Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

Contrôle de la fréquence cardiaque : l'excès de vitesse est parfois délétère

RÉSUMÉ : Le contrôle de la fréquence cardiaque (FC) est une des clés de la prise en charge de la fibrillation atriale (FA), même chez les patients traités par une stratégie de contrôle du rythme. Le choix du contrôle de la FC, de ses objectifs et de ses moyens dépend des symptômes et des caractéristiques cliniques du patient. La tendance actuelle est de ne pas fixer d'objectifs trop stricts de contrôle de la FC si les symptômes de la FA sont peu invalidants et si l'éventuelle insuffisance cardiaque est contrôlée.

L'ablation du nœud atrioventriculaire avec implantation d'un stimulateur cardiaque est utilisée comme approche de dernier recours pour le contrôle de la FC, mais ce doit être une option précoce dans la prise en charge des patients avec FA traités par resynchronisation biventriculaire.

Bien que le contrôle de la FC soit (avec la prévention de l'AVC) le premier problème de prise en charge pour les patients avec FA, de nombreuses questions sans réponse subsistent, en particulier sur la cible optimale de FC et sur l'identification des patients qui nécessitent une prise en charge plus agressive pour éviter une dégradation hémodynamique et des événements cardiovasculaires plus graves au cours du suivi.

L. FAUCHIER
CHU Trousseau, TOURS.

La plupart des études anciennes comparant dans la fibrillation atriale (FA) les stratégies de contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque (FC) n'ont pas pu démontrer de supériorité du contrôle du rythme sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie [1-4]. Un assez grand nombre de cliniciens a donc recours à la stratégie de contrôle de la FC en cas de FA. Dans le registre RecordAF, la stratégie de contrôle de la FC était ainsi utilisée dans 60 % des cas en première intention aux États-Unis et dans 40 % des cas en Europe [5].

En revanche, il reste parfois difficile de savoir au niveau individuel si un contrôle strict de la FC est préférable à son contrôle moins rigoureux. Pendant longtemps, les sociétés savantes ont recommandé un contrôle assez strict de la FC, avec l'objectif ambitieux mais non démontré "d'améliorer la qualité de vie et les capacités d'effort, et de réduire les symptômes, le risque d'insuffisance cardiaque et la mortalité". Cependant, ce contrôle strict de la fréquence est potentiellement associé à plus d'effets délétères liés au traitement ralentisseur (bradycardie plus ou moins symptomatique, syncope, implantation d'un stimulateur cardiaque qui se fait parfois par principe) et des analyses *post hoc* des études AFFIRM et RACE avaient montré qu'une FC un peu plus rapide ne semblait pas associée à une dégradation évidente du pronostic avant même l'étude randomisée RACE II.

Intérêt du contrôle adéquat de la FC dans la FA

La FA peut avoir des effets hémodynamiques nocifs et une nuisance symptomatique. En FA, les oreillettes éjectent

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

peu efficacement le sang et ne contribuent pas au volume systolique, réduisant ainsi le débit cardiaque de 20 à 30 % [6]. La fréquence ventriculaire irrégulière et généralement rapide réduit encore le remplissage ventriculaire et le volume systolique. L'irrégularité du rythme et le volume d'éjection réduit provoquent les symptômes et contribuent au développement ou à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque [7]. La réduction du volume d'éjection devient encore plus marquée avec les FC élevées. Cette baisse du débit cardiaque peut s'exacerber chez les patients insuffisants cardiaques, aussi bien avec que sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et peut faciliter une détérioration clinique ultérieure marquée [8]. Des FC élevées prolongées peuvent ainsi provoquer ou aggraver une cardiomyopathie dite rythmique.

Le contrôle efficace de la FC en cas de FA aboutit à une cadence ventriculaire appropriée qui réduit les symptômes et permet l'exercice. Le contrôle de la FC doit éviter la bradycardie et réduire le risque de cardiomyopathie rythmique ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les fréquences cardiaques trop rapides ou trop lentes sont en effet possiblement délétères. Un contrôle adéquat peut donc être défini comme la FC qui produit le débit cardiaque nécessaire aux demandes physiologiques spécifiques du patient et évite les conséquences néfastes à plus long terme.

L'étude RACE II

L'étude multicentrique randomisée RACE II a comparé l'effet de deux stratégies de contrôle de la FC sur la morbi-mortalité en cas de FA permanente [9]. Dans cette étude prospective de stratégie thérapeutique forcément ouverte, les patients inclus devaient être âgés de moins de 80 ans et avoir une FA permanente avec une FC > 80 bpm. Ils étaient randomisés entre :
– une stratégie de contrôle strict de la FC pour obtenir une cadence ventriculaire < 80 bpm à l'ECG au repos et < 110 bpm lors d'un effort modéré
et
– une stratégie de contrôle moins strict avec une cadence ventriculaire de repos < 110 bpm.

Ces chiffres étaient ceux fixés comme objectifs à atteindre dans l'étude AFFIRM pour le contrôle de la FC qui avait une efficacité similaire au contrôle du rythme sur la mortalité totale, et de ce fait ceux proposés par les recommandations internationales jusqu'en 2010.

Le critère primaire de jugement dans RACE II était un composite un peu large de morbi-mortalité comprenant les décès de causes cardiovasculaires, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les AVC, les embolies systémiques, les hémorragies et les arythmies engageant le pronostic vital avec un objectif de non-infériorité de la stratégie de contrôle la moins stricte. La FC à l'inclusion était de 96 bpm et le contrôle de la fréquence a fait appel au traitement bêtabloquant, aux inhibiteurs calciques bradycardisants et à la digoxine. Après un suivi de 2 à 3 ans, la FC était de 76 ± 14 bpm dans le groupe contrôle strict alors qu'elle était de 85 ± 14 bpm dans le groupe contrôle moins strict. Il est survenu 43 événements (14,9 %) dans le groupe contrôle strict contre 38 dans le groupe contrôle moins strict (12,9 %), la différence de 2 % (IC 95 % : -7,6 - 3,5 %) répondant au critère initial de non-infériorité ($p < 0,001$).

Dans le registre RecordAF, il avait déjà été constaté que 75 % seulement des patients avaient une FC < 80 bpm lorsqu'on adoptait la stratégie de contrôle de fréquence [5]. Dans RACE II, la FC cible a été atteinte chez 97 % des patients du groupe contrôle lâche mais chez seulement 67 % des patients du groupe avec contrôle strict. Pour atteindre ce résultat, le nombre de visites était largement moindre dans le groupe contrôle lâche (75 visites avec une médiane à 0) que dans le groupe contrôle strict (684 avec une médiane à 2). Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes concernant les symptômes et les événements indésirables au cours du suivi.

La stratégie de contrôle moins rigoureux de la FC est donc non inférieure à celle du contrôle strict et elle a l'avantage de nettement simplifier le suivi. Cette étude a ses limites, particulièrement la durée de surveillance qui était de 3 ans au maximum, alors que l'on peut spéculer que le mauvais contrôle de la FC peut être associé à un risque de cardiomyopathie rythmique symptomatique sur le plus long terme. En même temps, nous avons tous constaté que les exemples les plus nets de cardiopathie rythmique n'attendent pas 3 ans pour se développer.

L'étude RACE II a inclus des patients déjà relativement contrôlés sur leur fréquence et on ne peut préjuger des résultats potentiels chez des patients plus rapides. Les résultats de cette étude ont donc simplifié nos pratiques, même si les cibles de FC proposées ne sont pas vraiment draconiennes. Il faut sans doute rester attentif chez les patients présentant une cardiopathie, encore que c'est dans la population la plus à risque avec des scores CHADS2 > 2 que le contrôle strict s'est avéré le plus délétère pour des raisons qui restent troubles. Ces résultats tiennent-ils au contrôle de la fréquence ou à l'effet délétère des médicaments utilisés ? Y a-t-il eu des conséquences néfastes liées à l'utilisation plus importante de digitaliques ? En d'autres termes, la question se pose à nouveau de savoir si ce qui a posé problème était la cible qui était fixée ou les moyens qui ont été employés pour l'atteindre.

Les résultats de RACE II ont beaucoup étonné lors de leur publication. La conclusion à tirer n'est pas que le ralentissement de la FC n'a aucun intérêt chez les patients en FA pour lesquels on choisit une stratégie de contrôle de la FC. Elle est plutôt que les objectifs que nous nous fixions jusque-là, ici évalués prospectivement, n'étaient vraisemblable-

ment pas les bons. Il faut probablement tenir compte du temps passé avec des FC élevées, ou alors considérer que les FC délétères sont peut-être plus élevées que ce que nous pensons. Il faut surtout tenir compte des symptômes de chaque patient et ne pas se limiter à une FC théorique à l'ECG, identique pour chacun. Les recommandations de prise en charge de la FA proposées depuis ont donc dû habilement tenir compte de ces résultats un peu inattendus, puisqu'aucune autre étude ne permet de les contredire. On peut à l'inverse ne pas les cautionner fermement au motif identique que cette étude est isolée.

Les recommandations pour le contrôle médicamenteux de la FC

Depuis la publication de l'essai RACE II, les recommandations européennes sur la prise en charge de la FA proposent une stratégie non agressive de contrôle de la FC comme première approche chez les patients asymptomatiques avec FA et chez les patients présentant des symptômes limités [10]. En cas de persistance des symptômes, d'aggravation ou de persistance de l'insuffisance cardiaque, de traitement par resynchronisation biventriculaire nécessitant une stimulation permanente, une approche de contrôle de la FC plus stricte est recommandée. Ce contrôle plus strict de la cadence ventriculaire peut donc être indiqué s'il persiste des palpitations, une congestion, ou des épisodes d'hypotension, ou dans le cadre particulier d'une ischémie évolutive, d'une dysfonction diastolique sévère ou d'une cardiomyopathie hypertrophique, bien que les effets bénéfiques de ce contrôle plus strict ne soient pas établis clairement. Après l'atteinte de la cible plus stricte de FC, un Holter de 24 h est recommandé afin d'évaluer la bonne tolérance du traitement (pour identifier une bradycardie ou des pauses).

Les recommandations américaines de 2014 préconisent un contrôle plus strict de fréquence (FC de repos < 80 bpm) chez les patients symptomatiques [11]. Une stratégie de contrôle de la fréquence moins agressive (fréquence cardiaque au repos < 110 bpm) paraît raisonnable tant que les patients restent asymptomatiques et ont une fonction ventriculaire gauche conservée. Les recommandations canadiennes de 2014 préconisent une fréquence cardiaque au repos inférieure à 100 bpm et l'évaluation de la fréquence cardiaque à l'exercice chez les patients avec des symptômes à l'effort [12].

Le contrôle de fréquence en cas de FA avec IC comprend le plus souvent un bêtabloqueur, mais elle doit être adaptée en fonction de la maladie cardiaque sous-jacente et du niveau d'activité du patient. La digoxine doit plutôt être réservée pour le contrôle de fréquence chez les patients avec FA qui sont sédentaires, avec dysfonction systolique gauche, en particulier lorsque les bêtabloqueurs ne permettent pas un contrôle de la fréquence suffisant ou quand ils sont mal tolérés ou contre-indiqués [6, 10].

Contrôle non pharmacologique de la fréquence cardiaque

L'ablation par radiofréquence (ARF) du nœud atrioventriculaire (NAV) dans la FA est utilisée en complément de l'implantation d'un pacemaker lorsque le contrôle de la FC est insuffisant. Le bénéfice sur le ralentissement de la cadence ventriculaire et sur certains symptômes est immédiat, mais les conséquences de cette procédure irréversible sur des critères durs de morbi-mortalité à long terme sont parfois débattues.

L'ablation du NAV permet un contrôle radical de la FC et améliore la plupart des symptômes des patients qui ont une cadence ventriculaire élevée rebelle aux bradycardisants [13, 14]. Les patients les plus susceptibles de bénéficier de cette thérapie sont ceux qui sont les plus symptomatiques avec une cadence ventriculaire restant rapide sous freinateurs du nœud AV. L'alternance de FC très élevée et très lente est également une bonne indication puisque cela témoigne à la fois d'une inefficacité et d'un risque de toxicité des médicaments.

Cette approche a des limites : perte du synchronisme atrioventriculaire si les patients ont un rythme sinusal intermittent et une seule sonde ventriculaire, dépendance définitive au stimulateur cardiaque, et risque de détérioration de la fonction ventriculaire gauche induite par la stimulation et l'éventuel asynchronisme ventriculaire. Les recommandations proposent assez logiquement cette stratégie lorsque le traitement médicamenteux paraît insuffisant en termes d'efficacité et il faut préférer une stimulation biventriculaire si le patient n'est pas déjà porteur d'un stimulateur cardiaque [10].

Pour les patients préalablement porteurs d'un pacemaker avec stimulation limitée au ventricule droit, l'ARF du NAV peut déjà apporter une amélioration significative, et la mise en place d'une sonde de stimulation ventriculaire gauche peut se faire ultérieurement si cette amélioration est insuffisante. En cas de dysfonction systolique, le choix entre pacemaker ou défibrillateur est parfois difficile pour les patients âgés ou si l'on imagine qu'il y a une part de cardiomyopathie rythmique manifeste (avec une temporalité nette et répétée entre cadence ventriculaire élevée et dégradation de la fonction VG) possiblement régressive avec le contrôle efficace de la FC.

Dans une population de patients tout-venant avec FA avec le plus long suivi rapporté à ce jour, nous avons pu montrer que l'ARF du NAV était associée à une mortalité plus basse [15]. Parmi 8 962 patients consécutifs hospitalisés avec FA (71 ans en moyenne), 53 % ont eu une stratégie de contrôle de la fréquence ventriculaire. Parmi ceux-là, 218 ont eu une ARF du NAV. Les patients avec ARF du NAV avaient le même âge mais étaient plus graves en termes de comorbidités et de prévalence et sévérité de l'insuffisance

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

cardiaque. Néanmoins, leur mortalité n'était pas plus élevée. En tenant compte de la plus grande sévérité de l'état initial par analyse multivariée, l'ARF du NAV était associée de manière significative et indépendante à un risque plus bas de mortalité au cours du suivi (*hazard ratio*: 0,59 ; p = 0,01). Lorsqu'elle paraît nécessaire, l'ARF du NAV en cas de FA est donc une procédure sûre et elle pourrait améliorer la survie à long terme. Ceci semble se confirmer avec les résultats préliminaires de l'essai randomisé APAF-CRT [16].

Conclusion

Le contrôle adéquat de la fréquence ventriculaire dans la FA (celui qui permet de fournir le débit cardiaque nécessaire pour les besoins physiologiques du patient et qui prévient les conséquences néfastes) est un élément crucial de la prise en charge de la FA. Cependant, il existe des lacunes dans les niveaux de preuve qui rendent les recommandations difficiles pour toutes les situations cliniques.

Le contrôle de la FC est un traitement de fond pour tous les patients atteints de FA, y compris ceux traités avec une stratégie de contrôle du rythme. Une approche peu agressive du contrôle de la FC est facile, sûre et efficace pour de nombreux patients, et doit être l'approche initiale pour ceux ayant peu de symptômes et, *a priori*, un faible risque d'aggravation hémodynamique. Un contrôle plus strict de la cadence ventriculaire est nécessaire lorsque les symptômes persistent ou que la fonction ventriculaire gauche se détériore.

Les patients avec un premier accès de FA, une maladie rythmique atriale, un pacemaker (ou défibrillateur) avec resynchronisation biventriculaire nécessitent une attention particulière. L'ablation de la jonction atrioventriculaire est un traitement de recours après l'échec du traitement médicamenteux bradycardisant. Néanmoins, bien que le contrôle de la FC soit (avec la prévention de l'AVC) le premier problème de prise en charge pour les patients avec FA, de nombreuses questions sans réponse subsistent. Elles concernent en particulier la cible optimale de FC au repos et à l'effort et l'identification des patients nécessitant une prise en charge plus agressive pour éviter une dégradation hémodynamique et des événements cardiovasculaires plus graves au cours du suivi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP *et al.* Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002;347:1825-1833.
2. 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;358:2667-2677.
3. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H *et al.* Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:493-501.
4. Ha ACT, Breithardt G, Camm AJ *et al.* Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control *versus* rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014;7:896-904.
5. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J *et al.* The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2010;105:687-693.
6. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJGM *et al.* Rate control in atrial fibrillation. *Lancet Lond Engl*, 2016;388:818-828.
7. Daoud EG, Weiss R, Bahu M *et al.* Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*, 1996; 78:1433-1436.
8. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG *et al.* Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved *Versus* Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 2016;133:484-492.
9. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM *et al.* RACE II Investigators. Lenient *versus* strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010;362:1363-1373.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016;37:2893-2962.
11. January CT, Wann LS, Alpert JS *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:e1-76.
12. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB *et al.* CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*, 2014;30:1114-1130.
13. Betts TR. Atrioventricular junction ablation and pacemaker implant for atrial fibrillation: still a valid treatment in appropriately selected patients. *Europace*, 2008;10:425-432.
14. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M *et al.* Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:1472-1481.
15. Garcia B, Clementy N, Benhenda N *et al.* Mortality After Atrioventricular Nodal Radiofrequency Catheter Ablation With Permanent Ventricular Pacing in Atrial Fibrillation: Outcomes From a Controlled Nonrandomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016;9.
16. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F *et al.* APAF - CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*, 2018;39:3999-4008.

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