 104 : 2886-91.
12. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997 ; 96 : 1180-4.
13. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004 ; 291 : 2851-2855.
14. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005 ; 293 : 447-454.
15. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003 ; 299 : 251-254.
16. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011 ; 123 (1) : 104-23.
17. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 ; 285 (22) : 2864-70.
18. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 ; 137 (2) : 263-72.
19. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010 ; 376 (9745) : 975-83.

20. ROCKET A.F. Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010 ; 159 (3) : 340-347.
21. Eikelboom J.W., O'Donnell M., Yusuf S. et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010 ; 159 (3) : 348-353.
22. AVERROES: Apixaban yields significant reductions in stroke, no increased bleeding. Available at www.theheart.org. Accessed on August 31, 2010.
23. Le Heuzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D. et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 ; 21 (6) : 597-605.
24. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008 ; 117 (12) : 1518-25.
25. Stiell I.G., Dickinson G., Butterfield N.N. et al. Vernakalant hydrochloride: A Novel Atrial-selective agent for the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2010 ; 17 (11) : 1175-82.
26. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B. et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 ; 2 (6) : 652-9.
27. Pratt C.M., Roy D., Torp-Pedersen C. et al. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010 ; 106 (9) : 1277-83.
28. Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S.H. et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 57 (3) : 313-21.

