- La fibrillation atriale : données démographiques
- La fibrillation atriale n'est pas seulement un trouble du rythme
- Evolution de la prise en charge de la fibrillation atriale et nouvelles perspectives

Evolution de la prise en charge de la fibrillation atriale et nouvelles perspectives

A. LEENHARDT, A. MESSALI, G. MOUBARAK, I. DENJOY, F. EXTRAMIANA
Service de Cardiologie
et Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héréditaires,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

RÉSUMÉ : **La fibrillation atriale est l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Elle touche environ 1 % de la population générale et jusqu'à 8 % des sujets de plus de 80 ans. Elle est responsable d'une diminution de la qualité de vie, d'une augmentation de la morbidité et d'une majoration du risque de décès surtout en présence de comorbidités. Elle peut être responsable de complications thrombo-emboliques ou hémodynamiques graves.**
Les thérapeutiques interventionnelles sont venues bouleverser la prise en charge thérapeutique depuis plus de 10 ans. De nouvelles molécules antiarythmiques et antithrombotiques sont sur le point d'être mises sur le marché en France.
Cet article est une mise au point sur les nouvelles avancées qui se sont faites jour ces dernières années tant dans le domaine des traitements antiarythmiques et antithrombotiques que dans celui des thérapeutiques ablatives.

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Elle touche environ 1 % de la population générale et jusqu'à 8 % des sujets de plus de 80 ans. Elle est responsable d'une diminution de la qualité de vie, d'une augmentation de la morbidité et d'une majoration du risque de décès, surtout en présence de comorbidités.

La FA est caractérisée par une activité électrique très rapide et désordonnée, une perte de la fonction mécanique de l'oreillette et le risque de formation de thrombus. L'activité ventriculaire rapide et irrégulière en résultant peut être responsable d'une insuffisance cardiaque. Elle peut survenir sur un cœur structurellement sain mais affecte le plus souvent un patient présentant une hypertension artérielle, une pathologie myocardique ou un diabète.

De nouvelles avancées se sont faites jour tant dans le domaine des traitements antiarythmiques et antithrombotiques que dans celui des thérapeutiques ablatives justifiant une mise au point et une évaluation des perspectives dans ce domaine très évolutif qu'est la FA.

Nouveautés dans le traitement antithrombotique

>>> Les antivitamines K (AVK) ont un rôle majeur dans la prévention des

complications thrombo-emboliques chez les patients à risque.

Cette notion a été parfaitement confirmée par les études ACTIVE, réalisées chez des patients porteurs d'une FA et à risque thrombo-embolique (score $CHADS_2 \geq 1$), qui ont montré **une supériorité des AVK sur l'association aspirine-clopidogrel** (Active W) avec une réduction de 42 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC), et une supériorité de l'association aspirine-clopidogrel sur l'aspirine seule chez les patients ne pouvant prendre un AVK (Active A) avec une réduction de 28 % des AVC [1].

>>> Une avancée majeure dans le domaine de la prévention thrombo-embolique dans la FA est apparue avec un nouvel inhibiteur direct de la thrombine, le **dabigatran etexilate,** qui a montré une non-infériorité, voire une supériorité, sur la warfarine avec une réduction significative des AVC emboliques et hémorragiques et une baisse significative des hémorragies dans l'étude RELY (*Randomized Evaluation of Long term Anticoagulant Therapy*). RELY est un essai de non-infériorité ayant inclus 18 113 patients, recrutés dans 44 pays dans le monde [2]. Le dabigatran, à deux posologies 110 et 150 mg deux fois par jour, a été comparé avec la warfarine ajustée à l'INR et administrée en ouvert. Les caractéristiques des patients sont équilibrées dans les trois groupes avec un score $CHADS_2$ moyen de 2,1.

Le critère primaire était la survenue d'une embolie systémique ou d'un accident vasculaire ischémique et hémorragique. Le taux de survenue du critère primaire, exprimé en pourcentage annuel, est de 1,11 % avec le dabigatran 300 mg/j, de 1,53 % avec le dabigatran 220 mg/j contre 1,69 % avec la warfarine. Le dabigatran 300 mg/j réduit de 34 % ($p < 0,001$) le risque d'AVC et d'embolie systémique chez les patients présentant une FA comparés à des patients bien contrôlés sous warfarine. Il existe une non-infériorité des deux posologies, la posologie de 300 mg/j atteignant le seuil de la supériorité par rapport à la warfarine.

Il existe un bénéfice du dabigatran sur les AVC hémorragiques, avec un taux significativement inférieur d'événements comparativement à la warfarine. Le dabigatran réduit respectivement de 26 % et de 31 % le risque relatif d'AVC hémorragiques avec les dosages de 150 et 110 mg deux fois par jour comparativement à la warfarine. On note aussi une diminution de la mortalité vasculaire avec le dabigatran 300 mg/j (réduction du risque relatif de 15 %, $p = 0,04$). En termes de tolérance, le dabigatran 220 mg réduit de 22 % le risque hémorragique par rapport à la warfarine sur l'ensemble des saignements. Pour les hémorragies majeures menaçant le pronostic vital, la différence est de 32 % en faveur du dabigatran 220 mg, elle est de 29 % pour le dabigatran 300 mg. Les hémorragies gastro-intestinales étaient plus fréquentes avec le dabigatran, mais sans atteindre la limite de significativité.

Les infarctus du myocarde étaient un peu plus fréquents sous dabigatran (0,7 contre 0,5 %), sans qu'une explication définitive puisse être avancée. Sur le plan des effets indésirables, les dyspepsies ont concerné 11,3 % des patients sous dabigatran 300 mg et 11,8 % des patients sous dabigatran 220 mg comparativement à 5,8 % des patients sous warfarine. Il semble que la présence d'acide tartrique puisse expliquer cet effet indésirable. La surveillance des transaminases n'a pas montré de modifications significatives.

En comparant l'efficacité et la tolérance des deux dosages de dabigatran, on constate un gain de 27 % sur les AVC et les embolies avec la forte dose au prix d'un surcroît d'hémorragies majeures de 16 %. Un bénéfice clinique net apparaît avec les deux dosages avec un avantage significatif de la posologie de 300 mg sur le risque embolique et un gain substantiel du 220 mg sur le risque hémorragique.

Malgré de nombreuses questions sur les modalités d'utilisation, il apparaît que le dabigatran constituera certainement un progrès important dans la prise en charge de la FA.

>>> **On ne peut pas en dire autant des dispositifs endocavitaires tels le Watchman, destinés à occlure l'auricule gauche,** afin de prévenir le risque thrombo-embolique et ainsi potentiellement de remplacer un traitement AVK. L'étude PROSPECT AF [3] a montré que ce dispositif entraînait moins de complications hémorragiques que la warfarine et une non-infériorité par rapport à la warfarine en ce qui concerne les accidents vasculaires toutes causes et la mortalité toutes causes. Des questions restent néanmoins en suspens liées à la méthodologie inhabituelle (étude de non-infériorité comparant un médicament et une prothèse implantée) utilisée dans cette étude, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires, le choix de patients à plus faible risque d'AVC (score $CHADS_2$ 1 ou 2) et les complications secondaires à l'implantation de la prothèse. La FDA a récemment demandé à la société Atritech, constructeur du Watchman, une étude complémentaire avant d'autoriser son utilisation. Ainsi, on ne peut guère espérer d'information définitive sur la place de ces procédés dans l'arsenal thérapeutique avant 1 ou 2 ans.

Les antiarythmiques

La question de la FA comme un marqueur indépendant de risque cardio-

vasculaire est très délicate et non complètement tranchée. Les données de la littérature laissent penser que la FA isolée sur cœur sain, entité assez rare en pratique sauf chez les patients jeunes, ne constitue pas un facteur de risque indépendant de mortalité. En revanche, lorsqu'elle est associée à ses comorbidités habituelles (HTA, cardiopathie, insuffisance cardiaque…), la FA constitue un facteur aggravant du pronostic tant en termes de morbidité que de mortalité. Les antiarythmiques actuels peuvent-ils modifier cet état de fait ? Ils ont une efficacité modérée en termes de maintien du rythme sinusal sur le long terme et n'ont pas montré de réduction de la mortalité des patients en FA [4].

>>> Dans le cadre du débat sur la stratégie de contrôle du rythme atrial ou de la fréquence ventriculaire, l'étude AF CHF [5] était très attendue après les résultats d'AFFIRM. Le but de cette étude était de déterminer si le rétablissement et le maintien du rythme sinusal permettaient de diminuer la mortalité d'origine cardiovasculaire chez des patients insuffisants cardiaques (FEVG < 35 %) présentant une FA. AF CHF est une étude multicentrique randomisée ayant comparé le contrôle du rythme atrial au contrôle de la fréquence ventriculaire chez 1 376 patients (682 dans le groupe contrôle du rythme atrial et 694 dans le groupe contrôle du rythme ventriculaire) suivis en moyenne 37 mois. Aucune différence significative n'a été mise en évidence favorisant l'une ou l'autre stratégie dans les différents sous-groupes.

Les conclusions tirées de cette étude par ses auteurs sont que, **chez les patients en insuffisance cardiaque, présentant une FA, la stratégie de contrôle du rythme atrial ne réduit pas l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire comparée à la stratégie de contrôle de la fréquence ventriculaire.**

Néanmoins, ce résultat ne signifie pas que le maintien en rythme sinusal n'est pas une bonne stratégie pour les patients en insuffisance cardiaque. Il faut, en effet, se souvenir que le maintien du rythme sinusal n'est assuré dans cette étude que grâce à des antiarythmiques (essentiellement l'amiodarone) et que des facteurs confondants tels qu'une efficacité thérapeutique limitée ou une incidence élevée d'effets secondaires ont pu avoir une influence importante sur le résultat final.

>>> **C'est pourquoi les travaux sur la dronédarone ont soulevé beaucoup d'intérêt et ont renvoyé en arrière plan ce "débat réduire ou ralentir".** C'est particulièrement le cas de l'étude ATHENA [6], publiée en février 2009, qui a montré, pour la première fois, l'efficacité d'un antiarythmique pour diminuer la mortalité cardiovasculaire dans la FA. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée sur un nombre important de patients (4 628) porteurs d'une FA et de facteurs de risque de mortalité. En effet, tous devaient avoir au moins l'un des facteurs de risque suivants : âge > 70 ans, HTA, diabète, AVC, AIT, antécédent thrombo-embolique, FEVG < 40 %, diamètre oreillette gauche > 50 mm. Ils pouvaient ne pas avoir de facteurs de risque en cas d'âge > 75 ans. Les patients ont été randomisés entre dronédarone 400 mg deux fois par jour et placebo.

Le critère primaire de jugement comprenait une première hospitalisation pour un événement cardiovasculaire ou le décès. Les critères secondaires étaient les décès toutes causes, les décès de cause cardiovasculaire et les hospitalisations pour un événement cardiovasculaire.

Le suivi moyen a été de 21 ± 5 mois, la dronédarone étant stoppée prématurément chez 696 patients (30,2 %) et le placebo chez 716 patients (30,8 %) le plus souvent en raison d'effets secondaires.

Le critère primaire a été atteint chez 734 patients (31,9 %) dans le groupe dronédarone et chez 917 patients (39,4 %) dans le groupe placebo avec une réduction significative de 24 % des hospitalisations pour un événement cardiovasculaire ou des décès sous dronédarone ($p < 0,001$). La mortalité totale n'était pas différente entre les deux groupes : 116 (5,0 %) dans le groupe dronédarone et 139 (6,0 %) dans le groupe placebo (HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,66-1,08 ; $p = 0,18$). Par contre, la mortalité cardiovasculaire a été significativement inférieure dans le groupe dronédarone (2,7 %) par rapport au groupe placebo (3,9 %) (HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,51-0,98 ; $p = 0,03$), en raison essentiellement d'une réduction de la mortalité rythmique sous dronédarone. En ce qui concerne les effets secondaires, les incidences de

POINTS **FORTS**

Les antivitamines K ont un rôle majeur dans la prévention des complications thrombo-emboliques chez les patients à risque. Des molécules nouvelles sont susceptibles de bouleverser très prochainement les schémas thérapeutiques actuels.

Les traitements antiarythmiques actuels sont d'efficacité modérée en termes de maintien du rythme sinusal sur le long terme et n'ont pas montré de réduction de la mortalité des patients en FA. Les résultats obtenus avec la dronédarone font envisager de nouvelles perspectives en termes de gestion du traitement antiarythmique, en dehors de l'insuffisance cardiaque.

bradycardie, les allongement de QT, les troubles digestifs et les élévations de la créatinine plasmatique étaient supérieures dans le groupe dronédarone par rapport au placebo alors que l'incidence d'effets secondaires thyroïdiens et pulmonaires n'était pas différente entre les deux groupes, témoignant d'une faible toxicité cardiaque et extra-cardiaque de cette molécule.

>>> L'étude ANDROMEDA [7], publiée quelques mois plus tôt, comparait dronédarone et placebo chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque (stades III et IV de la NYHA), avec une altération marquée de la fonction systolique (FEVG < 35 %). Cette étude a montré une surmortalité dans le groupe dronédarone après un suivi médian de 2 mois : 25 patients dans le groupe dronédarone (8,1 %) et 12 patients dans le groupe placebo (3,8 %) (p = 0,03). Cette surmortalité a été rapportée pour l'essentiel à une aggravation de l'insuffisance cardiaque : 10 décès dans le bras dronédarone *versus* 2 dans le bras placebo. Cette étude a eu pour conséquence la **contre-indication de l'utilisation de la dronédarone en cas de dysfonction systolique marquée ou chez des patients symptomatiques sévères.**

L'arrivée de la dronédarone ouvre donc de nouvelles perspectives thérapeutiques avec à la fois une action sur le rythme et la fréquence permettant une approche différente dès la primo-prescription chez des patients ayant une cardiopathie sans dysfonction ventriculaire gauche sévère et peut-être aussi chez des patients à cœur sain malgré le manque de données scientifiques objectives chez ces derniers.

Les méthodes interventionnelles

L'ablation de la FA constitue une thérapeutique dont l'utilité n'est plus à démontrer, même si les indications restent encore incomplètement précisées dans les formes persistantes et permanentes. Sa place se situe clairement dans des formes symptomatiques et résistantes à au moins un traitement antiarythmique loyal, c'est-à-dire selon les recommandations actuelles de l'ESC/AHA/ACC [8] en deuxième intention.

>>> Parmi les travaux prospectifs réalisés dans ce domaine, l'étude A4 [9] est venue compléter les premières études prospectives, randomisées et contrôlées, comparant deux stratégies thérapeutiques : ablation ou antiarythmiques dans la FA paroxystique résistante à au moins un traitement antiarythmique. L'objectif principal était l'absence de récidive de FA détectée entre les mois 4 et 12 après l'inclusion (épisode de FA documenté ou rapporté par le patient durant au moins 3 minutes). Un total de 112 patients (18 femmes [16 %] ; âge moyen 51,1 ± 11,1 ans) a été inclus, randomisé vers l'ablation ou un "nouveau" traitement antiarythmique. Après 1 an de suivi, 13 des 55 patients (23 %) et 46 des 52 patients (89 %) du groupe antiarythmique et du groupe ablation respectivement n'avaient pas présenté de récidives de FA (p < 0,0001). Dans le groupe ablation, le nombre moyen de procédures était de 1,8 ± 0,8. Les paramètres de qualité de vie, de capacité d'exercice et de symptômes étaient améliorés dans le groupe ablation comparativement au groupe antiarythmique.

Cette étude démontre donc que l'ablation par cathéter de la FA paroxystique récidivante entraîne un meilleur contrôle du rythme sinusal, une amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la capacité d'exercice comparé à de nouveaux essais de traitements antiarythmiques. Cette étude confirme les données d'études antérieures sur des patients relativement jeunes avec des techniques ablatives pratiquées par des équipes très entraînées et avec de fréquentes reprises d'ablation, la médiane étant à 2.

Néanmoins, ces études sur de petites séries avec un faible recul ne permettent pas de conclure que l'ablation est supérieure au traitement antiarythmique.

Ces réserves sont levées par la méta-analyse de Calkins *et al.* [10] publiée en 2009 qui met en évidence un taux de succès de l'ablation d'environ 71 % après plusieurs procédures, à comparer avec 52 % sous antiarythmiques, avec un taux de complications plus élevé pour ces derniers mais moins sévères que pour l'ablation. Avec toutes les réserves liées à ce type d'étude, le registre international publié récemment par R. Cappato *et al.* [11] montre une efficacité de 80 % après 1,3 procédure (20 825 procédures chez 16 309 patients) avec un taux de complications de 4,5 %.

POINTS **FORTS**

L'ablation de la FA constitue une thérapeutique dont l'utilité n'est plus à démontrer dans des formes paroxystiques et persistantes, symptomatiques et résistantes à au moins un traitement antiarythmique loyal, c'est-à-dire selon les recommandations actuelles en deuxième intention.

La stratégie thérapeutique doit être adaptée à chaque patient, tenant compte de son histoire, ses antécédents, ses comorbidités, ses objectifs fonctionnels sur la base d'informations objectives et complètes.

Les questions actuellement non résolues concernent l'effet de l'ablation sur la mortalité, l'incidence des accidents thrombo-emboliques et la possibilité de proposer l'ablation comme traitement de première intention. Sur ce dernier point, l'étude CABANA devant inclure 3000 patients dans le monde devrait permettre de répondre à cette question dans les 2 à 3 ans.

Perspectives pratiques

Durant ces dernières années se sont produits de profonds changements dans la stratégie de prise en charge de la FA avec l'arrivée de l'ablation, l'importance de la prise en compte des comorbidités et actuellement de nouveaux antiarythmiques et antithrombotiques. A l'instar du développement durable qui est très en vogue, on peut parler d'une stratégie plus proche du patient, plus adaptée à ses symptômes, aux risques encourus avec les méthodes ablatives ou les traitements médicamenteux.

L'introduction de la notion d'amélioration du pronostic cardiovasculaire est une petite révolution dans le monde du traitement antiarythmique.

Tout cela contribue à rechercher une stratégie adaptée à chaque patient après une analyse minutieuse et personnalisée de sa situation actuelle et passée, de sa demande sur le plan fonctionnel et fonction également de son pronostic global. Cette approche nécessite du temps, de l'expérience et parfois un certain recul par rapport aux recommandations qui sont certes importantes à prendre en compte mais qui ne constituent pas des règles intangibles.

Les évolutions thérapeutiques sont rapides et les recommandations inévitablement en retard de sorte que des adaptations sont parfois nécessaires pour autant que le prescripteur puisse les argumenter et les expliquer objectivement et complètement à son patient.

Bibliographie

1. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 360 : 2066-78.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S *et al.* for the RELY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 1139-51.
3. Holmes DR, Reddy VI, Turi ZG *et al.* for the PROTECT AF Investigators Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation : a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009 ; 374 : 534-42.
4. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA *et al.* Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation : a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2006 ; 166 : 719-28.
5. Roy D, Talajic M, Nattel S *et al.* Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2667-77.
6. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M *et al.* for ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 360 : 668-78.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ *et al.* for the Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2678-87.
8. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*, 2006 ; 48 : e149-246.
9. Jais P, Cauchemez B, Macle L *et al.* Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation : the A4 study. *Circulation*, 2008 ; 118 : 2498-505.
10. Calkins H, Reynold MR, Spector P *et al.* Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation : two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 349-61.
11. Cappato R, Calkins H, Chen SA *et al.* Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010 ; 3 : 32-8.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Réalisé avec le soutien institutionnel de sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.