



Fibrillation atriale chez le sujet âgé

Dr Carmelo LAFUENTE

G.H. Pitié-Salpetrière-Charles Foix

Ivry-sur-Seine

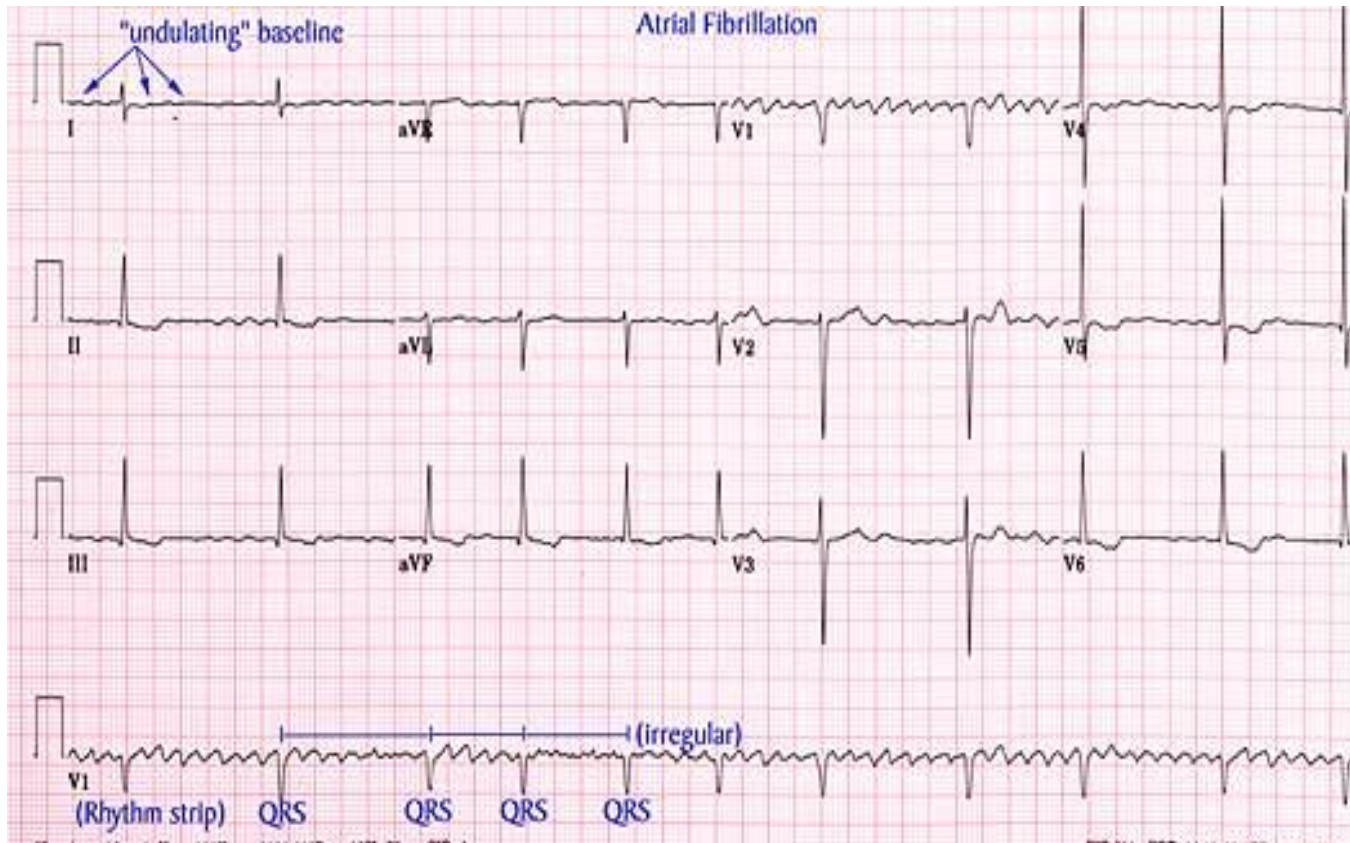
Cas clinique : Mme T.

- 87 ans. ATCD : - HTA
 - Sd. anxio-dépressif
 - BPCO post-tabac, type emphysème
 - Néo. Colon 2002, traitée, en rémission
 - « Arythmie » il y a des années, ne sais pas préciser
 - Hypothyroïdie
- Hospitalisation pour :
 - Décompensation de BPCO sur bronchite aigue,
 - Petite insuf. cardiaque droite
 - Troubles de mémoire depuis 6 mois
 - Tachycardie irrégulière à 130 bpm : **FA**

Vos prescriptions pour Mme T ?

Fibrillation atriale: Définition ECG

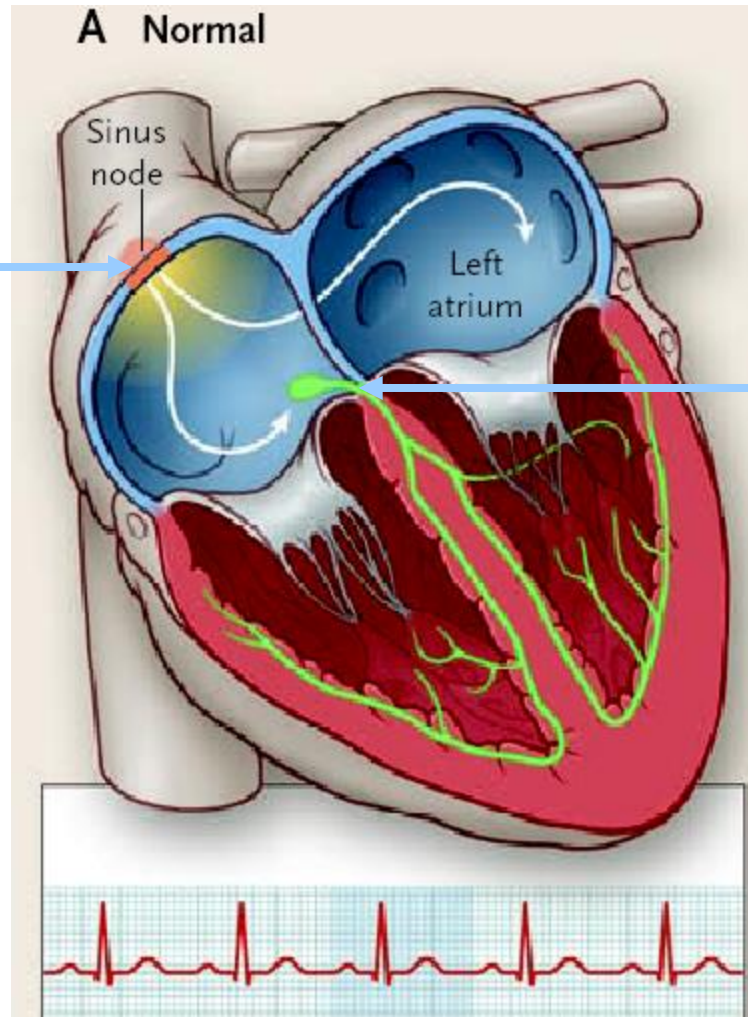
- Absence d'activité auriculaire organisée: pas d'ondes P
- Réponse ventriculaire irrégulière, plus ou moins rapide



Vieillissement du système de conduction

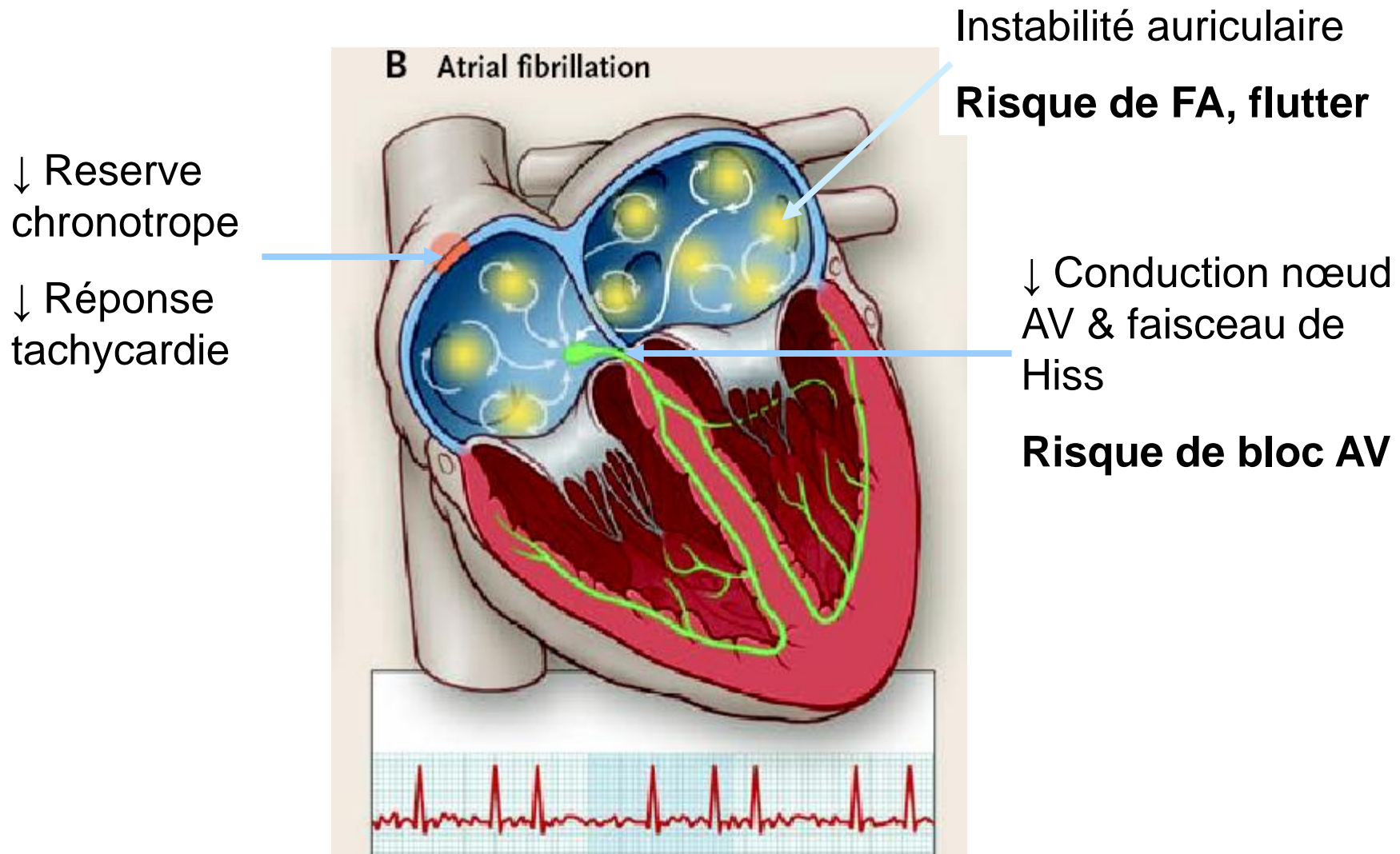
↓ Reserve
chronotrope

↓ Réponse
tachycardie

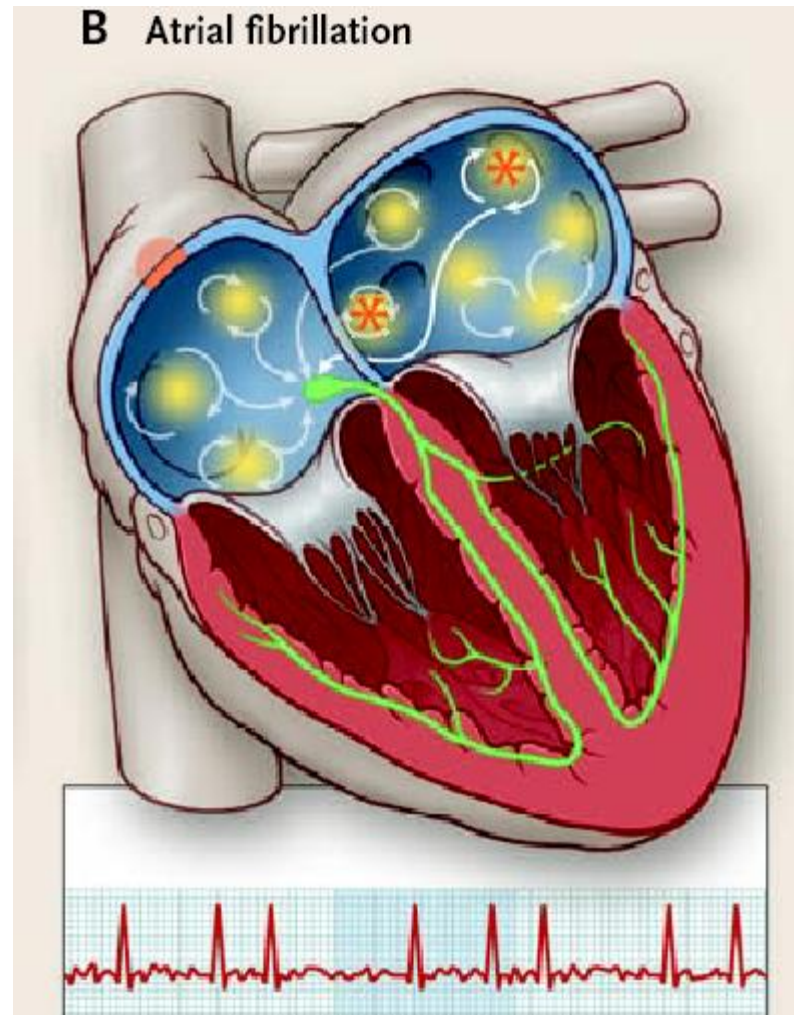


↓ Conduction
nœud AV &
faisceau de
Hiss

Anomalies du système de conduction : effet de l'âge + pathologies : HTA, ischémie



Triggers: veines pulmonaires



FA chez le SA: étiologies

Toute cardiopathie :

- HTA
- Maladie coronaire
- Maladies valvulaires
- Cardiomyopathie dilatée hypertrophique, restric.
- Maladie de l'oreillette
- Maladies du péricarde
- Malformations
- Chirurgie cardiaque et thoracique

Maladies non-cardiaques :

- Thyroïde
- Maladies Respiratoires
- Toxiques : alcool, drogues, sympatomimétiques
- Obésité
- AVC
- Troubles du K+
- Infections, pneumopathie

FA Isolée : très peu fréquent

20-30% des sujets jeunes :

ALFA study. *Circulation* 1999; 99: 3028

FA: Forte augmentation avec l'âge

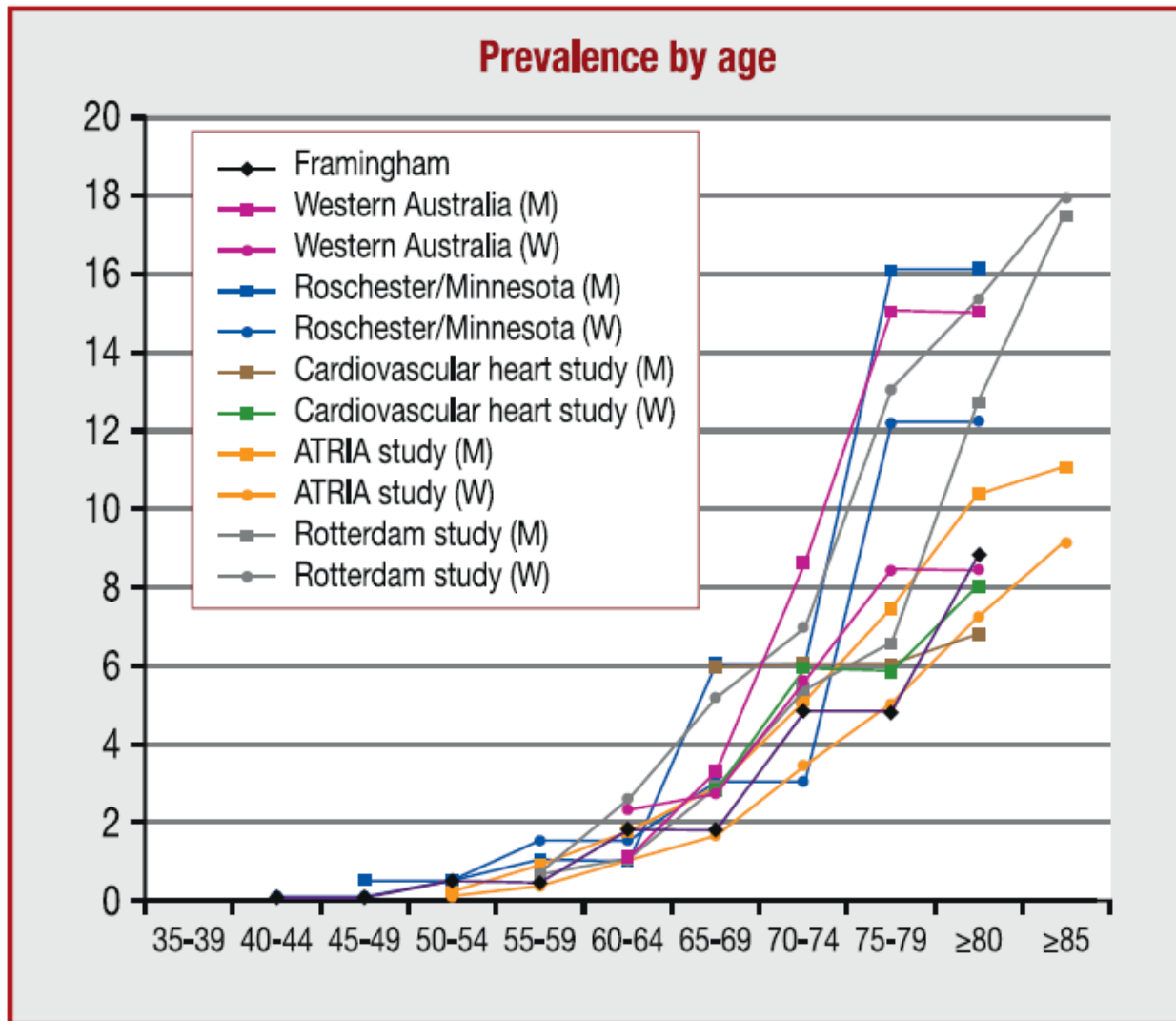
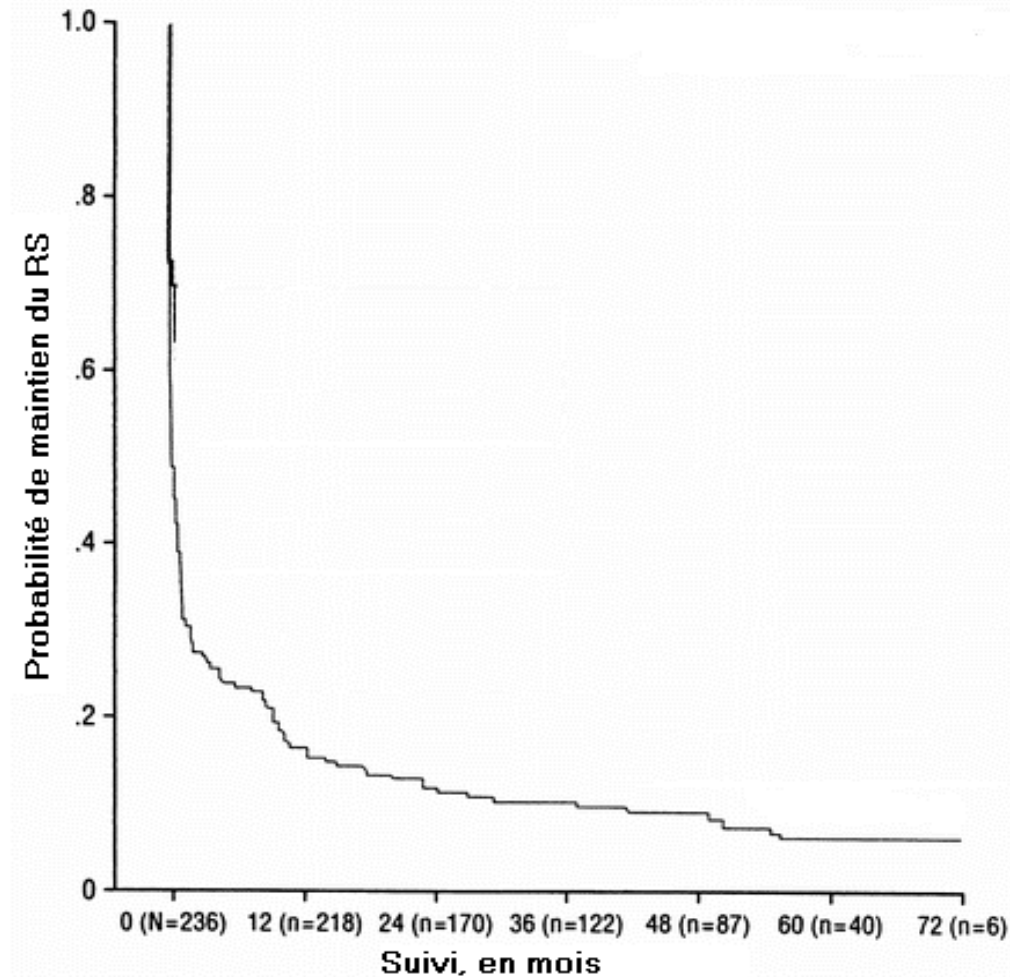


Figure 1. Prevalence of atrial fibrillation according to age in different studies. M: men; W: women.

FA : Réurrence très fréquente

Survie sans récurrence de FA
après régularisation par
cardioversion électrique :

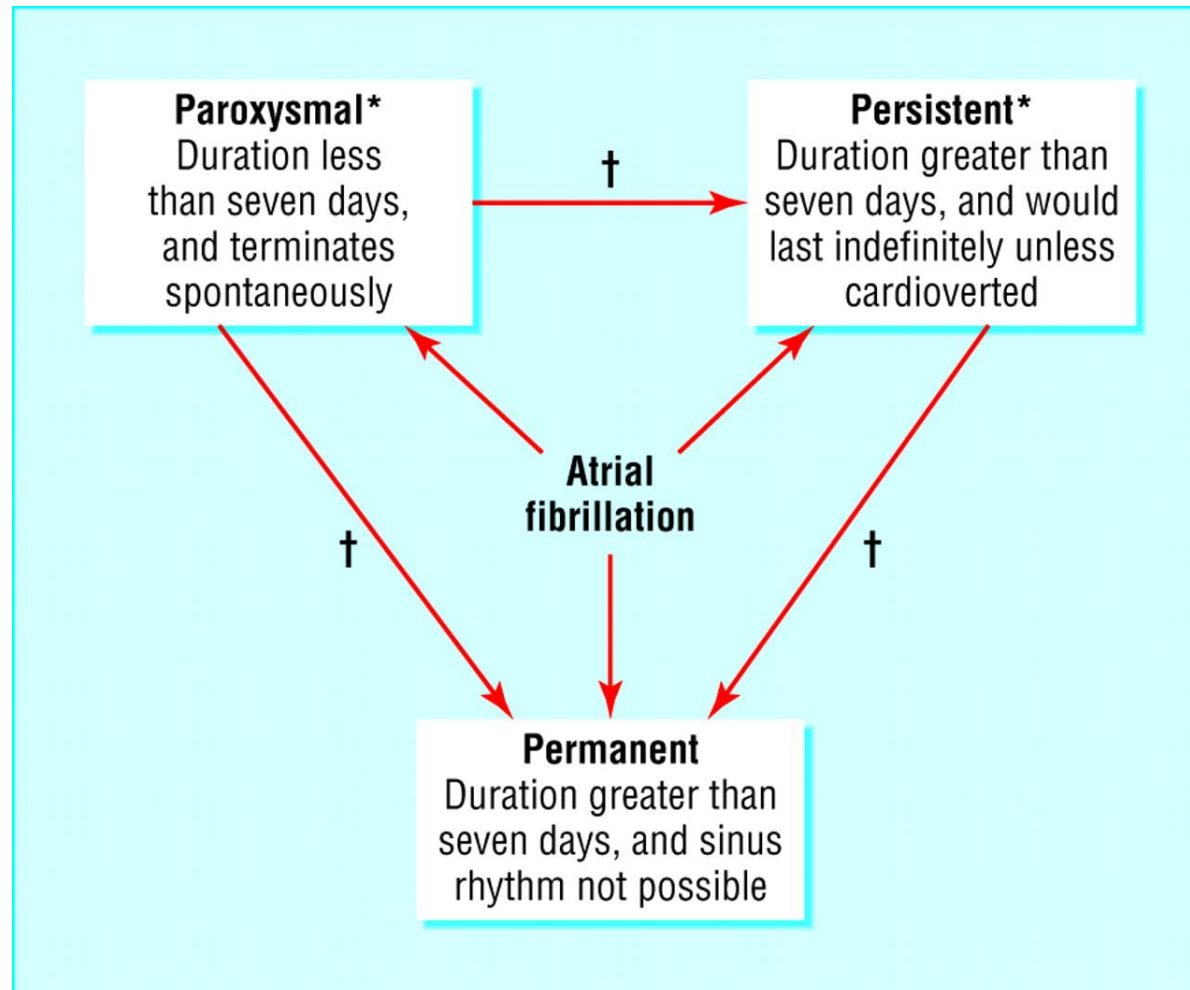
- Fréquence croissante avec :
 - **Âge**
 - Présence et sévérité d'une cardiopathie
 - Dilatation auriculaire



FA: Classification

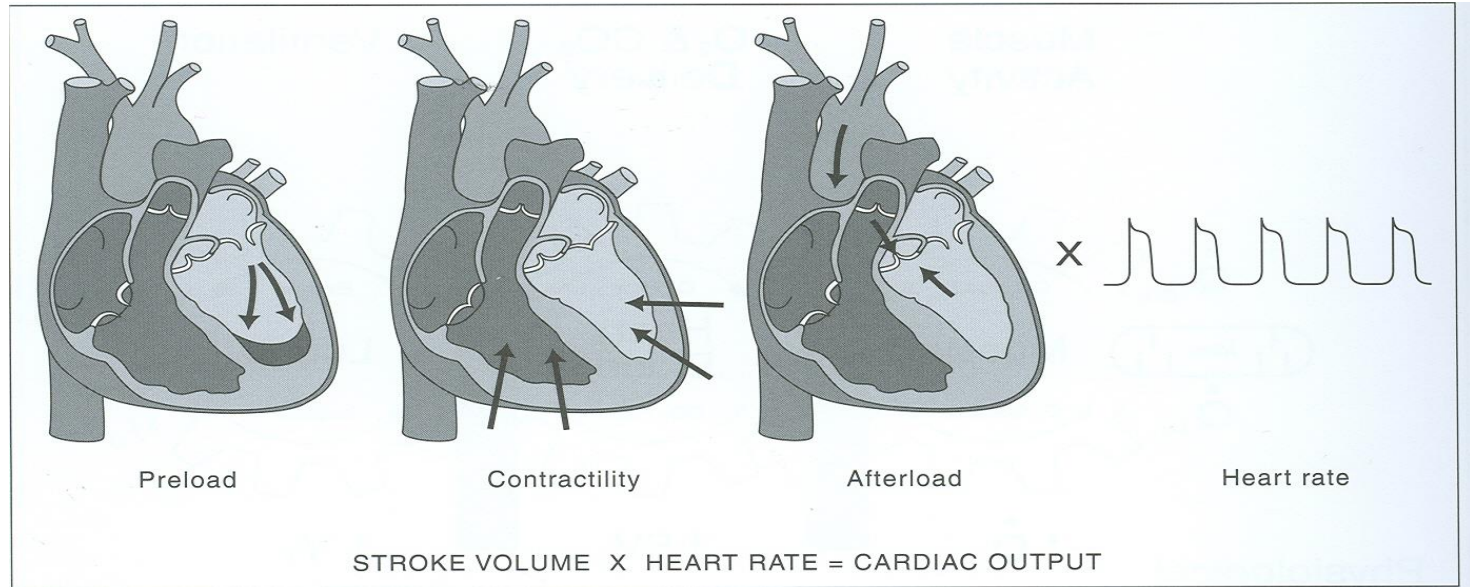
Terminology	Clinical features	Pattern
Recent-onset (first detected episode)	Symptomatic or asymptomatic Onset often unknown	May or may not reoccur
Paroxysmal	Spontaneous termination <7 days, often <48 hours	Recurrent
Persistent	Not self-terminating Lasting >7 days or prior cardioversion	Recurrent
Permanent	Not terminated Terminated but relapsed No cardioversion attempt	Established

FA: Classification



*When a patient has had two or more episodes of atrial fibrillation, this is termed recurrent.

FA: Conséquences hémodynamiques



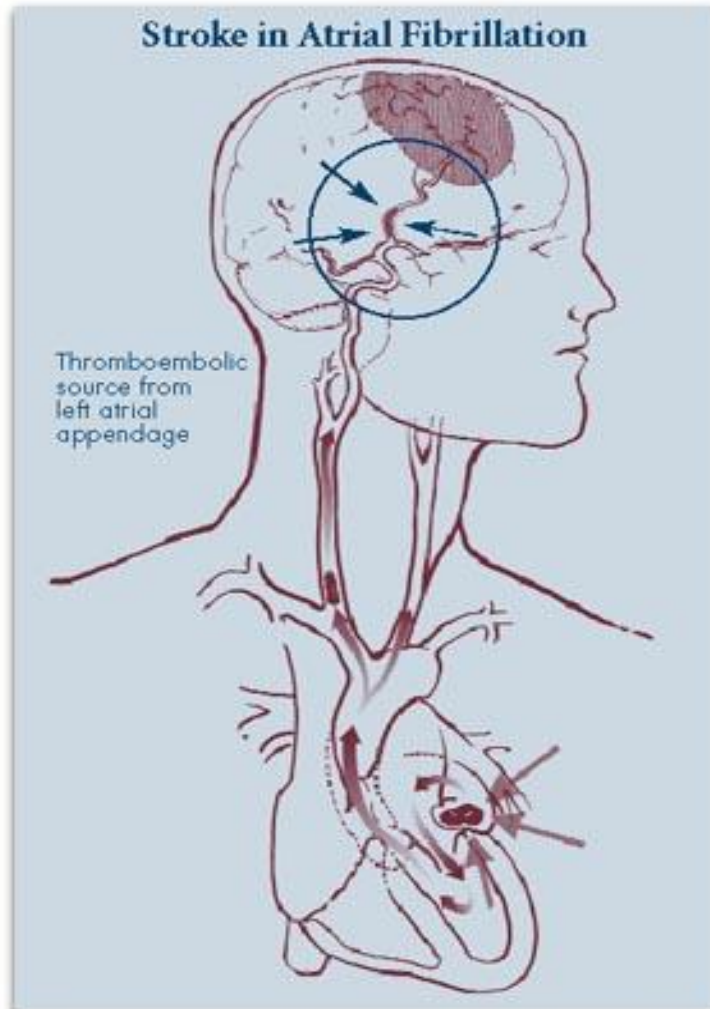
Réduction +/- du débit cardiaque :

- Aiguë : syncope, I. cardiaque, Sd. coronarien aigu
- Chronique : ↓ capacité d'effort, cardiopathie arythmique

Conséquences très dépendantes de la tachycardie ++

➡ Très réduites si fréquence cardiaque normale

FA: Conséquences emboliques



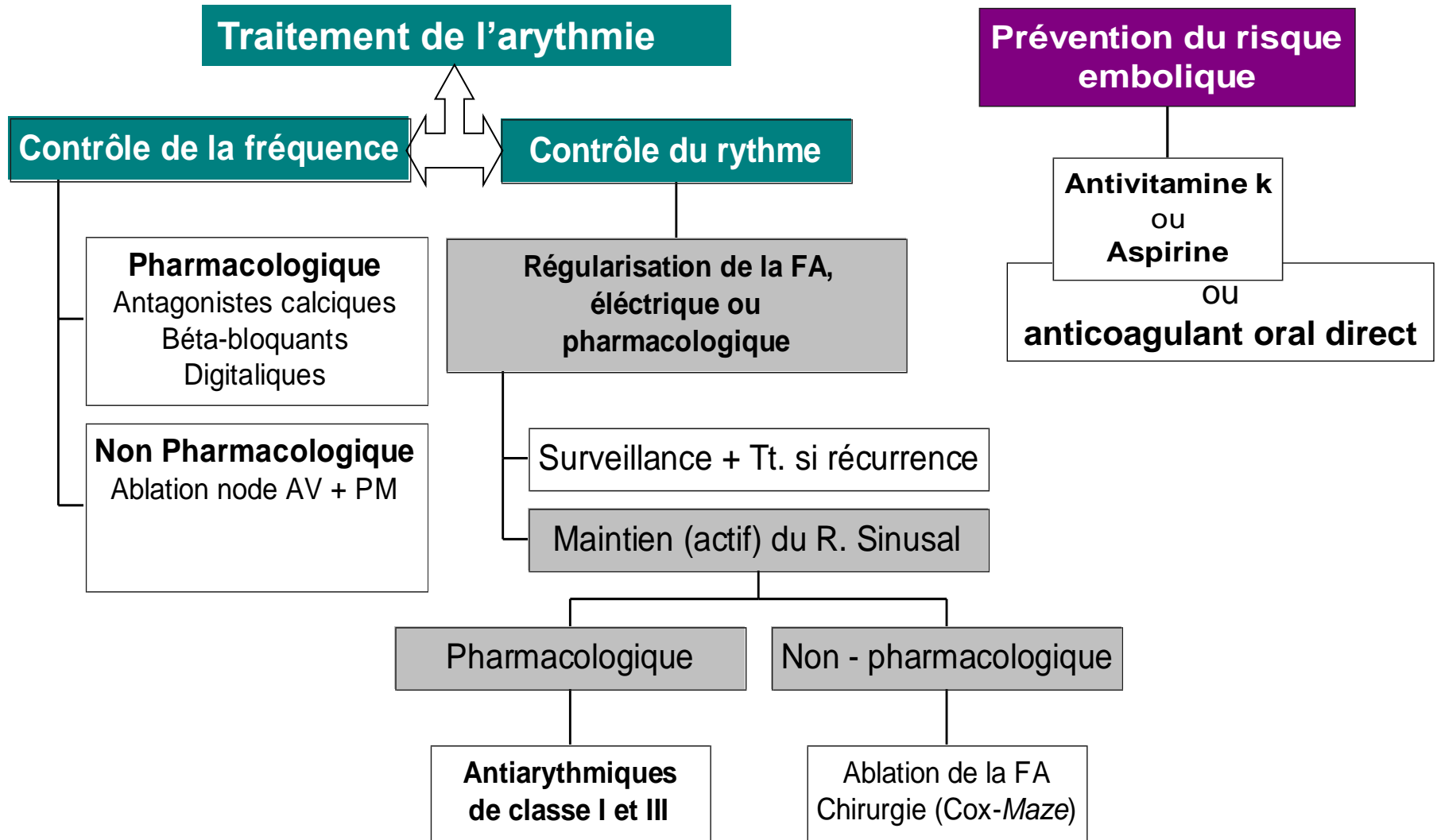
Embolies artérielles :

- **Cérébrale**
- Extrémités
- Mésentérique
- Coronarienne
- Etc.

Risque croissant avec :

- **Âge**
- **Antécédents de AIT / AVC**
- I. cardiaque congestive
- Diabète
- Hypertension
- Mal. coronaire ou AOMI
- Femme

Stratégies thérapeutiques dans la FA



Traitement de la FA : points clés

- ▶ Traiter l'urgence : Tt. immédiat si trop rapide et mal tolérée
- ▶ Décider d'une anticoagulation
- ▶ Décider quel stratégie de traitement de l'arythmie au long cours :
 - Contrôle de la fréquence
 - Contrôle du rythme

Anticoagulation, FA et personne âgé

FA : Estimation du risque embolique

CHADS-2 ¹		
Item	Points	AVC : % / an
Insuffisance cardiaque ou dysfonction VG	1	0 = 1,9 1 = 2,8
Hypertension	1	2 = 4,0
Age > 75 ans	1	3 = 5,9
Diabète	1	4 = 8,5
Antécédents d'AVC, AIT ou embolie périphérique	2	5 = 12,5 6 = 18,2

- *Gage et al. JAMA. 2001; 285: 2864-70*

FA : Estimation du risque embolique

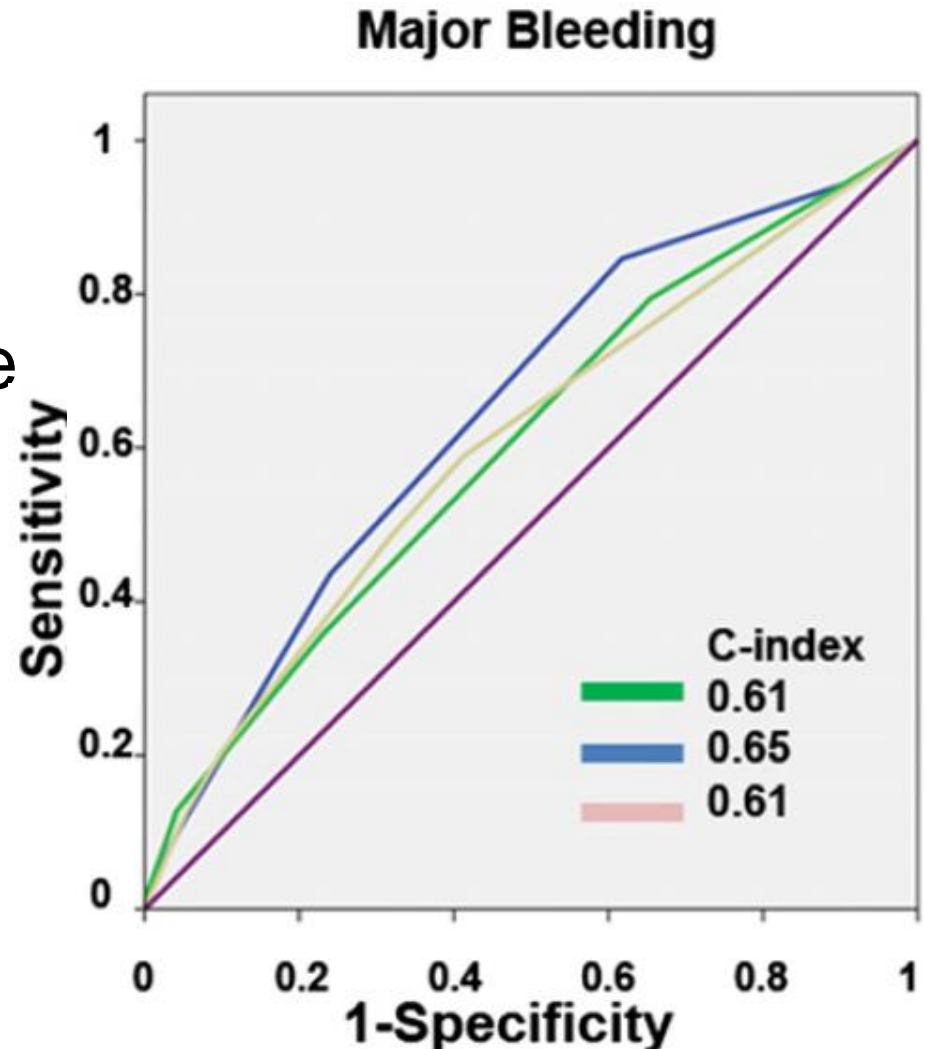
CHA(2)DS(2)-VASc ^{2, 3}		
Item	Points	AVC : % / an
Insuffisance cardiaque ou dysfonction VG	1	0 = 0,1 1 = 0,7
Hypertension	1	2 = 1,9
Age > 75 ans	2	3 = 4,7
Diabète	1	4 = 2,3
Antécédents d'AVC, AIT ou embolie périphérique	2	5 = 3,9 6 = 4,5
Pathologie vasculaire: IDM, AOMI, plaque aorte	1	7 = 10 8 = 14
Age 65 – 74 ans	1	9 = 10
Sexe féminin	1	

- *Olesen et al. BMJ. 2011; 342: d124*

Scores de risque hémorragique sous AVK

- AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:861-7
- Comparaison de plusieurs scores sur une même population

HEMORR2HAGES
HAS-BLED
ATRIA
Reference line



Anti-vitamine K : Estimation du risque hémorragique

HAS-BLED ⁵		
Item	Points	Hémorragie grave : % /an
Hypertension	1	0 = 0,9
Fonction hépatique altérée	1	1 ou 2 = 3,7
Fonction rénale altérée	1	3 ou plus = 6,7
Antécédents d'AVC	1	
Antécédents d'hémorragie	1	
INR instable	1	
Age > 65 ans	1	
Alcool	1	
Drogue	1	

- *Lip et al. J Am Coll Cardiol 2011;57:173-80*

FA paroxystique : risque embolique +++

- Euro Heart Survey on AF.
Eur Heart J. 2008;29:915-22
- 1559 patients ayant une FA paroxystique, 1109 avec FA persistante et 1515 avec FA permanente
- Suivi à 1 an : risque embolique FA paroxystique = FA permanente

Table 2 Major adverse events during 1 year follow-up in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation

Major adverse events	Paroxysmal (n = 1170), n (%)	Persistent (n = 886), n (%)	Permanent (n = 1126), n (%)	P-value
All-cause death	43 (3.5)	27 (3.0)	100 (8.2)	<0.001
Cardiovascular death	15 (1.3)	19 (2.1)	43 (3.6)	0.001
Any thrombo-embolism ^a	37 (3.3)	16 (1.8)	39 (3.3)	0.089
Ischaemic stroke	22 (1.9)	11 (1.2)	19 (1.6)	0.582
Haemorrhagic stroke	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.3)	0.592
Other major bleeding	13 (1.1)	7 (0.8)	29 (2.5)	0.004

Results are reported as observed number (percentage within AF type).

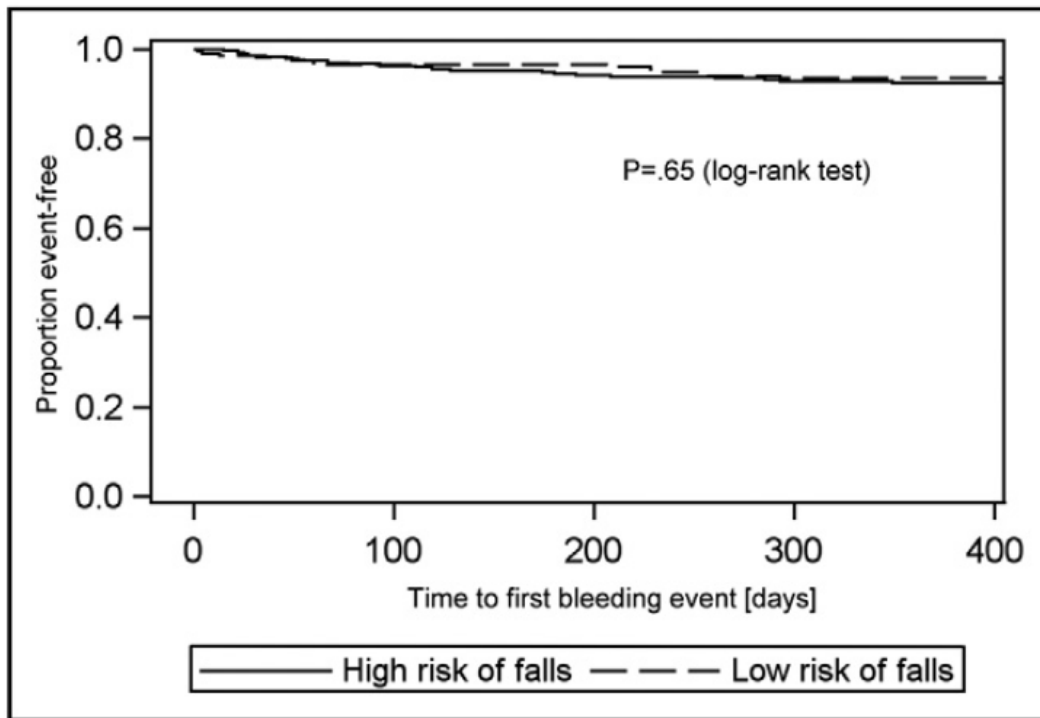
^aStroke, myocardial infarction, pulmonary embolism, or peripheral embolism. Data are from a manuscript that is provisionally accepted by this journal.

Chuteurs Vs Non-chuteurs

Risque HRR sous warfarine

- Cohorte prospective : 515 patients consécutifs (71 ans moyenne) sous warfarine, dont 60% à fort risque de chute. Suivis 1 an.

Hémorragie majeure



- Chuteurs : 8% / an
- Non-chuteurs : 7% /an
- Seulement 3 cas d'HRR grave (sous-dural) suite à une chute

Figure Unadjusted time to first major bleeding event curves

Donzé et al. Am J Med 2012.

FA : Options traitement anti-thrombotique

Classiquement :

- Anticoagulation efficace :
 - ➡ Médicaments **Anti-vitamine K**
 - ➡ **Anticoagulants oraux directs**
- Aspirina: si riesgo hemorrágico excesivo (?)

Les sujet âgés saignent autant sous aspirine que sous warfarine

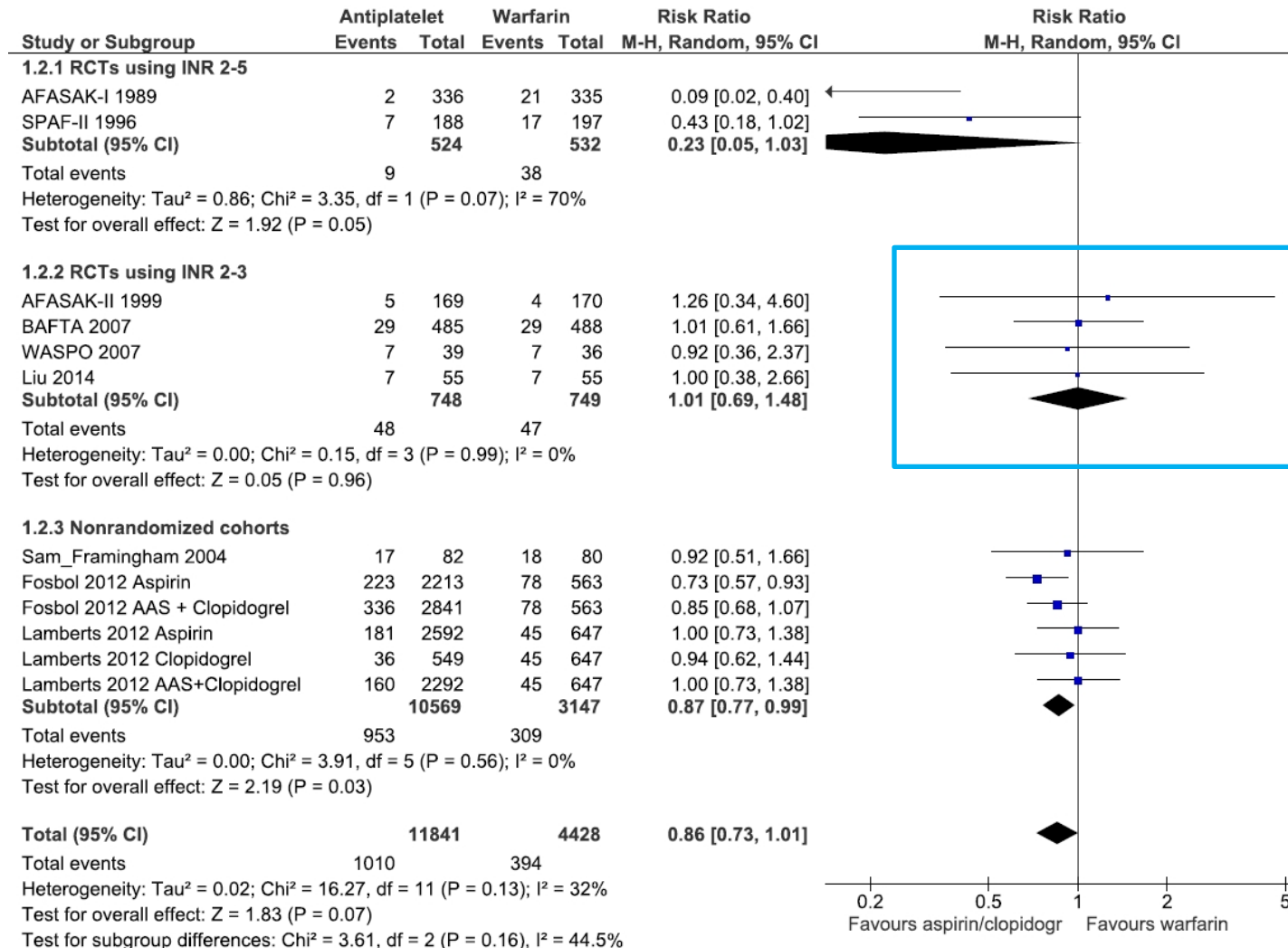
- *BAFTA study. Lancet 2007;370:493-503*
- Essai randomisé contrôlé warfarine vs. aspirine :
 - ▷ 973 patients > 75 ans en FA dont leur médecin doutais entre AVK et aspirine. Suivi 2,7 ans

	Primary event					Major haemorrhage*				
	Warfarin		Aspirin		pt	Warfarin		Aspirin		pt
	n/N	Risk per year	n/N	Risk per year		n/N	Risk per year	n/N	Risk per year	
Age										
75-79	11/197	2.0%	15/200	2.8%	0.002	6/197	1.1%	4/200	0.8%	0.53
80-84	6/196	1.1%	19/190	3.8%	0.002	12/196	2.3%	12/190	2.4%	0.80
85+‡	7/95	2.8%	14/95	5.6%	0.002	7/95	2.9%	9/95	3.7%	0.90

Les sujet âgés saignent autant sous aspirine que sous warfarine

Lafuente-lafuente C.
J Thromb Haem
 (sous presse)

Méta-analyse
 7 essais RC
 4 études cohortes
 43 199 patients
 Age moyen 74-82
 Résultats à 1 an



Anticoagulation chez le SA

- ▶ Toujours indiquée
 - (si > 75 ans CHADSVasc ≥ 2)
- ▶ Anticoagulation complète
 - par AVK, ou
 - un anticoagulant oral direct
- ▶ Si pas possible : **rien**
 - si trop de risque hémorragique
 - Option : fermeture de l'oreillette

FA : Options traitement anti-thrombotique

- **Aspirine** : pas chez les sujets âgés pour FA !
- **Anticoagulation efficace** :
 - ➡ Médicaments **Anti-vitamine K** :
 - Warfarine
 - Acénocumarol
 - ➡ **Anticoagulants oraux directs** :
 - Anti-thrombine (IIa) : dabigatran
 - Anti-Xa : rivaroxaban
apixaban

AOD *versus* AVK dans la FA

	Patients n	AVC* ou embolie (% annuel)			Hémorragie sévère (% annuel)		
		AOD	Warfarine	p	AOD	Warfarine	p
Dabigatran -110mg (1)	18.113	1,5	1,7	ns	2,7	3,4	<0,01
Dabigatran -150mg (1)	"	1,1	1,7	<0,01	3,1	3,4	ns
Rivaroxaban (2)	14.264	2,1	2,4	ns	3,6	3,4	ns
Apixaban (3)	18.201	1,3	1,6	0,01	2,1	3,1	<0,01

* Tous types d'AVC confondus, ischémique ou hémorragique

1) RELY. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51

2) ROCKET-AF. N Engl J Med 2011; 365: 883-91

3) ARISTOTLE. N Engl J Med 2011; 365: 981-92

Anticoagulants oraux directs : Avantages

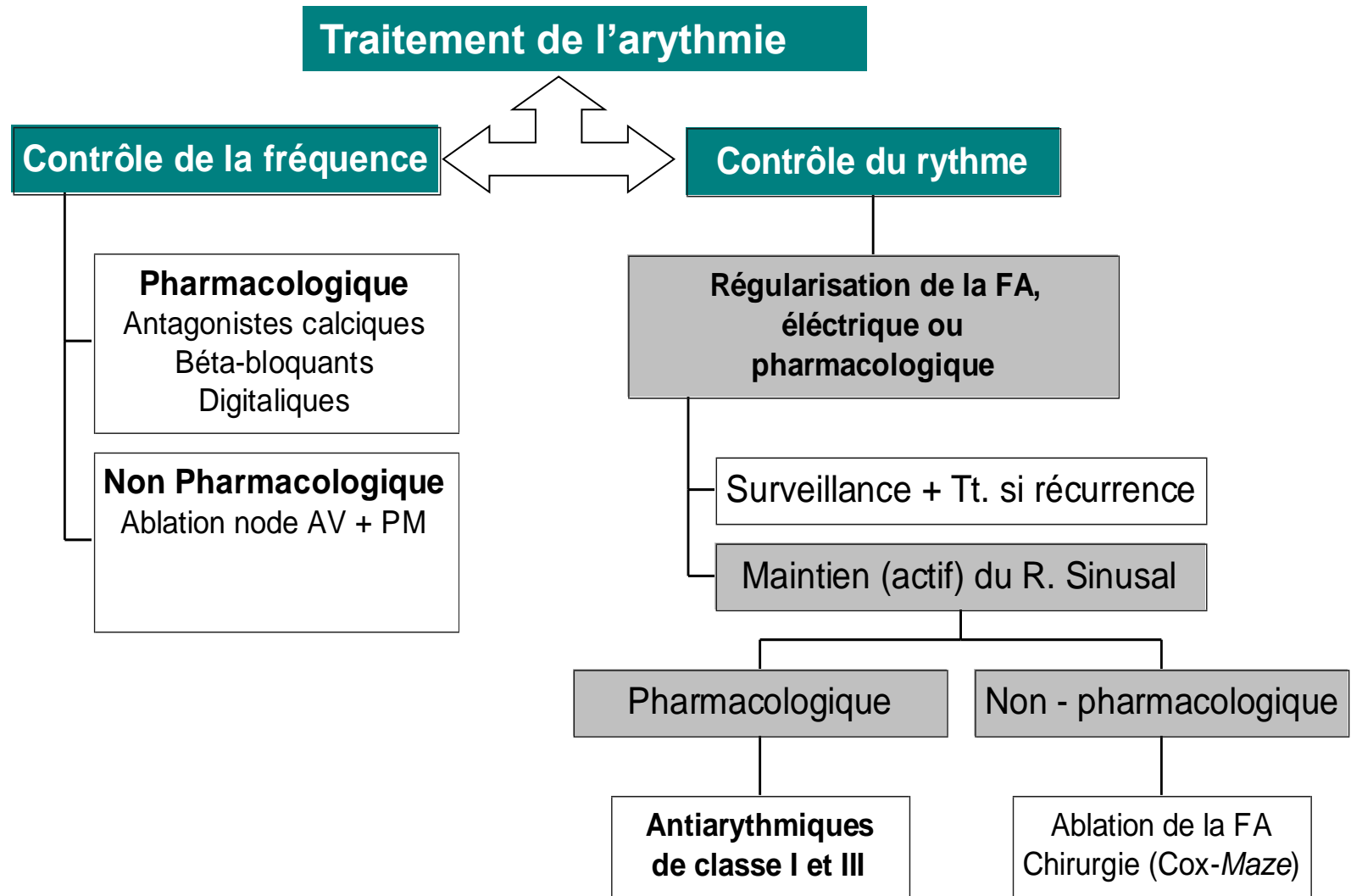
1. Administration orale
2. Efficaces dès la première dose, introduction aisée
3. Doses fixes : peu de variabilité inter/intra-individuelle.
4. Pas besoin de surveillance régulière de la coagulation → pour le patient typique

Anticoagulants oraux directs : Limitations, inconvénients

1. Contre-indiqués si **insuffisance rénale** sévère
2. Contre-indications de tout anticoagulant
3. Interactions médicamenteuses graves : **OUI**
4. Surveillance biologique : quand ? comment ?
5. Moins de données sur sujet très âgé, ou fragile

FA : traitement de l'arythmie :
Contrôle du rythme ou de la fréquence ?

Stratégies thérapeutiques dans la FA

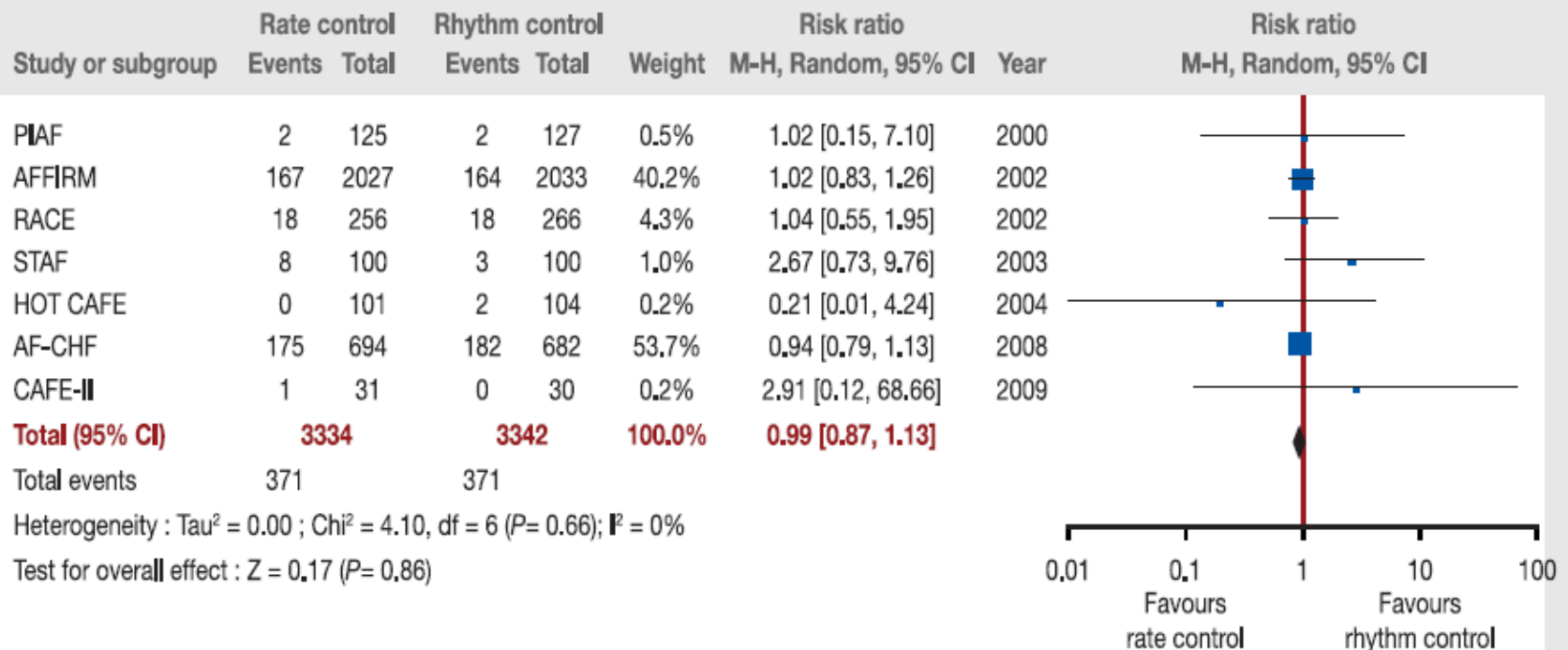


Contrôle de la fréquence Vs. du rythme

Méta-analyse de 8 essais randomisés contrôlés
(7499 patients, âge moy = 68)

Caldeira et al. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012; 105: 226-38

- Mortalité globale :

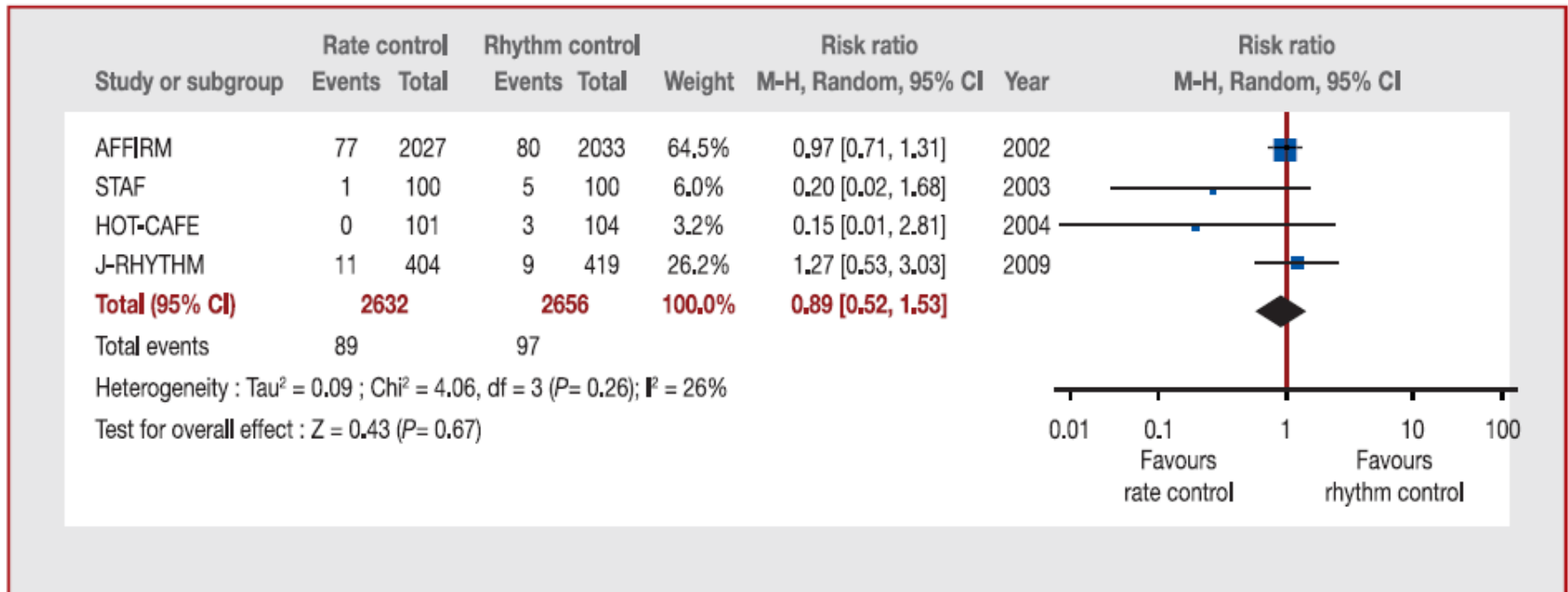


Contrôle de la fréquence Vs. du rythme

Méta-analyse de 8 essais randomisés contrôlés
(7499 patients, âge moy = 68)

Caldeira et al. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012; 105: 226-38

- Accident cérébral ischémique :

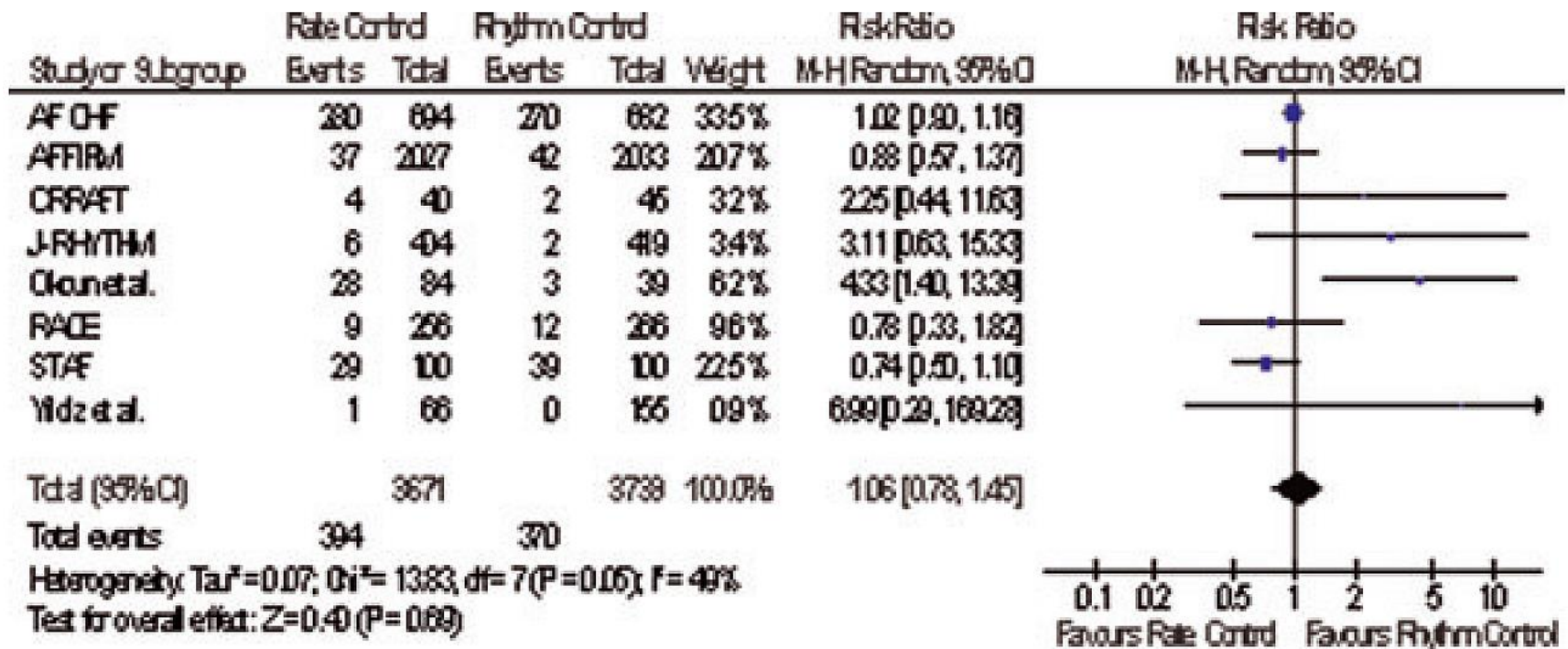


Contrôle de la fréquence Vs. du rythme

Méta-analyse de 10 essais randomisés contrôlés
(7867 patients)

Chatterjee et al. *PACE* 2013; 36: 122–133

- Décompensation d'insuffisance cardiaque :

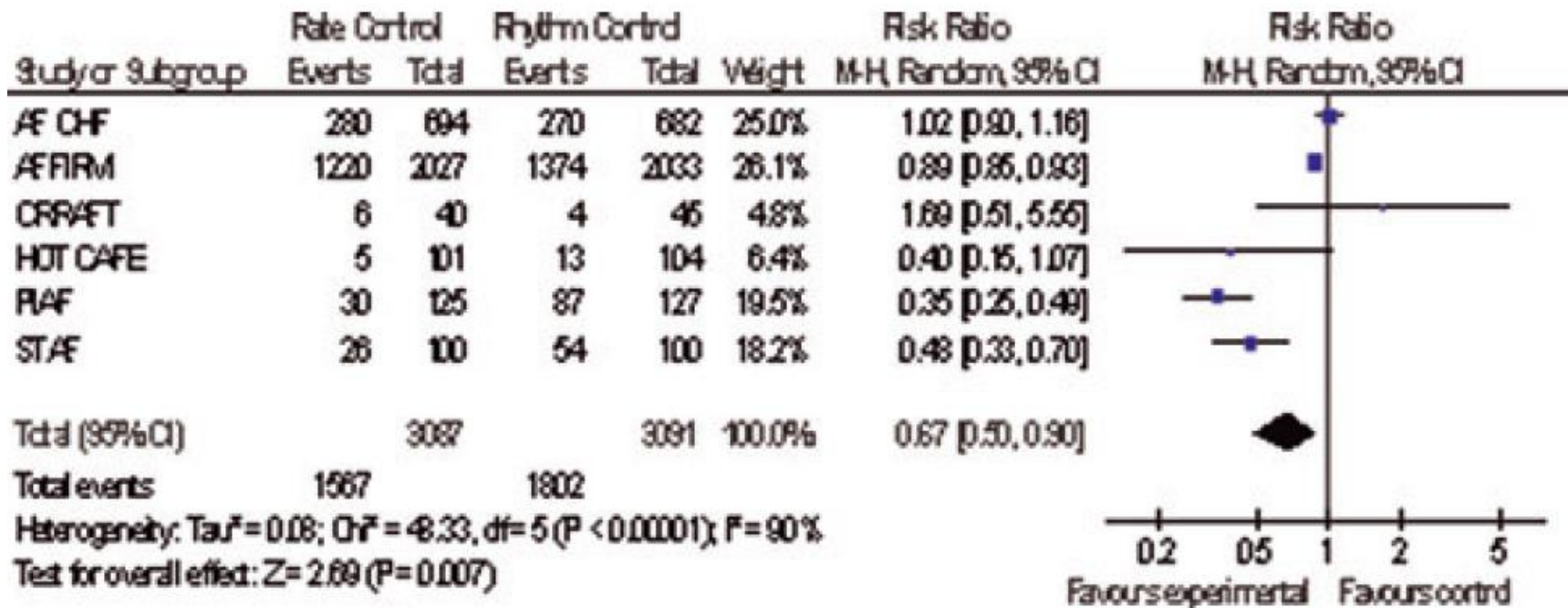


Contrôle de la fréquence Vs. du rythme

Méta-analyse de 10 essais randomisés contrôlés
(7867 patients)

Chatterjee et al. *PACE* 2013; 36: 122–133

- Rehospitalisations :



Contrôle de la fréquence

- ▶ Stratégie par défaut chez la personne âgé
 - Mêmes effets sur les critères cliniques :
 - Mortalité
 - AVC ou embolie systémique
 - I. cardiaque
 - Qualité de vie globale
 - Moins d'effets indésirables médicamenteux
 - Moins d'hospitalisations motivés par FA ou leur traitement

FA : traitement de l'arythmie : Contrôle de la fréquence

Antiarythmiques : contrôle fréquence

	Classe I		Classe II	Classe III	Classe IV
	I A	I C			
Effet principal pharmacol.	Blocage des canaux Na^+		Bêta - bloquant	Blocage canaux K^+	Blocage canaux Ca^{++}
Représentants	Quinidine Procaïnamide Disopyramide	Flecaïnide Propafénone	Propranolol Metoprolol Atenolol	Amiodarone Sotalol Dofétilide Dronédarone	Diltiazem Verapamil
Effets électrophysiologiques					
Intervalle A→H	↑↓	↑	(↑)	↑	↑
QRS	↑	↑↑	0	0	0
Intervalle QT	↑	↑	0	↑↑	0
Période réfractaire	↑	↑	0	↑	0
Indications principales	Arythmies ventric., Tach. à QRS étroit, FA	Tachyc. à QRS étroit, Fibrillation atriale	Arythmies ventric., Fibrillation atriale	Arythmies ventric., Tachyc. à QRS étroit, FA	Tachycardies à QRS étroit, FA

Autres (Classe « V ») : Digoxine : canaux Ca^{++}

Stratégie : contrôle de la fréquence

- Ralentir la fréquence cardiaque : cible 70/min
 - Pas d'insuffisance cardiaque :
 - **Béta-bloquant** : Bisoprolol (Cardensiel®) 1,25 – 5 mg/j
Métoprolol (Seloken®) 25 – 100 mg/j
 - **Diltiacem** (Bi-Tildiem®) : attaque 15 – 20 mg IVD
maintien 120 – 360 mg/jour VO
 - I. cardiaque présente : **Digoxine** :
 - Dose de charge 0,5 – 1 mg en 24 h.
 - Dose de maintien : 0,125 – 0,250 mg/j (selon fonction rénale)
 - Niveaux plasmatiques : 0,6 – 1,2 ng/ml
- Anticoagulation efficace à vie

Digoxine : dosage

PK Sujet âgé : $V_d=194L$, $T_{1/2}=48-70h$

- ▶ Patient **naïf**, urgence ➡ Dose de **charge** 0,5 –1 mg en 24 h
 - IV : 0,50mg IV (= 1 amp) x 1 fois (max 2 fois)
 - PO : 3 cp de Digoxine 0,25mg x 1 fois, ou repartis en 24h
 - Si DFG <10 ml/min : réduire de ½ dose de charge
- ▶ Dose de maintien : 0,125 mg/j, sujet âgé sans l. rénale
 - Si DFG 10 -30 ml/min : 50% de la dose
 - Si DFG <10 ml/min : 10 -20% de la dose
 - Digoxine Nativelle sol buv 0,05 mg/ 0,1 ml.
- ▶ Niveaux plasmatiques : 0,6 –1,2 ng/ml
 - Niveaux > 1 ng/ml associés à ↑ mortalité dans l'étude DIG

FA : traitement de l'arythmie : Contrôle du rythme

Contrôle du rythme : patients particuliers

- ▶ Eventuellement, des patients sélectionnés :
 - Patients plus jeunes, très dynamiques, sportifs
 - Il pourrait avoir un gain sur :
 - Capacité d'effort maximale
 - Qualité de vie physique
 - Données des analyses de sous-groupes dans des méta-analyses
 - pas prouvé sur des essais randomisés comparatifs

Stratégie : contrôle du rythme

► **Régularisation** en rythme sinusal :

- Après 3 semaines d'anticoagulation efficace
 - Sauf si FA < 48h ou ETO sans thrombus intra-auriculaire.
- Électrique ou pharmacologique :
 - Amiodarone : charge orale 5–9 cp x 1–3 jours.
ou bolus IV 200- 300 mg, puis 10–20 mg/Kg/jour IV x 1–5 jours

► Antiaryhtmique pour **maintenir le rythme sinusal** :

- **Amiodarone** : 100-200 mg/j, 5-7 j/semaine
- Si pas de cardiopathie structurale, ni ischémique, ni I.Cardiaque, ni ↓ FEVG, ni HVG : **flécaïnide, sotalol**

► **Anticoagulation** efficace

- minimum 4 semaines après conversion
- Dernières recommandations : **à vie**

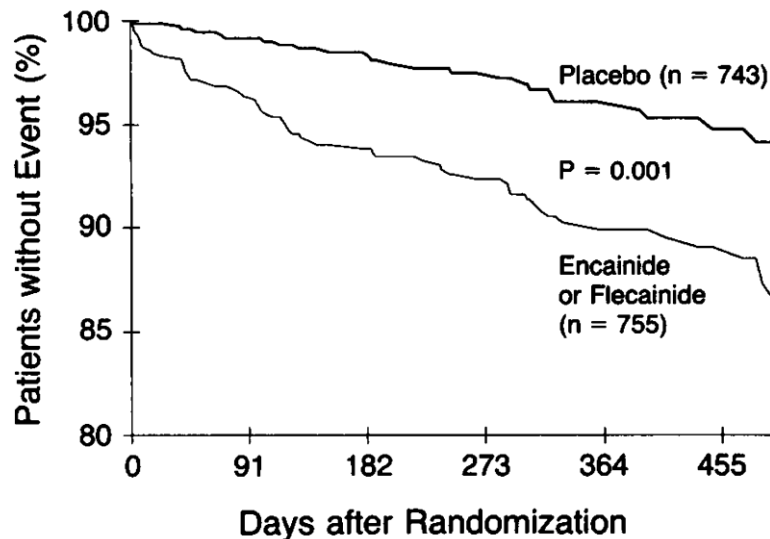
Antiarythmiques : contrôle rythme

	Classe I			Classe III	Classe IV
	I A	I C	Classe II		
Effet principal pharmacol.	Blocage des canaux Na⁺		Bêta - bloquant	Blocage canaux K⁺	Blocage canaux Ca⁺⁺
Représentants	Quinidine Procaïnamide Disopyramide	Flecaïnide Propafénone	Propranolol Metoprolol Atenolol	Amiodarone Sotalol Dofétilide Dronédarone	Verapamil Diltiazem
Effets électrophysiologiques					
Intervalle A→H	↑↓	↑	(↑)	↑	↑
QRS	↑	↑↑	0	0	0
Intervalle QT	↑	↑	0	↑↑	0
Période réfractaire	↑	↑	0	↑	0
Indications principales	Arythmies ventric., Tach. à QRS étroit, FA	Tachyc. à QRS étroit, Fibrillation atriale	Arythmies ventric., Fibrillation atriale	Arythmies ventric., Tachyc. à QRS étroit, FA	Tachycardies à QRS étroit, FA

Autres (Classe « V ») : Digoxine : canaux **Ca⁺⁺**

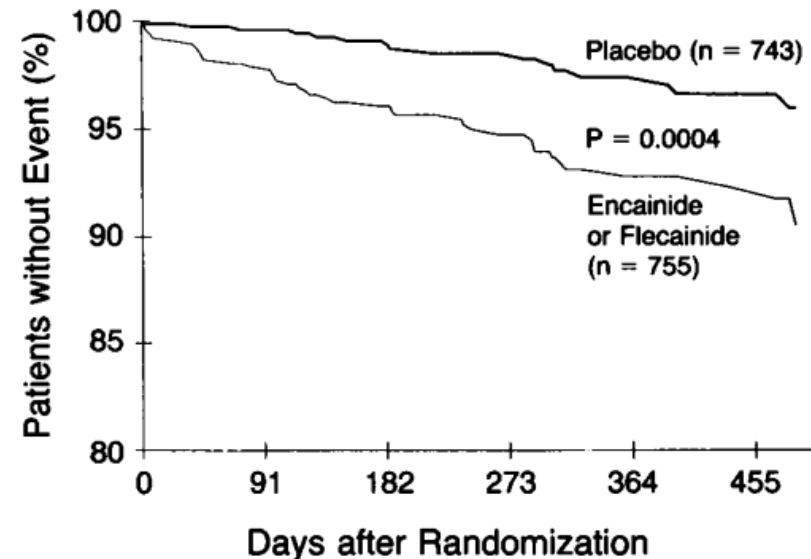
La paradoxe des AAR : Pro-arythmie

- Etude CAST. *N Engl J Med.* 1991;29:915-22
- 1498 patients après IDM ayant des extrasystoles ventriculaires fréquents et une FEVG < 40%
- ERC flecaïnide *ou* encainide vs placebo :



Placebo	743	625	516	412	292	181
Active drug	755	619	507	392	286	186

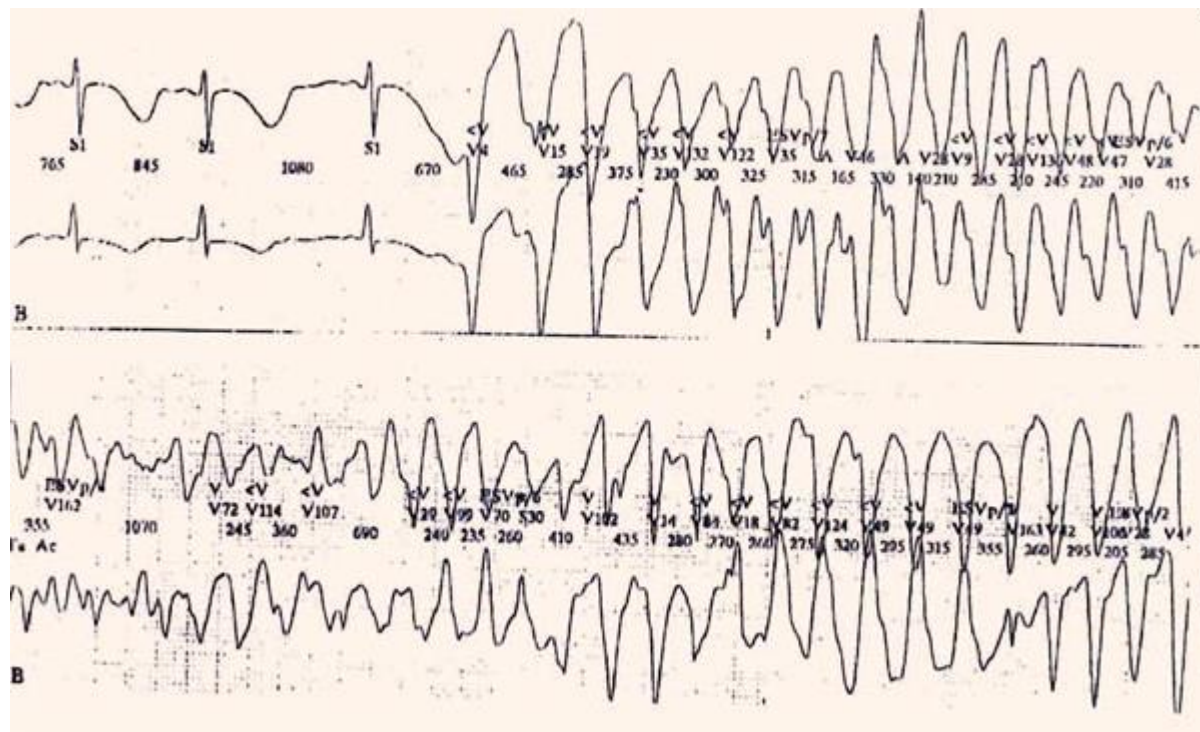
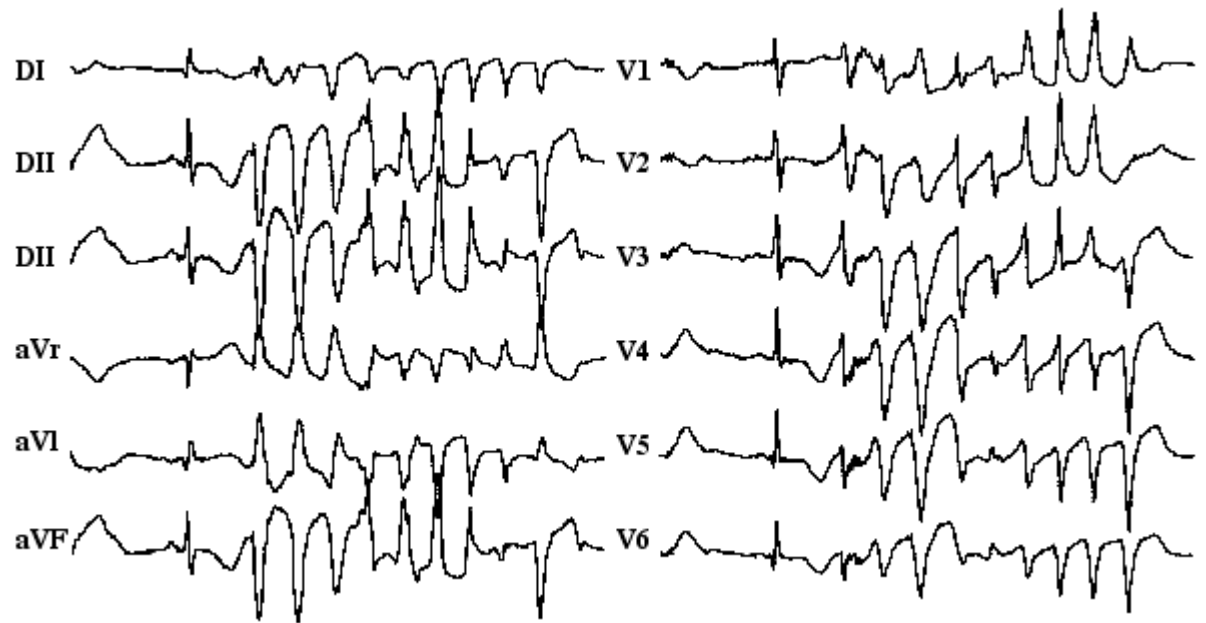
Figure 2. Actuarial Probabilities of Freedom from Death or Cardiac Arrest Due to Any Cause in 1498 Patients Receiving Encainide or Flecaïnide or Corresponding Placebo.



Placebo	743	632	516	412	292	201
Active drug	755	631	507	392	286	198

Figure 1. Actuarial Probabilities of Freedom from Death or Cardiac Arrest Due to Arrhythmia in 1498 Patients Receiving Encainide or Flecaïnide or Corresponding Placebo.

Pro-arythmie : Torsade de pointes



Révision systématique d'essais randomisés contrôlés :

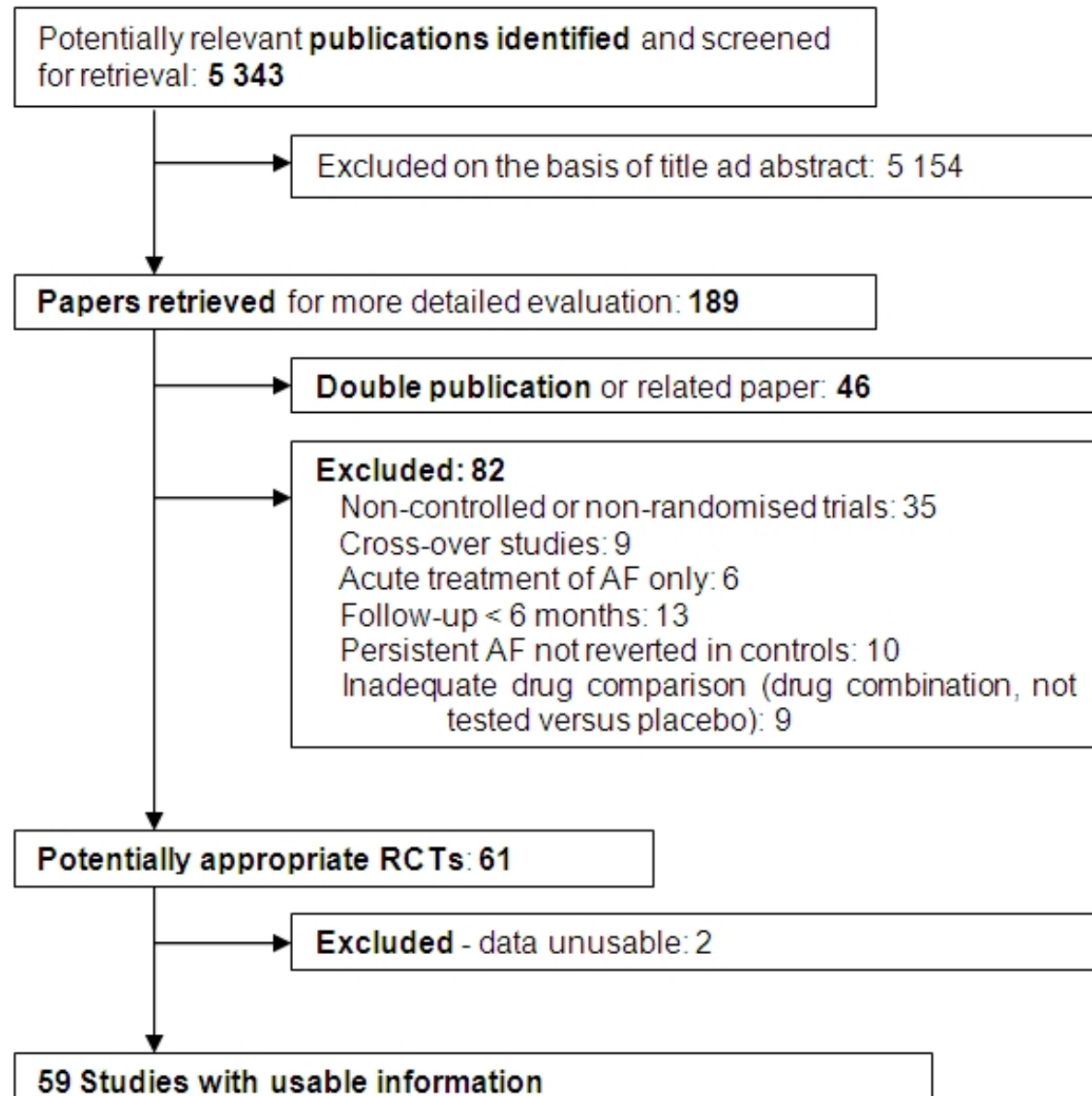
**Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after
cardioversion of atrial fibrillation (Review)**

Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J

Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 28;3:CD005049

Sélection des études

- Recherche étendue : MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library.
- 2 évaluateurs indépendants
- Tt avec un AAR pendant > 6 mois pour maintenir RS



Caractéristiques des ERC inclus

59 Studies with usable information

30 Comparing an antiarrhythmic versus control:

23 Versus placebo

5 Versus no treatment

2 Versus beta-blocker

17 Comparing two or more antiarrhythmics

12 Comparing two or more antiarrhythmics and control

Nombre total de patients	20 771
--------------------------	--------

Age (ans)	Moyenne: 46 - 73 Range: 22 – 92
-----------	---------------------------------

Age moyenne > 65 ans dans 10 études

FA (% population total)	Persistante: 42% Paroxystique: 58%
-------------------------	------------------------------------

Maladie cardiaque (%)	29 - 100%
-----------------------	-----------

Fonction VG réduite	seules 4 études
---------------------	-----------------

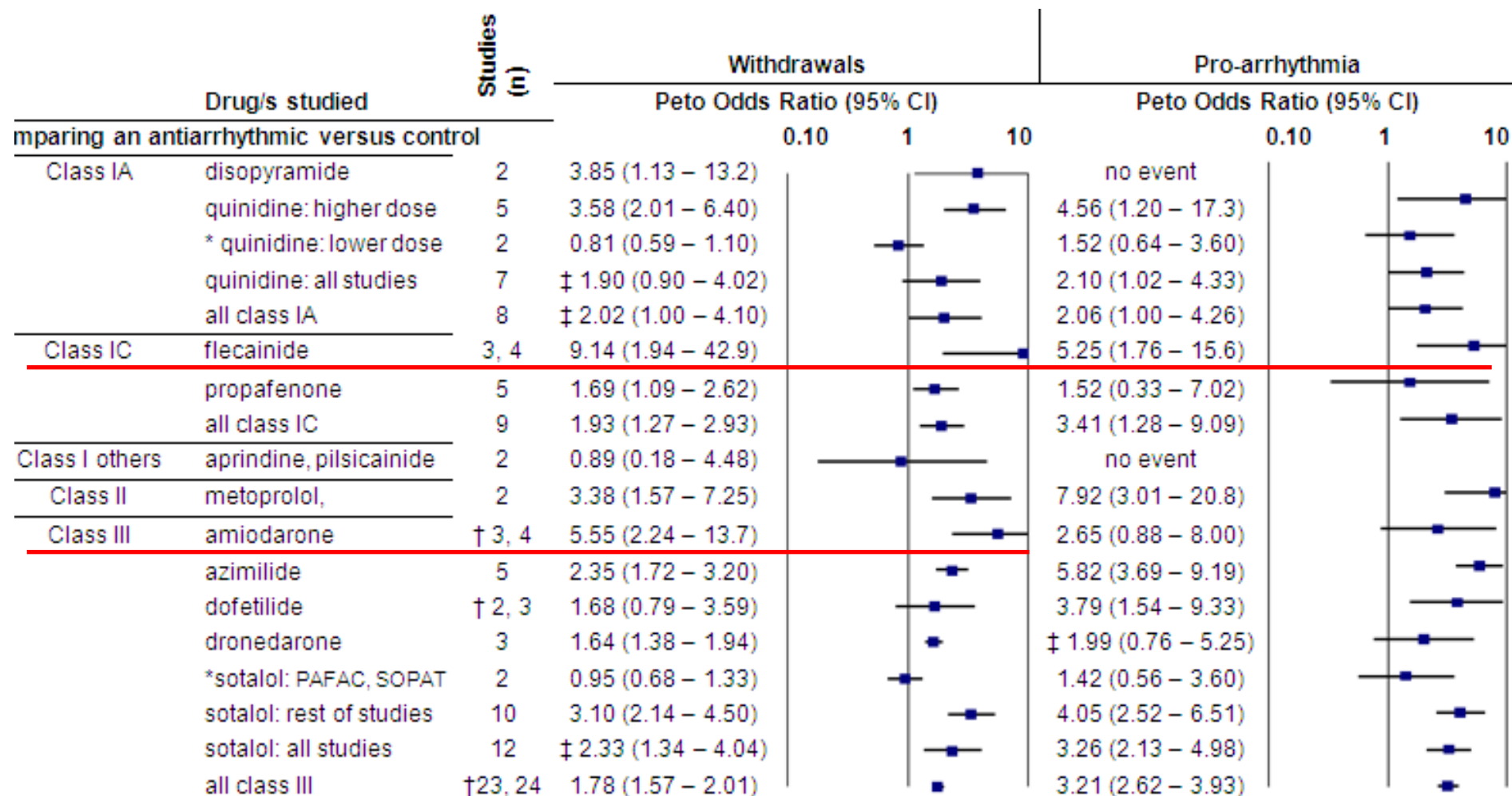
Résultats : récidives de FA

Drug/s studied		Studies (n)	Events No/Total		Peto Odds Ratio (95% CI)			p
Comparing an antiarrhythmic versus control			Anti- arrhythmic	Control	0.10	1	10	
Class IA	disopyramide	2	40 / 75	49 / 71	0.52 (0.27 – 1.01)			0.05
	quinidine	7	741 / 1106	417 / 518	0.51 (0.40 – 0.65)			<0.001
	all class IA	8	781 / 1181	449 / 564	0.51 (0.40 – 0.64)			<0.001
Class IB	all: aprindine, bidisomide	2	639 / 781	453 / 540	0.84 (0.63 – 1.13)			ns
Class IC	flecainide	3	31 / 71	56 / 78	0.31 (0.16 – 0.60)			<0.001
	propafenone	5	376 / 720	276 / 378	0.37 (0.28 – 0.48)			<0.001
	all class IA	9	443 / 843	342 / 466	0.36 (0.28 – 0.45)			<0.001
Class II	metoprolol	2	172 / 280	203 / 282	0.62 (0.44 – 0.88)			0.008
Class III	amiodarone	4	200 / 428	209 / 245	0.19 (0.14 – 0.27)			<0.001
	azimilide	4	604 / 797	656 / 805	0.70 (0.55 – 0.90)			0.005
	dofetilide	3	448 / 752	363 / 431	0.30 (0.23 – 0.39)			<0.001
	dronedarone	2	648 / 982	353 / 461	0.59 (0.46 – 0.75)			<0.001
	sotalol	12	1197 / 1791	955 / 1211	0.51 (0.43 – 0.60)			<0.001
	all class III	22	3097 / 4750	2536 / 3153	0.46 (0.42 – 0.51)			<0.001

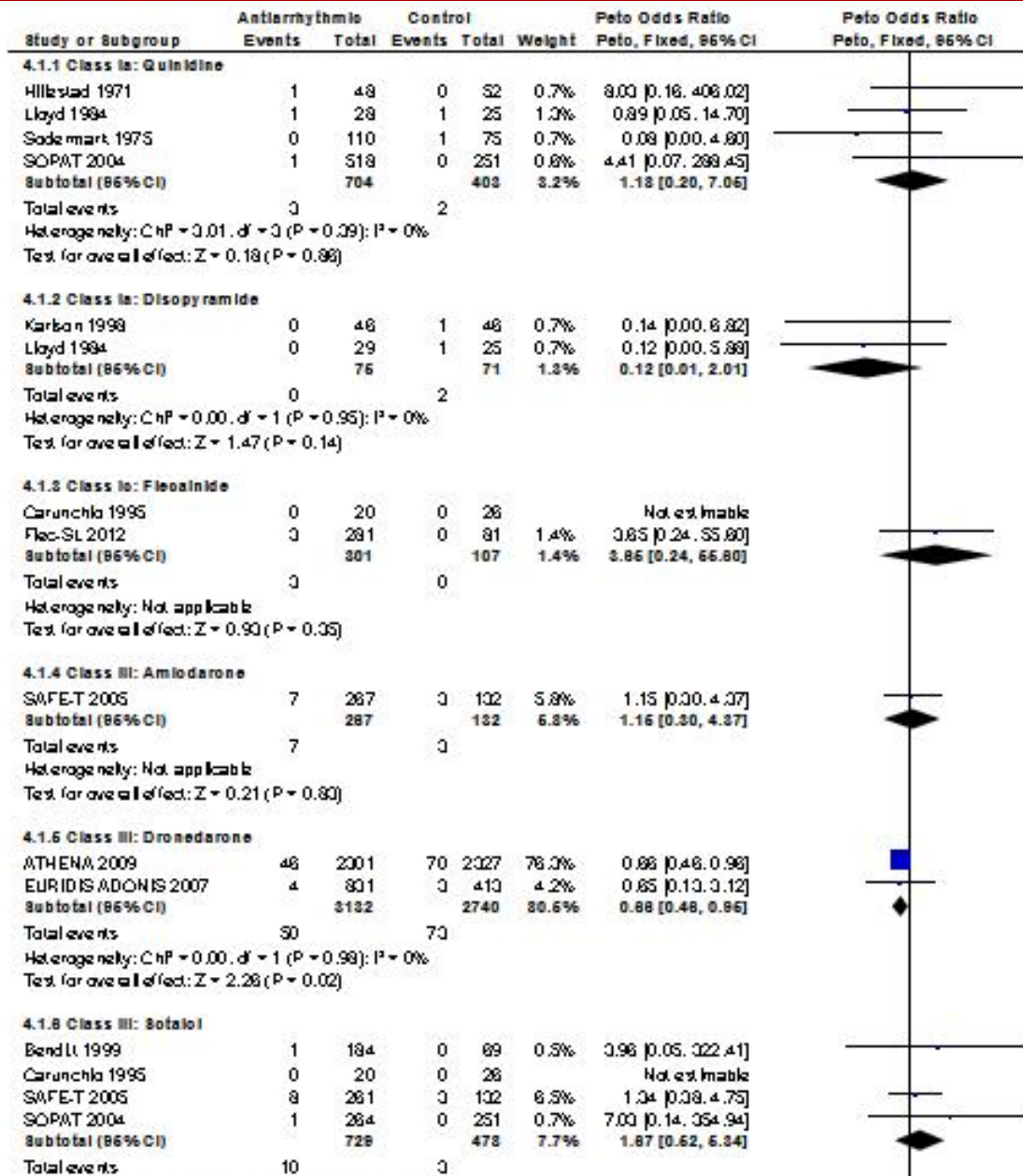
Antiarythmiques : les chiffres : récidives de FA

Classe	Antiaryhtmique	Récidive à 1 an		NNT (95%CI)
		% control	% traités	
IA	Disopyramide	69	53	6,5 (0,1–3)
	Quinidine	80	66	7,8 (5-13)
IC	Flecainide	68	46	3,6 (2,3-9)
	Propafénone	74	50	4,3 (3,3-6)
II	Bêtabloquants	72	61	
III	Amiodarone	80	41	3 (2-4)
	Dronédarone	77	65	9 (6-18)
	Sotalol	77	66	7,6 (5-11)

Résultats : effets indésirables



Résultats : AVC



Résultats : Mortalité à 1 an

Drug/s studied		Studies (n)	Events No/Total		Peto Odds Ratio (95% CI)	p
Comparing an antiarrhythmic vs. control			Anti-arrhythmic	Control	0.10 1 10	
Class IA	disopyramide	2	2 / 75	0 / 71	7.56 (0.47 – 122)	ns
	quinidine	7	21 / 1128	4 / 548	2.26 (0.93 – 5.45)	ns
	all class IA	8	23 / 1203	4 / 594	2.39 (1.03 – 5.59)	0.04
Class IB	all: aprindine, bidisomide	3	10 / 833	5 / 550	1.94 (0.62 – 6.02)	ns
Class IC	flecainide	4	0 / 352	0 / 159	no event	-
	propafenone	5	0 / 720	2 / 378	no event	-
Class II	metoprolol	2	3 / 280	1 / 282	2.75 (0.39 – 19.6)	ns
Class III	amiodarone	5	13 / 450	4 / 268	1.64 (0.59 – 4.56)	ns
	azimilide	5	19 / 1756	6 / 1358	2.18 (0.98 – 4.89)	0.06
	dofetilide	3	84 / 752	83 / 431	0.98 (0.68 – 1.41)	ns
	dronedarone	3	125 / 3283	142 / 2788	0.85 (0.67 – 1.09)	ns
	sotalol	13	34 / 1824	6 / 1234	2.23 (1.10 – 4.50)	0.03
	all class III	25	275 / 8065	246 / 6079	1.03 (0.85 – 1.24)	ns












Antiarythmiques classe I et III = danger potentiel

- Potentiel pro-arythmique clair
- Patients très sélectionnés
- Après avis spécialisé (vrai spécialiste)
- Peu (aucune ?) d'indications chez le SA
 - ➔ Arrêter
 - ➔ Substituer par un bêtabloquant

Le cas de l'amiodarone

Amiodarone : le + efficace sur les récidives de FA

Comparing two antiarrhythmics

		Drug A	Drug B			
Disopyramide vs. Other Class I Drugs	2	26 / 60	27 / 53	0.76 (0.36 – 1.60)		ns
Quinidine vs. Flecainide	2	103 / 132	99 / 137	1.38 (0.79 – 2.41)		ns
Other Class I Drugs	4	176 / 258	168 / 268	1.30 (0.90 – 1.87)		ns
Sotalol	6	715 / 1109	556 / 869	0.92 (0.76 – 1.11)		ns
Flecainide vs. Propafenone	2	49 / 145	56 / 152	0.87 (0.54 – 1.40)		ns
Amiodarone vs. Class I Drugs	5	142 / 311	229 / 332	0.36 (0.26 – 0.50)		<0.001
Dronedarone	1	116 / 255	163 / 249	0.45 (0.31 – 0.63)		<0.001
Sotalol	3	218 / 463	303 / 447	0.43 (0.33 – 0.56)		<0.001
Sotalol vs. Class I except quinidine	4	150 / 243	157 / 251	0.98 (0.67 – 1.45)		ns
Dofetilide	1	74 / 108	196 / 321	1.38 (0.88 – 2.16)		ns
Beta-blockers	2	88 / 103	83 / 130	1.10 (0.64 – 1.90)		ns

Le cas de l'amiodarone

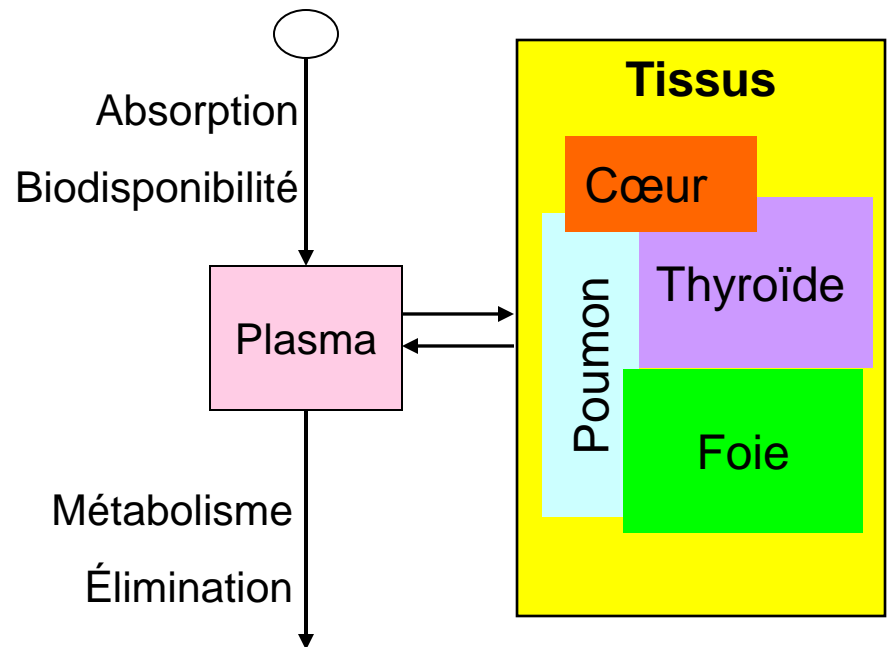
- L'antiarythmique **le plus efficace**
 - FA
 - Arythmies ventriculaires
- Mais **le plus toxique** :
 - mécanisme inconnu
 - toxicité ↑ avec le temps

Table 1. Adverse Reactions to Amiodarone

Reaction	Incidence, %	Diagnosis*
Pulmonary	1-20	Cough, especially with local or diffuse infiltrates on chest x-ray film, suggesting interstitial pneumonitis; and decrease in D _L CO from baseline
Gastrointestinal tract	30	Nausea, anorexia, and constipation
	15-50	AST or ALT level greater than 2 times normal
	<3	Hepatitis and cirrhosis
Thyroid	1-22	Hypothyroidism
	<3	Hyperthyroidism
Skin	<10	Blue discoloration
	25-75	Photosensitivity
Central nervous system	3-30	Ataxia, paresthesias, peripheral polyneuropathy, sleep disturbance, impaired memory, and tremor
Ocular	<5	Halo vision, especially at night
	1	Optic neuritis
	>90	Photophobia, visual blurring, and microdeposits
Heart	5	Bradycardia and AV block
	<1	Proarrhythmia
Genitourinary	<1	Epididymitis and erectile dysfunction

Amiodarone : PK particulière

- Liposolubilité ↑↑↑
- Vol. distribution ↑↑↑
 - 12 700 L/F (F = biodisp.)
- Concentrations tissus ↑↑↑
 - **10 à 500 fois > plasma**
- $T_{1/2}$ ↑↑↑
 - Rapide : 17 h
 - Élimination : 55 jours



Effets indésirables dans le temps

Cumulated time (months)	Cumulated dose (g)	Maintenance daily dose (mg)	Plasma concentration (mg/L)	Fat tissue concentration (mg/Kg)	Adverse effects requiring treatment *	Time from diagnostic to sampling (months)
3,1	18	200	0,76	30,25	-	
3,4	15	145	1,62	71,25	-	
3,5	26	200	0,52	14,35	-	
4,4	26	200	1,48	12,69	-	
4,6	30	200	0,13	7,36	-	
7,5	47	200	1,06	35,67	-	
7,6	45	200	0,76	36,24	-	
7,9	50	200	1,34	44,29	-	
10,2	61	200	1,06	48,38	-	
10,3	46	75	0,31	21,48	<u>Hypothyroidism</u>	0,5
12,0	73	200	0,21	4,85	-	
13,4	75	115	0,45	26,61	<u>Hypothyroidism</u>	5
14,4	90	200	1,36	101,40	-	
15,2	91	145	0,44	46,63	-	
21,4	50	75	0,27	12,99	-	
21,8	131	200	1,70	145,32	-	
23,8	107	145	0,55	2,35	-	
24,0	146	200	0,82	5,53	-	
26,0	113	145	0,54	122,63	-	
26,1	160	200	0,64	25,93	-	
33,1	149	145	0,36	11,76	<u>Hypothyroidism</u>	7
36,0	219	200	2,19	137,35	Hepatic	0
41,8	161	85	0,38	28,38	<u>Hypothyroidism</u> , <u>Bradycardia</u>	20
48,0	297	200	0,23	24,99	Pulmonary	0
57,0	244	145	0,68	11,40	-	
65,3	397	200	0,67	28,69	<u>Hypothyroidism</u>	1
125,8	755	200	0,72	46,23	<u>Hypothyroidism</u> , <u>Bradycardia</u>	11
134,9	968	200	1,28	90,11	<u>Hypothyroidism</u> , <u>Bradycardia</u>	26
138,0	768	200	0,54	14,25	<u>Hypothyroidism</u>	0
148,5	800	145	0,94	86,81	Pulmonary	0

- 2 ans

- 5 ans

Lafuente-Lafuente et al.

Br J Clin Pharmacol 2009;67:511

Amiodarone chez la personne âgée

- ➔ Considérer l'arrêt (sauf cas très particuliers)
- ➔ Substituer par un bêtabloquant

La pratique réelle en France

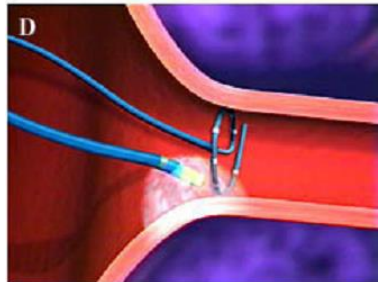
- Etude EHPA. Arch Cardiovasc Dis 2010; 103: 376-87
- Etude transversale rétrospective 1 331 patients (âge moyen 74 ans +/-11) en FA ou avec des ATCD de FA

Table 4 Management of atrial fibrillation overall and according to type of atrial fibrillation

	Paroxysmal AF (n = 508)	Persistent AF (n = 133)	Permanent AF (n = 690)
Antiarrhythmic treatment 12 months before enrolment			
Class Ia	10 (2.1)	1 (0.8)	1 (0.2)
Class Ib	1 (0.2)	0	0
Class Ic	211 (44.0)	37 (31.4)	34 (5.9)
Class II (beta-blocker)	149 (31.0)	46 (39.0)	288 (50.3)
Class III (potassium channel blocker)			
Sotalol	53 (11.0)	6 (5.1)	24 (4.2)
Amiodarone	199 (41.5)	54 (45.8)	128 (22.3)
Other	0	0	7 (1.2)
Class IV (calcium channel blocker)	21 (4.4)	9 (7.6)	46 (8.0)
Digitalis (digoxin)	43 (9.0)	20 (16.9)	269 (46.9)
Antithrombotic	450 (88.6)	123 (92.5)	684 (99.1)
Vitamin K antagonist	309 (68.7)	103 (84.4)	635 (93.0)
Antiplatelet	159 (35.3)	21 (17.2)	95 (13.9)

Nouveautés thérapeutiques

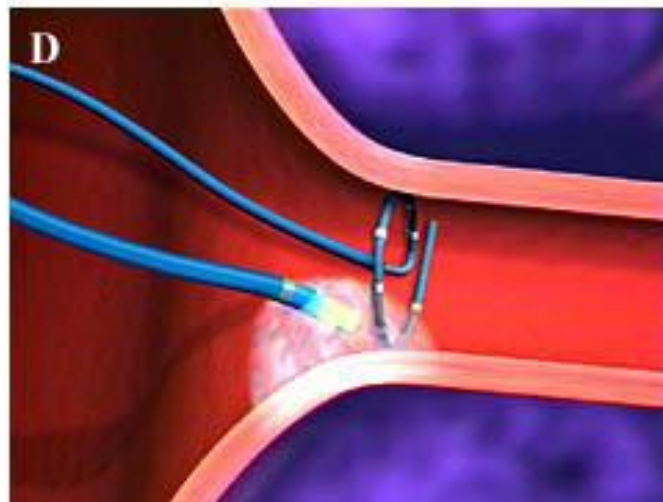
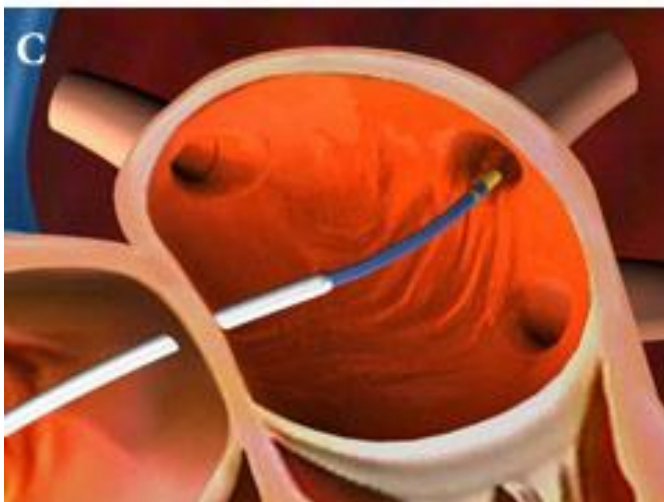
- Nouveaux antiarythmiques :
 - Vernakalant : essais phase III



- Ablation percutanée :
 - Plus efficace que les AAR sur la récurrence de FA
 - Effet sur des critères cliniques et de mortalité ?
- Occlusion de l'appendice auriculaire :
 - Procédure par voie percutanée
 - Efficacité comparée aux anticoagulants ?

Ablation de la FA : procédure

- Isolement des 4 veines pulmonaires, +/- autres trajets



Ablation de la FA : résultats des ERC

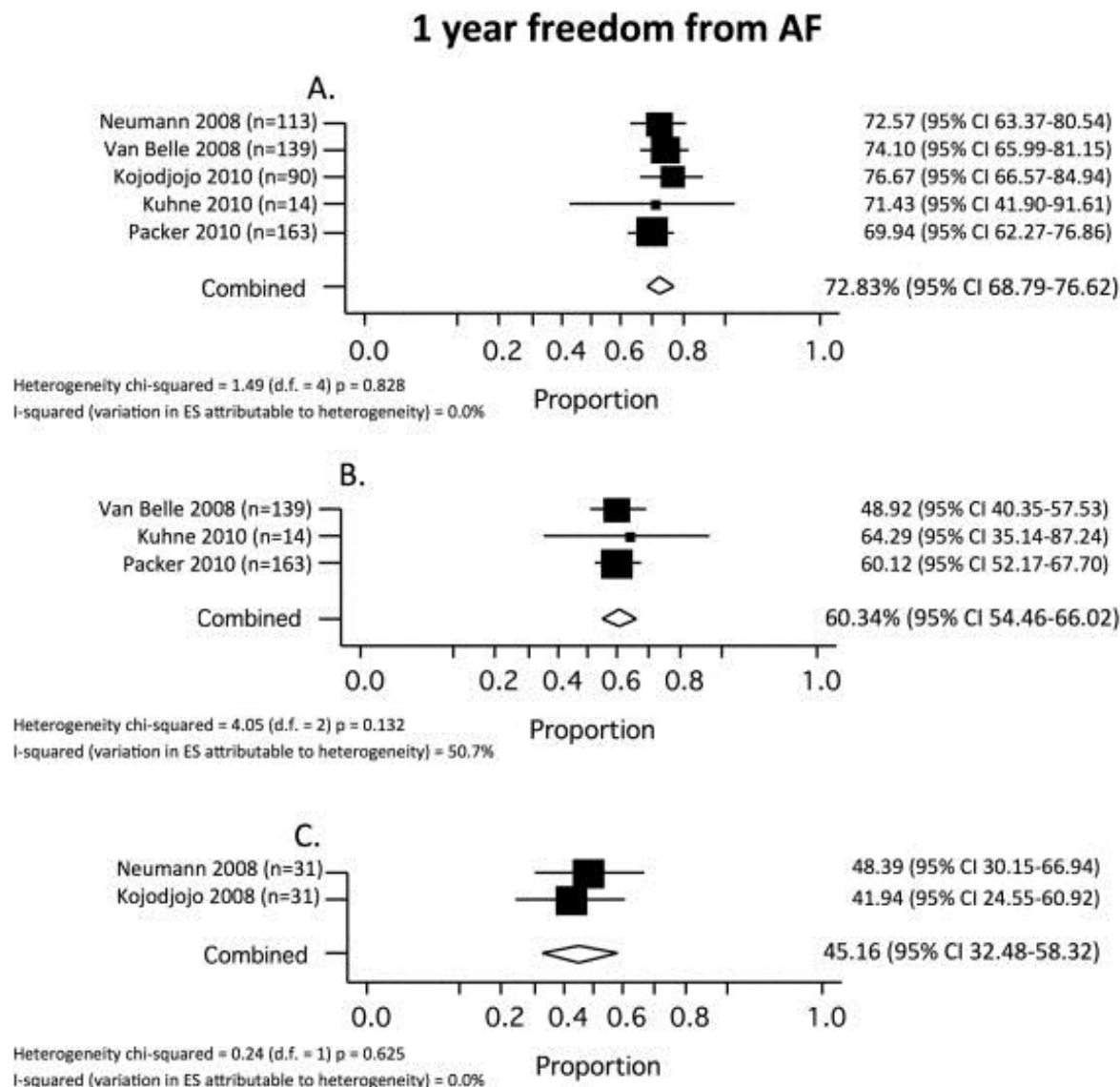
A – Paroxysmal AF

B – Paroxysmal AF

C – Persistent AF

Systematic review :

Andrade et al, Heart Rhythm 2011

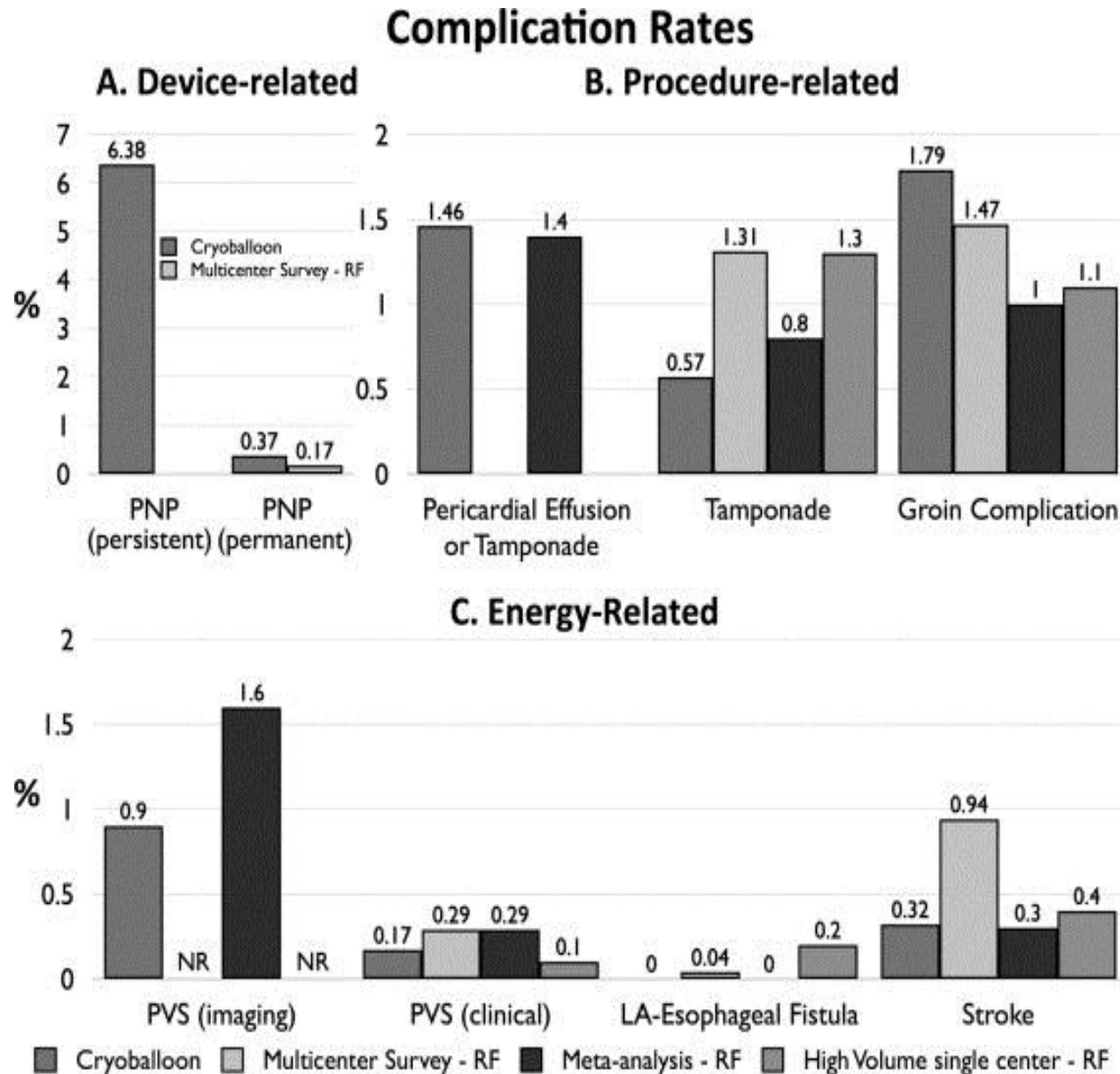


Ablation de la FA : résultats des ERC

Complications :

Systematic review :

Andrade et al, Heart Rhythm 2011



Ablation de la FA : quels patients ?

- Patients inclus et exclus de l'étude de Oral H et al :

Table 2. Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Control (N=69)	Circumferential Pulmonary-Vein Ablation (N=77)
Age (yr)	58±8	55±9†
Sex (no. of patients)		
Male	62	67
Female	7	10
Duration of atrial fibrillation (yr)	4±4	5±4
Left atrial diameter (mm)	45±5	45±6
Left ventricular ejection fraction (%)	56±7	55±7
Structural heart disease (no. of patients)	6	6
Nonischemic cardiomyopathy	1	2
Coronary artery disease	4	3
Valvular heart disease	0	1
Congenital heart disease	1	0
No. of previously ineffective anti-arrhythmic drugs	2.1±1.2	2.0±1.2
No. of prior cardioversions	1.7±1.0	2.2±1.7

* Plus-minus values are means ±SD.

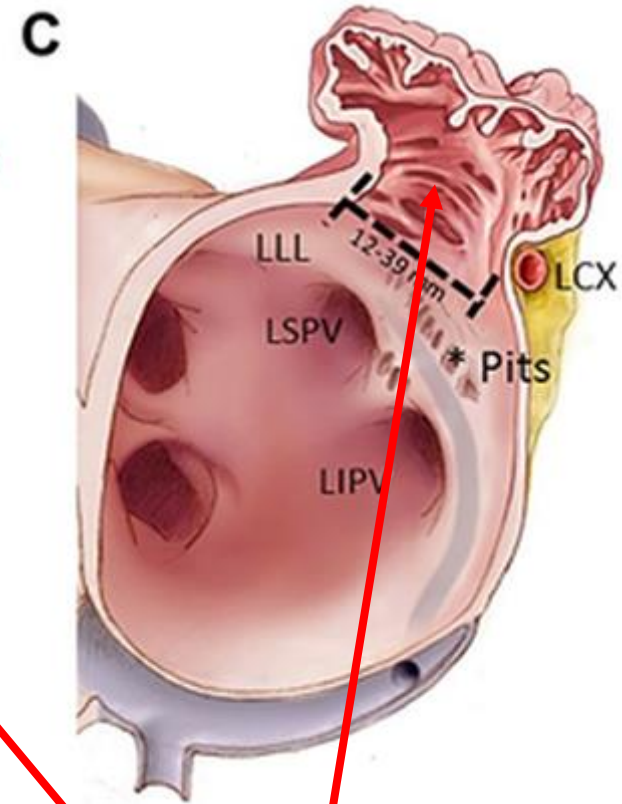
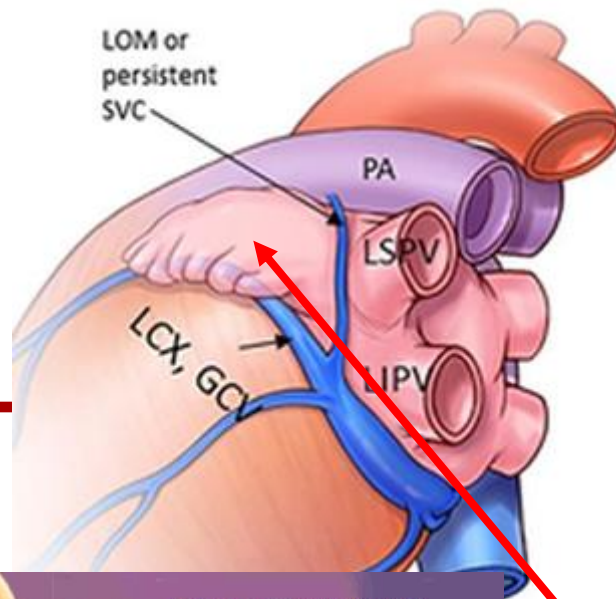
† P=0.03.

Table 1. Exclusion Criteria.

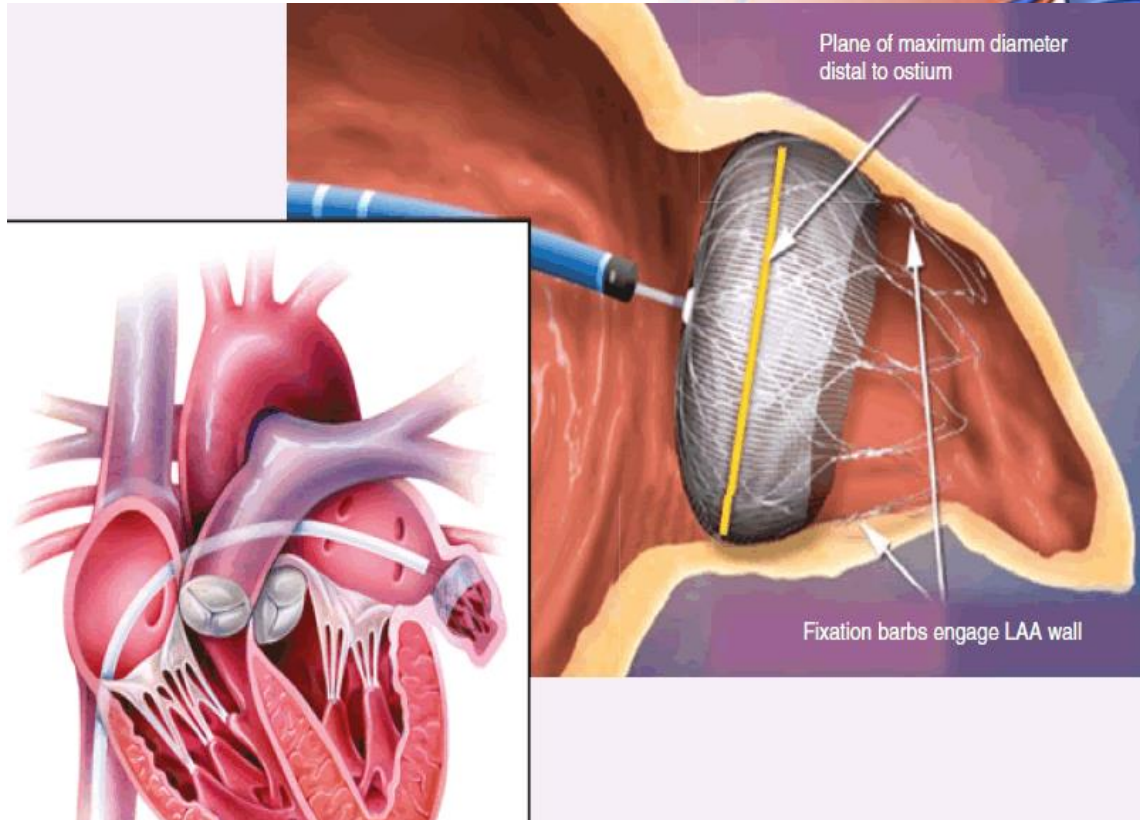
Age <18 or >70 yr
Left atrial diameter >55 mm
Left ventricular ejection fraction <30 percent
Contraindication to amiodarone therapy or anticoagulation with warfarin
Presence of a mechanical prosthetic valve
History of a cerebrovascular accident
Presence of left atrial thrombus on transesophageal echocardiography
Prior attempt at catheter or surgical ablation for atrial fibrillation

N Engl J Med. 2006;354:934

Fermeture de l'auricule : procédure



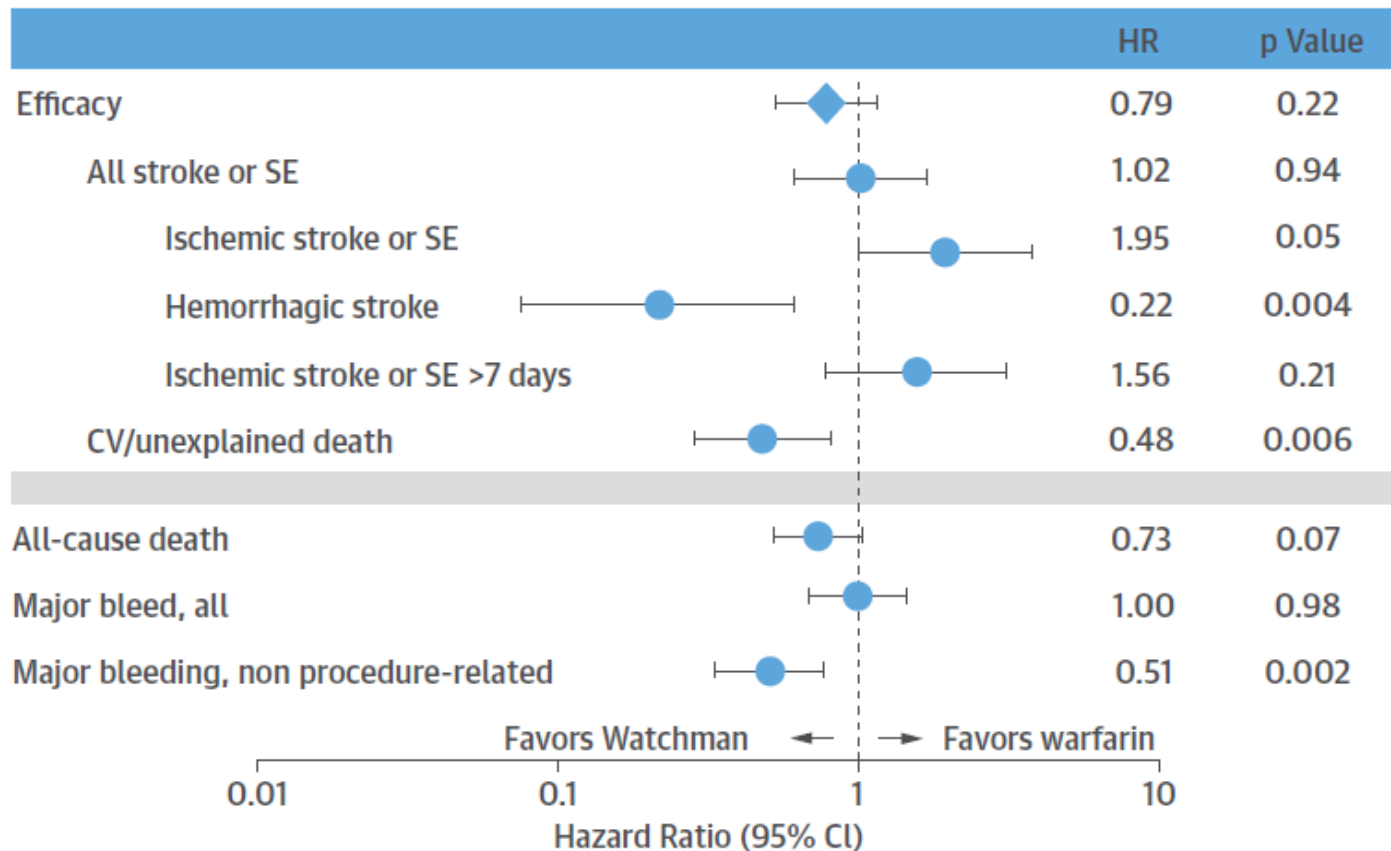
Auricule G



Fermeture de l'auricule : Résultats

- Holmes, JACC 2015. Méta-analyse de données individuelles

FIGURE 2 PROTECT AF/PREVAIL Combined: Meta-Analysis Shows Comparable Primary Efficacy Results to Warfarin



Traitement de la FA : Conclusions

- **Fréquence ↑↑↑ avec l'âge** : maladie gériatrique
- **Contrôle de fréquence** = stratégie par défaut de la FA
 - ▶ surtout chez le patient âgé.
 - Ralentissez avec B-bloquants, diltiacem ou digoxine
- **Traitement anticoagulant** : pur tous les sujets âgés
 - ▶ AVK ou anticoagulants oraux directs
 - ▶ Sauf risque hémorragique prohibitif
 - ➔ aucun Tt ou (cas sélectionnés) fermeture auricule
- **Patients très sélectionnés** ⇒ **contrôle du rythme**
(paroxystique isolée, facteur précipitant réversible, symptomatique+++)
 - ▶ Antiarythmiques ou ablation
 - **Avis spécialisé** : antiarythmiques au long cours = danger potentiel

Ⓜ Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial

Paulus Kirchhof, Dietrich Andresen, Ralph Bosch, Martin Borggrefe, Thomas Meinertz, Ulli Parade, Ursula Ravens, Alexander Samol, Gerhard Steinbeck, Andras Treszl, Karl Wegscheider, Günter Breithardt

Lancet 2012; 380: 238–46

Published **Online**

June 18, 2012

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60570-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60570-4)

Flécaïnide dans la FA : essai Flec-SL

Lancet 2012;380:238-46

Flécaïnide
1 ou 6 mois

Versus

Aucun Traitement

635 patients avec FA persistante régularisée. Age moyenne : 64 ans

Essai randomisé contrôlé, ouvert, distribution 3:3:1

Résultats à 6 mois

Flécaïnide (n=281)

Aucun Tt. (n=81)

Patients en RS

Evénts. cardiovasculaires

Evénements indésirables
graves

SF-12 score (physique)

Flécaïnide dans la FA : essai Flec-SL

Lancet 2012;380:238-46

Flécaïnide
1 ou 6 mois

Versus

Aucun Traitement

635 patients avec FA persistante régularisée. Age moyenne : 64 ans

Essai randomisé contrôlé, ouvert, distribution 3:3:1

Résultats à 6 mois

Flécaïnide (n=281)

Aucun Tt. (n=81)

Patients en RS

62%

41% (p=0,03)

Evénts. cardiovasculaires

1,4%

1,2%

Evénements indésirables
graves

3,6% (2 cas TV)

1,2% (p NS)

SF-12 score (physique)

45

44