

I Revues générales

De la fibrillation atriale paroxystique à la fibrillation atriale persistante : incidence, facteurs prédictifs et impact clinique de la progression de l'arythmie

RÉSUMÉ : La fibrillation atriale (FA) est une pathologie évolutive, progressant souvent de sa forme paroxystique à persistante, puis permanente.

Sur le plan physiopathologique, la transition de l'arythmie s'explique par le passage d'une maladie dépendante des "gâchettes", représentées le plus souvent par des extrasystoles veineuses pulmonaires, à une maladie dépendante du substrat atrial, par le biais d'un remodelage électrophysiologique et structurel des oreillettes qui se met progressivement en place. Le risque de transition est estimé entre 10 et 20 % à 1 an, et à 30 % à 5 ans, risque plus faible chez les patients ayant bénéficié d'une ablation de l'arythmie.

Identifier les patients à risque d'évolution rapide permettrait de les prendre en charge de façon plus rapide et d'obtenir ainsi un meilleur maintien du rythme sinusal à long terme.



**R.-P. MARTINS^{1,2,3}, V. GALAND^{1,2,3},
P. MABO^{1,2,3}**

¹ Service de Cardiologie et Maladies vasculaires, Université de RENNES 1.

² CHU de RENNES.

³ Inserm, U1099, RENNES.

La fibrillation atriale (FA) est une pathologie évolutive. Initialement de courte durée, les épisodes d'arythmie peuvent progresser vers des formes plus prolongées, persistantes et, à long terme, devenir permanents. Ces différentes formes de FA sont actuellement définies par un critère temporel de durée des épisodes. On définit ainsi :

- la FA paroxystique comme des épisodes durant moins de 7 jours (le plus souvent moins de 24-48 heures) et s'interrompant spontanément ;
- la FA persistante comme des épisodes prolongés > 7 jours et nécessitant une intervention médicale (cardioversion électrique ou pharmacologique) pour obtenir la restauration du rythme sinusal ;
- la FA persistante de longue durée si l'épisode dure depuis plus de 1 an ;
- la FA permanente lorsque l'arythmie est chronicisée, acceptée par le patient

et le médecin et qu'une stratégie de contrôle des fréquences est décidée.

Cette transition de formes courtes vers des formes plus prolongées n'est pas systématique, certains patients présentant de la FA paroxystique toute leur vie, d'autres présentant d'emblée des formes persistantes.

Mécanismes à l'origine de la progression de la FA

Les raisons expliquant la progression de la FA sont imparfaitement comprises à ce jour, mais elles reflètent en partie la transformation d'une maladie dépendante du *trigger*, gâchette représentée par les extrasystoles atriales veineuses pulmonaires à l'origine des paroxysmes de FA, en une maladie dépendante du

substrat atrial. Dès 1995, l'équipe de M. Allessie avait développé le concept de “*AF begets AF*” (la FA engendre la FA) pour décrire le fait que les épisodes de FA, même courts, engendraient un remodelage électrique des oreillettes responsable d'un prolongement des épisodes d'arythmie, créant ainsi un cercle vicieux à l'origine d'épisodes plus soutenus voire permanents de FA [1]. Les auteurs avaient démontré sur un modèle ovin de stimulation atriale que les épisodes de FA s'accompagnaient d'un raccourcissement de la période réfractaire atriale et du cycle de la FA, et qu'il existait une réponse différente et propre pour chaque animal étudié.

Par la suite, de nombreux travaux ont démontré que l'arythmie, dans sa forme permanente, s'accompagnait d'un remodelage électrophysiologique (avec raccourcissement des potentiels d'action [PA] atriaux et de la longueur d'onde de

la FA), structurel (avec fibrose, conduction anisotropique), contractile (avec diminution du calcium intracellulaire, diminution de la contractilité, augmentation de la compliance et dilatation atriale) et autonome, l'ensemble de ces remodelages provoquant par eux-mêmes un cercle vicieux permettant à l'arythmie de s'auto-entretenir [2].

Cependant, aucun travail n'avait spécifiquement étudié l'étendue du remodelage atrial au moment précis de la transition jusqu'à la publication du travail de Martins *et al.* dans *Circulation* en 2014 [3]. Dans ce travail, un nouveau modèle ovin de FA induite par stimulation atriale a été généré, permettant aux épisodes d'arythmie de s'auto-entretenir et de progresser en durée, d'épisodes courts et paroxystiques vers des épisodes de plus longue durée. Trois groupes d'animaux ont été comparés : le premier en rythme sinusal, le deuxième

en FA persistante de longue durée et le troisième comprenant des moutons sacrifiés après au moins 7 jours sans retour en rythme sinusal, dans la zone de transition entre une forme paroxystique et une forme persistante. Le remodelage électrophysiologique et structurel a été analysé dans chaque groupe (**fig. 1**).

De façon intéressante, il a été démontré qu'au stade de la transition, le remodelage électrophysiologique atrial (modifications ioniques, raccourcissement du PA) était d'emblée maximal au moment de la transition et n'évolue pas davantage après 1 an de FA. Au contraire, le remodelage structurel (dilatation atriale, hypertrophie myocytaire, fibrose) n'était pas présent à la transition et n'apparaissait que plus tardivement, une fois la FA persistante installée. Comme chez l'homme, une variabilité importante en termes de temps passé en FA paroxystique avant la transition

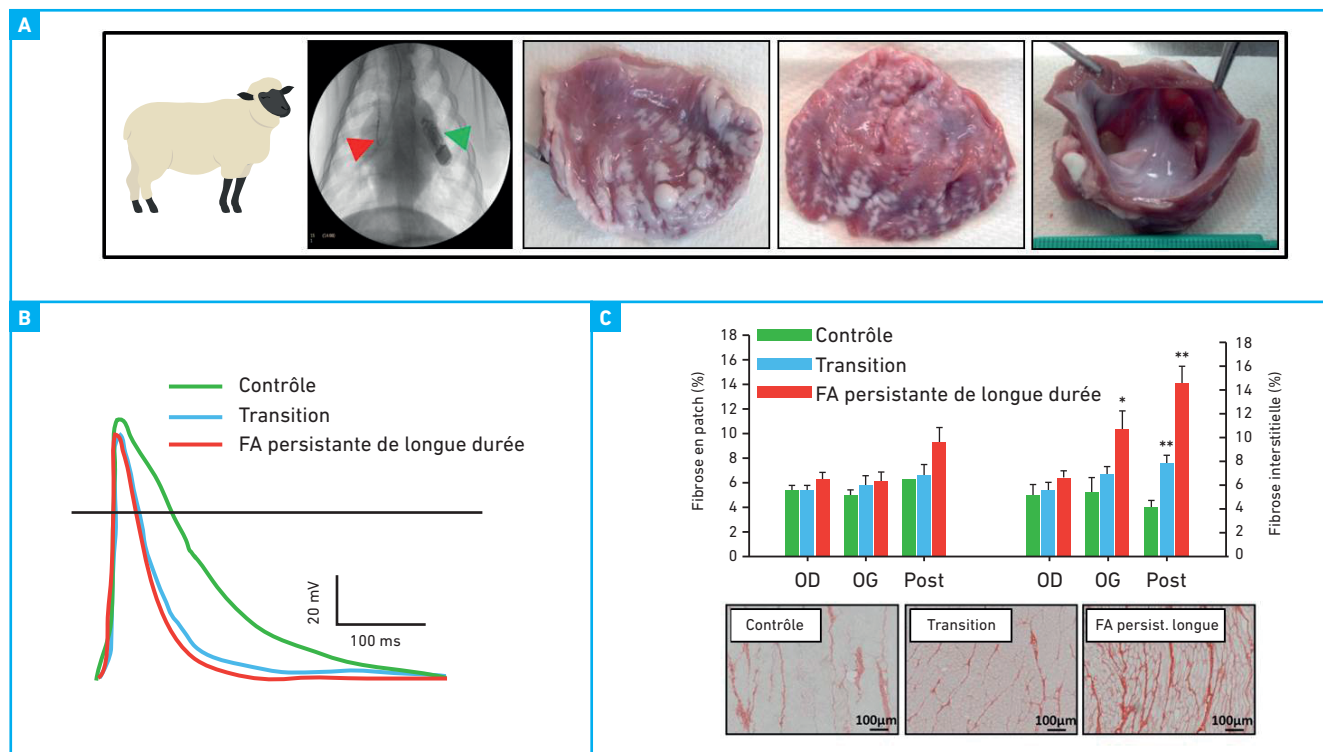


Fig. 1 : Modèle animal d'étude de progression de la FA paroxystique. **A :** 3 groupes de moutons (contrôle, transition et FA persistante de longue durée) étaient implantés d'un stimulateur cardiaque et d'un enregistreur d'événements. L'auricule droit, gauche, et le mur postérieur de l'oreillette gauche étaient prélevés ; **B :** la durée des potentiels d'action était d'emblée réduite à la transition en FA persistante et ne se réduisait pas d'avantage après 1 an de FA ; **C :** au contraire, la fibrose interstitielle n'était principalement visible qu'au stade de FA persistante de longue durée et n'existait pas à la transition.

Revue générale

vers la FA permanente était retrouvée, les animaux progressant le plus rapidement étant ceux ayant un remodelage électrophysiologique intense et rapide, ceux progressant tardivement ayant un remodelage électrophysiologique minime, nécessitant donc un “plus” apporté par le remodelage structurel pour soutenir la FA.

Incidence et facteurs de risque de progression de la FA

De nombreuses études ont analysé le taux de progression de la FA dans des circonstances cliniques diverses. Des taux variant de 7,8 à 77,2 % ont été décrits selon la durée de suivi. Dans une récente revue de la littérature ayant analysé 21 études, un taux de progression de la FA paroxystique à la FA persistante

ou permanente de 10 à 20 % à 1 an et de 30 % à 5 ans a été rapporté (**fig. 2**) [4].

Le registre allemand AFNET (*Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation*) a inclus 9852 patients entre 2004 et 2006, et comparé le nombre de comorbidités dans les groupes de patients présentant un 1^{er} épisode de FA, de la FA paroxystique, persistante et permanente. Le nombre de comorbidités (âge ≥ 75 ans, hypertension artérielle, diabète, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque et valvulopathie) était plus important chez les patients en FA permanente [5]. De façon surprenante, la proportion de patients avec une FA persistante était stable autour de 15-20 %, quel que soit le nombre de comorbidités, donnée suggérant que cette forme de FA ne serait qu’une étape de transition entre la FA paroxystique et la FA permanente.

De nombreux facteurs prédictifs de progression ont été décrits dans la littérature [6-10]. On peut ainsi énumérer :

- sur le plan clinique : l’âge, l’hypertension artérielle, l’obésité, les antécédents d’accidents ischémiques, la bronchopneumopathie chronique obstructive, une stratégie de contrôle des fréquences, l’insuffisance cardiaque, le caractère asymptomatique de l’arythmie, une fréquence sinusale élevée et la consommation d’alcool ;
- sur le plan électrocardiographique : la durée (≥ 150 ms) de l’onde P sur l’ECG de surface ainsi que sa variabilité de durée dans le temps ;
- à l’échocardiographie : une dilatation atriale, l’existence d’une valvulopathie, une hypertrophie ventriculaire gauche.

En 2010, De Vos *et al.* ont décrit le score HATCH (acronyme anglais associant

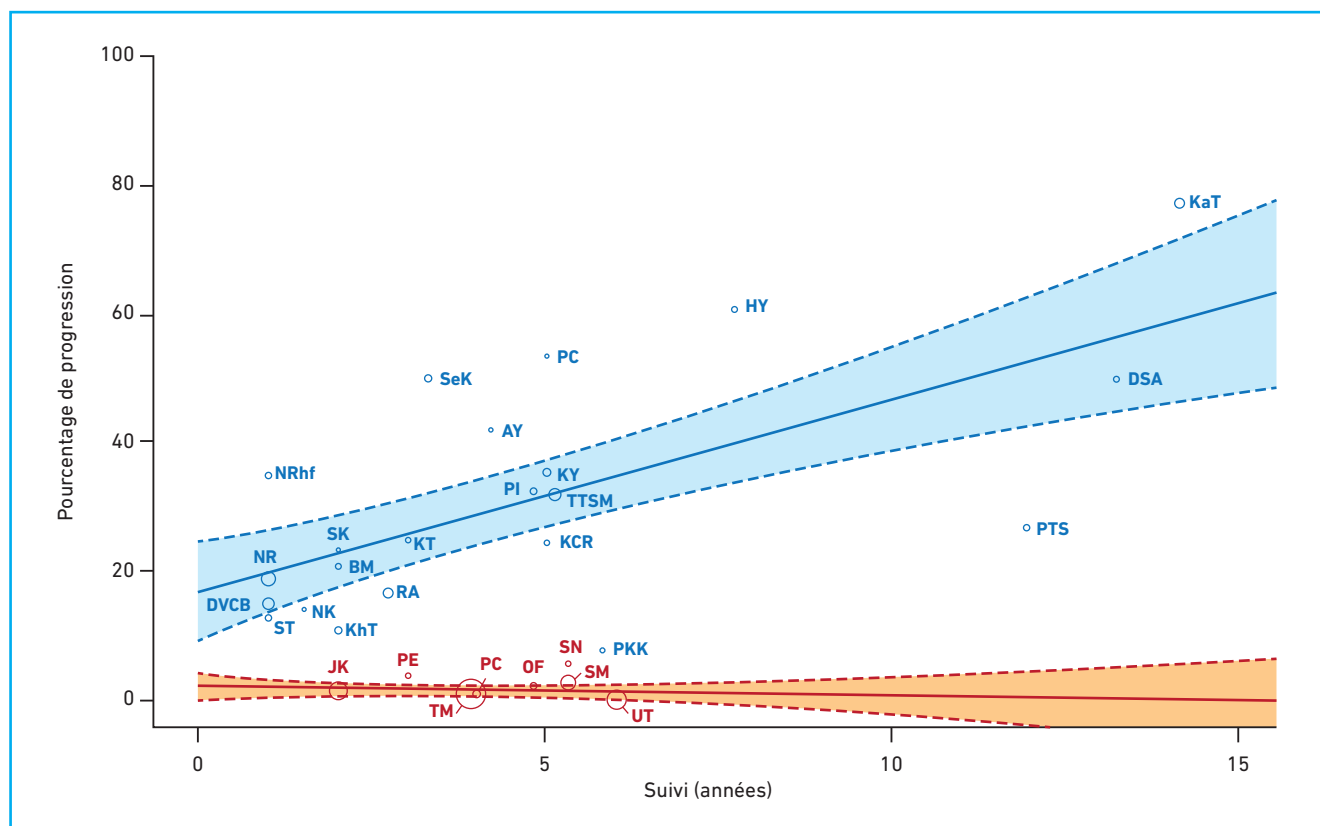


Fig. 2 : Pourcentage de progression de la FA selon la durée de suivi dans 22 études portant sur une population générale de patients en FA paroxystique (bleu) et 8 études de patients bénéficiant d’une ablation endocavitaire (rouge). Une augmentation de l’incidence de la progression est observée dans la population générale alors qu’elle est stable chez les patients ablatés. Adapté d’après Proietti *et al.* [4].

POINTS FORTS

- Le risque de transition de la FA paroxystique vers la FA persistante ou permanente est de 10-20 % à 1 an et de 30 % à 5 ans.
- Le remodelage électrophysiologique et structurel de l'oreillette explique cette évolution vers des formes soutenues de l'arythmie.
- De nombreux facteurs prédictifs de transition (cliniques, électrocardiographiques et échocardiographiques) ont été décrits.
- L'ablation de FA permet de ralentir le risque de progression en s'affranchissant du risque d'effets secondaires au long cours des médicaments antiarythmiques.

insuffisance cardiaque [2 points], âge ≥ 75 ans [1 point], antécédent d'accident vasculaire [2 points], bronchopneumopathie chronique obstructive [1 point] et hypertension artérielle [1 point]) comme un moyen de prédire le risque de transition de l'arythmie [7]. Le risque était ainsi décrit comme très faible (0 point), faible (1 point), modéré (2 à 4 points) ou élevé (5 à 7 points). Le score HATCH a par la suite été démontré comme prédicteur de l'apparition de FA chez les patients en rythme sinusal, mais également après ablation de *flutter* atrial commun, après cardioversion électrique, après une chirurgie de pontage aorto-coronaire, et même comme facteur prédictif de mortalité à long terme après ablation de l'isthme cavo-tricuspidé chez les patients en *flutter* atrial commun.

L'impact du score HATCH en pratique clinique a été faible, ce score étant soit méconnu, soit non utilisé, d'autant plus que de récents travaux ont démontré qu'il n'était que d'un intérêt modeste pour identifier les patients à risque d'évolution vers des formes persistantes de la maladie. Au final, il reprend 4 des 7 paramètres du score CHA₂DS₂-VASc (insuffisance cardiaque, âge ≥ 75 ans, antécédent d'accident vasculaire, hypertension artérielle), et même 4 des 5 paramètres du score CHADS qui, on le

sait, permettent de prédire bon nombre d'événements cardiovasculaires, dont la survenue de la FA elle-même.

Stratégies thérapeutiques pour prévenir la progression de la FA

Comme décrit précédemment, de nombreux facteurs de risque clinique sont associés à un risque accru de progression de la FA, certains étant modifiables. Ainsi, la prise en charge de l'obésité, de l'hypertension artérielle et la réduction de la consommation alcoolique doivent être systématiquement proposées, bien que l'effet de telles mesures sur la progression de l'arythmie n'a jamais été prouvé.

En revanche, une stratégie de contrôle du rythme basée sur la prescription d'antiarythmiques a été prouvée comme retardant la progression, indépendamment de l'âge ou des comorbidités des patients. Ainsi, dans le registre RECORD-AF, 54 % des patients dans le groupe "stratégie de contrôle des fréquences" a progressé vers la FA permanente, contre 13 % dans le groupe "stratégie de contrôle du rythme". Une diminution de 80 % du risque de progression était ainsi retrouvée. Les antiarythmiques de classe IC étaient associés à un taux de progression plus faible en comparaison aux autres classes d'antiarythmiques [6].

Comme démontré sur des modèles animaux, la prévention du remodelage atrial par le maintien du rythme sinusal évite la progression de l'arythmie, engendrant une sorte de "*sinus rhythm begets sinus rhythm*" (le rythme sinusal engendre le rythme sinusal). Cependant, une stratégie de contrôle du rythme est complexe à assurer, l'efficacité des traitements étant limitée et les effets secondaires des traitements fréquents. Ainsi, une revue de la littérature analysant l'efficacité des traitements antiarythmiques a rapporté un taux de maintien du rythme sinusal de 52 % (sur le suivi moyen de 32 études comprenant 3 180 patients), au prix d'effets secondaires nécessitant l'interruption du traitement dans 10,4 % des cas et d'un risque de décès de 2,8 % [11].

Tout comme les stratégies pharmacologiques de contrôle du rythme, l'ablation de FA permet de ralentir la progression de l'arythmie. Alors que ce risque est estimé à 30 % à 5 ans sans stratégie thérapeutique, l'ablation le diminue à 0-5,6 % après 2 à 6 ans de suivi, prouvant ainsi que cette stratégie permet d'interrompre ou de ralentir le processus évolutif de la maladie [4].

Ralentir la progression, mais dans quel but ?

L'impact du type de FA (paroxystique, persistante ou permanente) sur le devenir des patients est encore un sujet de débat. Quelques études publiées n'ont initialement retrouvé aucune différence en termes d'événements cardiovasculaires [12] alors qu'une sous-analyse de l'étude ROCKET-AF a récemment mis en évidence une diminution de 21 % de la mortalité toutes causes chez les patients en FA paroxystique par rapport à ceux en FA persistante [13].

De façon similaire, une récente méta-analyse ayant inclus 12 études et 99 996 patients a retrouvé une augmentation du risque d'événements thromboemboliques et de mortalité chez les patients présentant une forme

Revue générale

non paroxystique de FA [14]. Les données concernant l'impact de la progression en tant que tel sur le devenir sont encore moins nombreuses, suggérant une possible augmentation du risque de morbidité et mortalité parmi les patients progressant vers des formes plus stables de l'arythmie. Les récents résultats de l'étude CASTLE-AF prouvent d'ailleurs qu'un maintien du rythme sinusal par l'ablation endocavitaire permet de réduire de 38 % la morbi-mortalité et de 47 % la mortalité toutes causes [15].

Bien que l'impact des formes de FA plus soutenues sur le devenir des patients soit encore controversé, son impact sur les résultats de l'ablation est incontestable. En effet, l'isolation veineuse pulmonaire est bien souvent suffisante pour obtenir un succès de l'ablation pour les FA paroxystiques, mais elle est souvent insuffisante pour les FA persistantes, spécialement pour celles de longue durée. La réalisation de lignes complémentaires, l'ablation des potentiels fractionnés ou dispersés, l'ablation des rotors sont parfois nécessaires pour assurer un maintien du rythme sinusal à plus long terme. Ces procédures plus longues et plus complexes, à plus haut risque que l'isolation veineuse pulmonaire simple, incitent à intervenir plus précocement, non seulement pour contrôler les symptômes mais aussi pour espérer ralentir la progression de l'arythmie.

Conclusion

La progression de la FA vers des formes persistantes ou permanentes survient dans 10 à 20 % des cas à 1 an dans la population générale de patients en FA paroxystique. Ce risque semble plus faible chez les patients bénéficiant d'une stratégie de contrôle du rythme, spéciale-

ment chez ceux ayant bénéficié d'un traitement par ablation endocavitaire. Étant donné le possible impact de la FA persistante/permanente sur la morbidité et la mortalité, maintenir les patients en FA paroxystique et retarder la transition vers des formes plus soutenues paraît être un objectif louable. Identifier les patients à risque d'évolution rapide permettrait également de les prendre en charge de façon plus rapide et d'obtenir ainsi un meilleur maintien du rythme sinusal à plus long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. WIJFFELS MC, KIRCHHOF CJ, DORLAND R *et al.* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995;92:1954-1968.
2. SCHOTTEN U, VERHEULE S, KIRCHHOF P *et al.* Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, 2011;91:265-325.
3. MARTINS RP, KAUR K, HWANG E *et al.* Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2014;129:1472-1482.
4. PROIETTI R, HADJIS A, ALTURKI A *et al.* A systematic review on the progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: shedding new lights on the effect of catheter ablation. *JACC Clin Electrophysiol*, 2015;1:105-115.
5. NABAUER M, GERTH A, LIMBOURG T *et al.* The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 2009;11:423-434.
6. DE VOS CB, BREITHARDT G, CAMM AJ *et al.* Progression of atrial fibrillation in the Registry on Cardiac rhythm disorders assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*, 2012;163:887-893.
7. DE VOS CB, PISTERS R, NIEUWLAAT R *et al.* Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:725-731.
8. KERR CR, HUMPHRIES KH, TALAJIC M *et al.* Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 2005;149:489-496.
9. KOIDE Y, YOTSUKURA M, SAKATA K *et al.* Investigation of the predictors of transition to persistent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*, 2002;25:69-75.
10. PADFIELD GJ, STEINBERG C, SWAMPILLAI J *et al.* Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*, 2017;14:801-807.
11. CALKINS H, REYNOLDS MR, SPECTOR P *et al.* Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009;2:349-361.
12. NIEUWLAAT R, PRINS MH, LE HEUZEY JY *et al.* Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008;29:1181-1189.
13. STEINBERG BA, HELLKAMP AS, LOKHNYGINA Y *et al.* Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*, 2015;36:288-296.
14. GANESAN AN, CHEW DP, HARTSHORNE T *et al.* The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2016;37:1591-1602.
15. MARROUCHE NF, BRACHMANN J, ANDRESEN D *et al.* Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2018;378:417-427.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.