

ADHÉSION AUX RÈGLES DU TRAITEMENT ANTI-THROMBOTIQUE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

P. MÉLON (1), C. GARWEG (2), P. LANCELLOTTI (3), L.A. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : L'adhérence aux règles du traitement anti-thrombotique de la fibrillation auriculaire permet de réduire de manière significative le risque d'accident vasculaire cérébral. Nous revoyons les critères d'instauration d'un traitement par anti-vitamine K ainsi que sa gestion dans la pratique quotidienne chez les patients en fibrillation auriculaire.

MOTS-CLÉS : Fibrillation auriculaire - Anticoagulation - Recommandations - Accident vasculaire cérébral - Hémorragie

ADHERENCE TO THE RULES FOR ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN ATRIAL FIBRILLATION

SUMMARY : Adherence to the rules for antithrombotic treatment in atrial fibrillation patients significantly reduces the risk of stroke. We review the criteria for the use of anti-vitamin K as well as its daily management in patients with atrial fibrillation.

KEYWORDS : Atrial fibrillation - Anticoagulation - Guidelines - Stroke - Haemorrhage

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire expose le patient à un risque accru (multiplié par 5) de survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) entraînant, dans la majorité des cas, des séquelles irréversibles graves voire le décès (1, 2). L'utilisation rationnelle du traitement anti-thrombotique permet de réduire de manière significative cette redoutable complication tout en maîtrisant le risque hémorragique (3-5).

EVALUATION DU RISQUE D'AVC : LE SCORE CHADS₂

Le risque d'AVC est indépendant du type de fibrillation auriculaire (paroxystique, persistante ou permanente). Il dépend de paramètres cliniques (âge, hypertension, diabète, décompensation cardiaque, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, accident embolique périphérique ...) et échocardiographiques (diamètre de l'oreillette, fraction d'éjection du ventricule gauche, présence de contraste spontané, ...) (3, 6, 7). En pratique clinique, l'évaluation du risque d'AVC est le plus souvent réalisée au moyen du score CHADS₂. Chaque lettre de cet acronyme anglo-saxon (C = congestive heart failure, H = hypertension, A = age \geq 75, D = diabetes, S = stroke or transient ischemic accident) correspond à un facteur de risque qui reçoit 1 point à l'exception de la lettre S qui en reçoit 2 (Tableau I). L'addition des points donne un score correspondant au risque de survenue d'un AVC

qui détermine le choix du traitement anti-thrombotique (Tableau II).

CHOIX DU TRAITEMENT ANTI-THROMBOTIQUE

Le choix du traitement anti-thrombotique prend en compte à la fois le risque de survenue d'AVC lié à la fibrillation auriculaire et le risque d'hémorragique lié au traitement anti-thrombotique (Tableau III). Les patients avec un score CHADS₂ égal à 0 doivent bénéficier d'une anti-agrégation par acide acétylsalicylique (AAS). Lorsque le score CHADS₂ est de 1, il est possible d'utiliser l'AAS ou une anti-vitamine K (AVK) (9). Dans ce cas, le choix de l'AVK peut être privilégié sur la base de paramètres échocardiographiques anormaux et d'antécédent d'accident vasculaire définitif, transitoire ou périphérique. Un score CHADS₂ \geq 2 est associé à un risque élevé d'AVC qui justifie la prescription d'une AVK.

Chez les patients avec un score CHADS₂ \geq 2 qui bénéficient de la mise en place d'endoprothèses coronaires ou périphériques, le clopidogrel en association avec l'AAS ne peut pas être

TABLEAU I. DÉFINITION DU SCORE CHADS₂

Critères de risque	Score
• Décompensation cardiaque	1
• Hypertension	1
• Age \geq 75 ans	1
• Diabète	1
• AIT ou AVC	2

AIT = accident ischémique transitoire;
AVC = accident vasculaire cérébral.

(1) Chef de Clinique (2) Assistant (3) Chef de Clinique, Professeur de Clinique, Agrégé (4) Professeur Ordinaire, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

TABLEAU II. EVALUATION DU RISQUE D'AVC EN FONCTION DU SCORE CHADS₂

Score CHADS ₂	Risque D'AVC %/an (95% IC)
0	1,9 (1,2-3)
1	2,8 (2,0-3,8)
2	4,0 (3,1-5,1)
3	5,9 (4,6-7,3)
4	8,5 (6,3-11,1)
5	12,5 (8,2-17,5)
6	18,2 (10,5-27,4)

AVC = accident vasculaire cérébral; IC = intervalle de confiance

TABLEAU III. TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Score CHADS ₂	Traitement
0	AAS (80-325 mg)
1	AAS (80-325 mg) ou AVK (INR cible 2,5)
≥2	AVK (INR cible 2,5)

AAS = acide acétylsalicylique; AVK = anti-vitamine K

utilisé comme un traitement alternatif efficace même temporairement. Afin de réduire au maximum le temps d'exposition à une trithérapie (AAS + clopidogrel + AVK) qui accroît potentiellement le risque hémorragique, ces patients doivent préférentiellement recevoir une endoprothèse non enrobée ou bénéficier d'une revascularisation chirurgicale (10).

INITIATION DU TRAITEMENT PAR AVK

En fonction du profil de risque propre à chaque patient, l'initiation d'un traitement par AVK pour une fibrillation auriculaire chronique peut être réalisée en ambulatoire sans être nécessairement associée à l'administration sous-cutanée d'une héparine à bas poids moléculaire (HBPM). En effet, le risque de survenue d'un AVC durant la période d'équilibration du traitement reste faible (risque annuel <15% chez les patients avec le plus haut risque). Pour les patients à haut risque, il faut considérer l'administration d'une HBPM lors de l'introduction de l'AVK. Dans ce cas, l'HBPM est administrée à dose anticoagulante (1 mg/kg 2x/j ou 1,5 mg/kg 1x/J). Elle n'est interrompue que 24 à 48 heures après l'obtention d'une anticoagulation efficace par l'AVK.

Pour limiter le risque d'hémorragies lors de l'initiation du traitement, il ne faut pas prescrire de doses de charge élevée. Pour l'acénocouma-

rol (Sintrom®), la dose initiale quotidienne est habituellement de 4 mg durant les trois premiers jours. En fonction de l'âge, du risque d'interaction médicamenteuse, d'un faible poids (<40 kg), d'une insuffisance rénale, cette dose initiale doit être réduite.

INTENSITÉ ET MONITORAGE DU TRAITEMENT PAR AVK

Le niveau de l'anticoagulation réalisée par une AVK doit être mesuré par le temps de prothrombine exprimé en International Normalized Ratio (INR). L'INR cible est compris entre 2 et 3 pour les patients en fibrillation auriculaire (11, 12).

Lors de l'initiation du traitement, le premier INR est réalisé au deuxième ou troisième jour puis quotidiennement jusqu'à l'obtention de l'INR cible. Ensuite, il est raisonnable de réaliser 1 à 2 dosages par semaine durant les 4 premières semaines. Un dosage par mois est conseillé à la phase chronique. Une nouvelle mesure de l'INR est indispensable en cas de changement de dose, habituellement dans les 72 heures pour un changement majeur ou dans les 10 jours pour un changement mineur. En cas de traitement au long cours, la mesure de l'INR est associée à la réalisation d'un hémogramme et d'une numération plaquettaire, tous les 6 à 12 mois pour démasquer d'éventuels saignements occultes ou à bas bruit.

EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DU TRAITEMENT PAR AVK

L'efficacité et la sécurité du traitement nécessitent une prise en charge rigoureuse. Lors de son initiation, le médecin doit prendre le temps d'expliquer au patient le but et les risques potentiels du traitement. A ce moment, il convient de démarrer un carnet de suivi du traitement dans lequel seront consignés la dose quotidienne de l'AVK ainsi que la date et le résultat de chaque mesure de l'INR. Il convient de prescrire la prise de l'AVK au soir à distance régulière du repas. La mesure de l'INR est réalisée le matin. Cela permet de disposer du résultat dans l'après-midi avant la prochaine prise vespérale dont la dose peut alors être adaptée sans retard si nécessaire.

INTERACTIONS ALIMENTAIRE ET MÉDICAMENTEUSE

En l'absence de difficulté d'équilibration du traitement par AVK, il n'y a pas lieu d'imposer de restrictions alimentaires. Les interactions médicamenteuses avec les AVK sont nombreu-

ses (antibiotiques, antimycosiques, analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, antiparasitaires, antidépresseurs, antiépileptiques...). En cas de prescription ou d'arrêt de certains médicaments, il convient de rapprocher les contrôles de l'INR.

Il est utile de se rappeler que l'amiodarone (Cordarone®) fréquemment utilisée chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire augmente l'effet des AVK.

CARDIOVERSION ÉLECTIVE ET AVK

La cardioversion électrique ou pharmacologique d'une fibrillation auriculaire installée depuis au moins 48 heures justifie l'instauration préalable d'une anticoagulation (13, 14). Deux protocoles d'anticoagulation sont disponibles (Fig. 1).

Le protocole classique consiste à initier un traitement par AVK, souvent sous couverture initiale d'une HBPM à dose anticoagulante. Après l'obtention d'un INR thérapeutique (compris entre 2 et 3), les injections d'HBPM sont interrompues avec le maintien d'un INR cible de 2,5 durant 3 à 4 semaines (15). Après réalisation de la cardioversion, l'anticoagulation est maintenue durant au moins 4 semaines supplémentaires, voire définitivement en fonction de la sévérité du score CHADS₂ (16).

Le protocole guidé par une échocardiographie transoesophagienne (ETO) permet de réduire la période d'anticoagulation précédant la cardioversion (17). En l'absence de détection d'un thrombus, la cardioversion peut être réalisée après l'initiation d'une anticoagulation par HBPM sous-cutanée ou après au minimum 5 jours d'administration de Sintrom avec l'obtention d'un INR thérapeutique. L'anticoagulation est ensuite maintenue au minimum durant 4 semaines, voire définitivement en fonction de la sévérité du score CHADS₂. Si l'ETO démontre la présence d'un thrombus, la cardioversion est reportée d'au minimum 4 semaines avec le maintien définitif de l'anticoagulation. Avant une nouvelle tentative de cardioversion, il est conseillé de réaliser une ETO de contrôle pour confirmer la disparition du thrombus.

GESTION PÉRIOPÉRATOIRE DES AVK

L'arrêt du traitement par AVK pour une procédure diagnostique ou thérapeutique invasive dépend du risque hémorragique (18). Le Tableau IV reprend les principales procédures qui justifient ou non l'arrêt de l'AVK. Dans certains cas comme l'extraction dentaire, la dose d'AVK

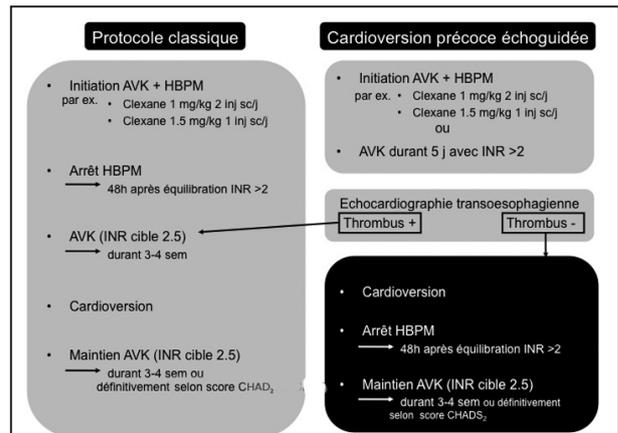


Figure 1. Protocole de cardioversion d'une fibrillation auriculaire ≥ 48 heures.

TABLEAU IV. PROCÉDURES INVASIVES ET AVK

Arrêt de l'AVK	Pas d'arrêt l'AVK
<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscopie diagnostique et thérapeutique • Biopsie rénale, prostatique, hépatique • Broncoscopie avec biopsie • Gastroscopie avec biopsie • Implantation ou remplacement d'un stimulateur et d'un défibrillateur cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> • Cataracte • Extraction dentaire • Bronchoscopie sans biopsie • Gastroscopie sans biopsie • Petite chirurgie dermatologique (excision naevi, carcinomes squameux et basocellulaires, kératose actinique)

	Risque élevé	Risque modéré à faible
	<ul style="list-style-type: none"> • Score CHADS₂ 5-6 • Antécédent AVC/AIT • Maladie valvulaire rhumatismale 	<ul style="list-style-type: none"> • Score CHADS₂ 3-4 • Score CHADS₂ ≤2
Arrêt de l'AVK	<ul style="list-style-type: none"> • Sintrom 2-3 j avant l'intervention • Marevan 5-7 j avant l'intervention • Marcoumar 7-10 j avant l'intervention 	
HBPM préopératoire	Dose thérapeutique par ex. CLEXANE 1 mg/kg 2x/j ou 1.5 mg/kg 1x/j	Dose préventive par ex. CLEXANE 1 mg/kg 1x/j
Dernière dose préopératoire d'HBPM	24 heures avant l'intervention	
INTERVENTION		
Reprise postopératoire de l'AVK	<ul style="list-style-type: none"> • 12 à 24 heures après l'intervention en fonction du type de l'intervention, de l'état général, du risque hémorragique, de la présence d'un drainage • Maintenir l'HBPM jusqu'à INR >2 sous AVK 	

Figure 2. Gestion périopératoire des AVK.

est adaptée pour obtenir un INR proche de 2 le jour de l'intervention. En cas de suspension du traitement par AVK durant le période périopé-

TABLEAU V. GESTION D'UN SURDOSAGE EN AVK

INR	Saignement	Mesure thérapeutique
>2 et <5	Absent	Diminuer la dose d'AVK ou Suspendre 1 prise d'AVK et reprendre l'AVK dès l'obtention d'INR thérapeutique ou Ne pas réduire la dose d'AVK si INR modérément augmenté
≥5 et <9	Absent	Suspendre 1 à 2 prise d'AVK et reprendre AVK à dose réduite dès l'obtention d'un INR thérapeutique, ou Suspendre une dose d'AVK et administrer 1 à 2,5 mg de vitamine K <i>per os</i>
≥9	Absent	Suspendre la prise d'AVK et administrer 5 à 10 mg de vitamine K <i>per os</i> . Mesurer l'INR et administrer éventuellement une dose supplémentaire de vitamine K. Reprendre l'AVK à dose réduite dès l'obtention d'un INR thérapeutique
Quelconque	Présent	Hospitalisation. Suspendre la prise de l'AVK. Administrer 10 mg de vitamine K en perfusion intraveineuse lente, plasma frais congelé et autres facteurs de coagulation en fonction de la gravité du saignement. Mesurer fréquemment l'INR.

ratoire, la dose relais d'HBPM prescrite dépend du niveau de risque (élevé, modéré ou faible) de survenue d'un accident thrombo-embolique (Fig. 2). Les patients avec un risque modéré à faible reçoivent une seule injection par jour d'HBPM à la dose de 1 mg/kg tandis que ceux avec un risque élevé reçoivent une injection par jour d'HBPM à la dose de 1.5 mg/kg ou deux injections de 1 mg/kg. Le moment de la reprise postopératoire de l'anticoagulation par AVK dépend du type d'intervention, de l'état géné-

ral, du risque hémorragique, de la présence d'un système de drainage (19).

SURDOSAGE EN AVK

La gestion d'un surdosage en AVK, résumée dans le Tableau V, dépend de la valeur de l'INR et de l'absence ou de la présence d'un saignement.

EVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE SOUS AVK

Le surdosage en AVK est la cause principale de survenue d'un saignement (20). Des antécédents de saignement digestif, d'AVC, d'insuffisance rénale, d'anémie ou d'hypertension artérielle augmentent également ce risque. Le risque de saignement cérébral augmente avec l'âge. Chez le sujet âgé, le monitoring de l'anticoagulation sera rapproché si nécessaire en ciblant une valeur de l'INR comprise entre 2,0 et 2,5.

CONCLUSION

La prescription des AVK dans la fibrillation auriculaire doit être basée sur la présence de facteurs de risques favorisant la survenue d'AVC identifiés par le score CHADS₂. Un INR cible compris entre 2 et 3 permet de prévenir la survenue d'un AVC aux conséquences dévastatrices chez la grande majorité des patients sans excès de saignement. Le succès du traitement anticoagulant dépend de la collaboration du patient et d'une réévaluation périodique du rapport risque-bénéfice. Néanmoins, les contraintes et les limitations du traitement par AVK rendent difficile l'application des règles de l'anticoagulation de la fibrillation dans la pratique quotidienne. L'avènement des anti-thrombines devrait révolutionner notre pratique quotidienne en supprimant le monitoring fastidieux de l'INR et la majorité des interactions médicamenteuses et alimentaires (21).

BIBLIOGRAPHIE

1. PA Wolf, RD Abbott, WB Kannel.— Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, **22**, 983-988.
2. Go AS.— The epidemiology of atrial fibrillation in elderly persons: the tip of the iceberg. *Am J Geriatr Cardiol*, 2005, **14**, 56-61.
3. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized control trials. *Arch Intern Med*, 1994, **154**, 1449-1457.
4. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al.— Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidenced-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, **133**, 546S-592S.

5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al.— ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**, e149–e246.
6. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al.— Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAFI-III clinical trials. *Stroke*, 1999, **30**, 1223-1229.
7. Stroke prevention in Atrial Fibrillation Investigators.— Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1995, **5**, 147-157.
8. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al.— Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001, **285**, 2864-2870.
9. Gage BF, van Walraven C, Pearce I, et al.— Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*, 2004, **110**, 2287-2292.
10. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, et al.— Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 818-825.
11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation.— Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*, 1996, **348**, 633-638.
12. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al.— Impact of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and stroke mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1019-1026.
13. Lown B.— Electrical reversion of arrhythmias. *Br Heart J*, 1967, **29**, 469-489.
14. Goldman M.— The management of chronic atrial fibrillation: indications and method for conversion to sinus rhythm. *Prog Cardiovasc Dis*, 1959, **2**, 465-479.
15. Collings LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al.— Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation: reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation*, 1995, **92**, 160-163.
16. O'Neill PG, Puleo PR, Bolli R, et al.— Return of atrial mechanical function following electrical cardioversion of atrial dysrhythmias. *Am Heart J*, 1990, **120**, 353-359.
17. Klein AL, Grimm RA, Murray MD, et al.— Use of transoesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1411-1420.
18. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al.— The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidenced-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, **133**, 299S-339S.
19. Pengo V, Cucchini U, Denas G, for the Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic T.— Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery. an inception cohort management study. *Circulation*, 2009, **119**, 2920-2927.
20. 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 Intern Med*, 2004, **141**, 745-752.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.— Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1139-1151.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Mélon, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.