

- ✕ 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

La fibrillation atriale n'est pas seulement un trouble du rythme

RÉSUMÉ : La fibrillation atriale est une arythmie très fréquente dont le rôle pronostique est probablement sous-estimé depuis longtemps.

C'est un trouble du rythme qui, le plus souvent, n'est pas isolé. Il est fréquemment associé à une cardiopathie ou à un marqueur de risque cardiovasculaire reconnu. Cela est particulièrement vrai pour l'hypertension artérielle. Cette association très fréquente explique pourquoi il a été difficile de reconnaître le rôle potentiellement délétère de la fibrillation atriale à elle seule. Le risque thrombo-embolique, bien identifié dans la FA, n'explique pas à lui seul cet effet.

De nombreuses études ont montré que la FA était bien un marqueur indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire et cela même en excluant le risque d'accidents thrombo-emboliques. Cela doit nous amener à changer notre vision sur la FA et surtout sur la prise en charge des patients avec FA. Notre traitement ne doit pas se limiter à régler un problème d'arythmie, il doit chercher à optimiser la prise en charge globale d'un patient avec des facteurs de risque cardiovasculaire comprenant la FA.



→ **D. KLUG**
Service de Cardiologie,
CHRU, LILLE.

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente, touchant 1 adulte de plus de 60 ans sur 25 et 1 sujet de plus de 80 ans sur 10 aux Etats-Unis. La prévalence de la FA devrait augmenter d'au moins 2,5 fois d'ici 2050, tout au moins aux Etats-Unis. C'est donc déjà, par sa prévalence très élevée, un véritable problème de Santé publique. Nous aurions cependant tort de la considérer uniquement comme une arythmie et donc de l'aborder uniquement par son versant rythmologique. En effet, **la FA est également un problème de Santé publique par son association avec les autres facteurs de morbi-mortalité cardiovasculaires.**

Regardons donc la FA comme une maladie systémique comme on le fait aujourd'hui pour la maladie coronaire.

Pour soutenir cette nouvelle approche, de nombreux travaux vont montrer, d'une part, que les patients en FA ont très régulièrement une cardiopathie associée qui favorise la survenue du trouble rythmique et, d'autre part, que la FA est aussi un marqueur indépendant de mortalité. **La FA est donc à la fois l'œuf et la poule.**

La FA est induite par d'autres facteurs de risque cardiovasculaire

1. Des facteurs de risque cardiovasculaires ou une cardiopathie sont fréquemment présents chez les patients en FA

La FA n'est habituellement pas une arythmie isolée. La prévalence de la

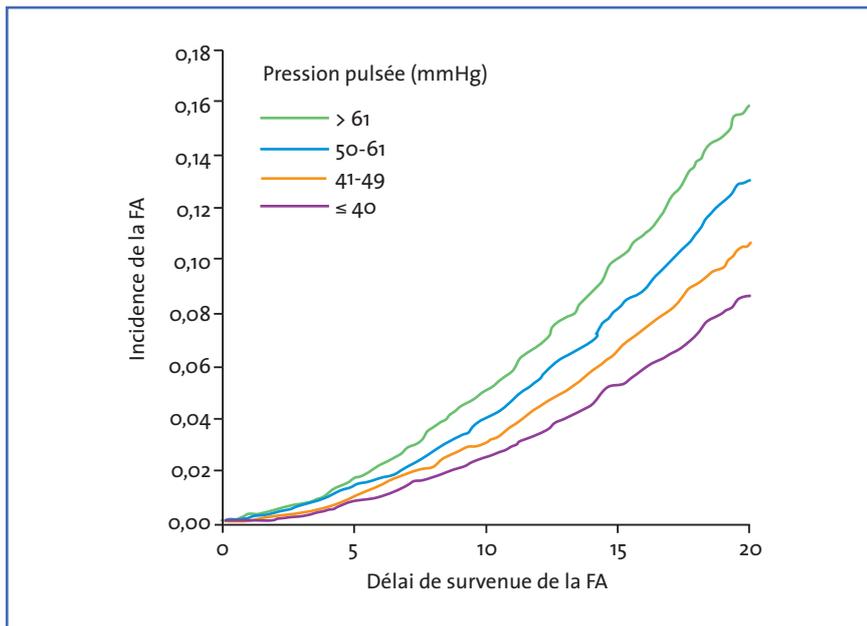


FIG. 1: Incidence de la FA en fonction du quartile de PA. L'incidence de la FA à 20 ans est de 5,6 % pour une PA ≤ 140 mmHg et de 23,3 % pour une PA > 161 mmHg. PA associée à un risque de FA : HR = 1,26 par augmentation de 20 mmHg [1.12-1.43] $p < 0,001$. Mitchell G.F. *et al. JAMA*, 2007; 297: 709-15.

FA "isolée" varie entre 0,8 et 2 % dans la cohorte de Framingham et atteint au mieux 10 % dans la littérature [1, 2]. Une cardiopathie associée est donc très fréquente.

Au premier plan, on retrouve l'**hypertension artérielle (fig. 1)**. Elle est observée chez plus de la moitié des patients inclus dans les grandes études sur la FA : 50 % dans PIAF, RACE et AFFIRM, 62 à 64 % dans STAF et HOT CAFE. Cela est vrai même chez les sujets jeunes. A titre d'exemple, Wattigney *et al.* [3] retrouvent une HTA chez 37 % des patients âgés de 35 à 64 ans hospitalisés pour FA et chez 47 % des plus de 65 ans. Par ailleurs, dans cette étude, 16 % des patients sont diabétiques et 13 % insuffisants cardiaques. **Tous les facteurs de morbi-mortalité cardiovasculaires sont donc fréquents chez les patients en FA.** Dans l'étude PIAF, l'âge moyen était de 60 ans et 50 % des patients étaient hypertendus, 23 % coronariens (dont 12 % avec un

antécédent d'infarctus) et 16 % avaient une cardiomyopathie primitive. Dans l'étude française ALFA, très proche de nos pratiques quotidiennes, la majorité des patients atteints de FA avait des facteurs de risque cardiovasculaire ou une maladie cardiaque sous-jacente. Enfin, dans l'*Euro Heart Survey*, une FA était présente chez 42 % des insuffisants cardiaques.

L'obésité est également un facteur de risque de FA. Wang *et al.* [4] ont rapporté, dans une étude réalisée chez 5 282 patients (57 ± 13 ans) sans FA initiale et suivis pendant 13,7 ans, que l'obésité chez l'homme et le surpoids chez la femme étaient associés à un risque de survenue de nouvelle FA.

L'apnée du sommeil est aujourd'hui un facteur de risque reconnu de pathologies cardiovasculaires. Son association à l'hypertension est bien démontrée et il en est de même pour

la FA. Gami *et al.* [5] retrouvent une apnée du sommeil chez 50 % des patients hospitalisés pour FA contre 35 % dans un groupe contrôle. Kanagala *et al.* [6] rapportent, quant à eux, un nombre de récurrences de FA très supérieur chez les patients ayant un syndrome d'apnée du sommeil non traité : 80 % de récurrences *versus* 50 % à 12 mois.

2. Physiopathologie d'une association

La survenue d'une arythmie résulte de la triade de Coumel : un substrat, un facteur déclenchant ou "gâchette" et le tonus adrénergique. En fait, l'ensemble des cardiopathies peut influencer cette triade et donc favoriser la survenue d'une FA. L'altération de la fonction diastolique, fréquente dans l'hypertension artérielle et chez les patients diabétiques, augmente les pressions de remplissage ventriculaires gauches et donc la pression auriculaire gauche, ce qui entraîne une dilatation de l'oreillette gauche et des phénomènes de stretch. Ce stretch va, à son tour, favoriser les extrasystoles atriales qui vont initier la FA et la survenue d'une fibrose. La fibrose et d'éventuelles cicatrices intra-atriales aggravent à leur tour les altérations de la conduction intra-atriale et, en augmentant l'anisotropie, sont à l'origine de phénomènes de réentrée.

En cas de cardiomyopathie dilatée, la composition du collagène est significativement corrélée à la fréquence et à la durée de la FA. Tsang *et al.* [7] ont montré que la survenue de la FA était corrélée au diamètre de l'oreillette gauche et ont confirmé ainsi les travaux expérimentaux d'Allessie *et al.* sur le lapin. La taille de l'oreillette gauche est influencée par le BMI. L'obésité peut donc, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires auxquelles elle est associée, favoriser la survenue d'une FA.

A ces phénomènes doivent être associés l'augmentation du tonus adrénergique, des modifications du système rénine-angiotensine-aldostérone, des épisodes d'ischémie et d'éventuelles hypokaliémies parfois favorisées par les diurétiques. L'apnée du sommeil est certes un facteur favorisant l'hypertension artérielle, elle est également, et de façon indépendante, responsable d'hypertonie vagale raccourcissant les périodes réfractaires atriales avec secondairement une augmentation du tonus sympathique et du taux d'adrénaline circulante. L'augmentation des pressions intrathoraciques est responsable d'une dilatation auriculaire. Enfin, on constate lors d'apnée une augmentation de la CRP qui est également un marqueur d'évolution vers la FA [8].

Un point important doit être souligné : les travaux d'Allessie ont montré que **la FA induit la FA**. En d'autres termes, tous les mécanismes favorisant la FA s'auto-entretiennent et sont responsables d'une augmentation dans le temps de l'incidence de la FA.

La FA est un marqueur indépendant de mortalité cardiovasculaire

1. La FA est associée à un risque thrombo-embolique. Ce risque augmente en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire

Le risque thrombo-embolique et la surmortalité liée aux AVC sont bien connus chez les patients en FA. L'existence d'une cardiopathie avec altération de la fonction systolique, l'hypertension artérielle et le diabète sont des critères majeurs de ce risque et comptent pour 1 point dans l'évaluation du score CHADS2. L'existence d'une pathologie coronaire est reconnue comme un critère intermédiaire.

2. La FA est un marqueur de mortalité cardiovasculaire indépendant des facteurs de risque et des comorbidités cardiovasculaires (en dehors du risque thrombo-embolique)

La FA est associée à une surmortalité, spécifique de la FA et non reliée aux AVC. Dans la *Copenhagen City Heart Study* [9], la FA était le marqueur indépendant le plus puissant de mortalité cardiovasculaire (**tableau I**), et cela de façon encore plus importante chez la femme. Ce résultat est confirmé par Stewart *et al.* [10] dans l'étude Renfrew/Paisley qui a évalué les hospitalisations et les décès surve-

nant pendant un suivi de 20 ans chez 15 406 patients âgés de 45 à 64 ans (7 052 hommes et 8 354 femmes). La FA était corrélée à un surrisque cardiovasculaire, plus particulièrement chez la femme chez qui existe une inversion du bénéfice cardiovasculaire lié au sexe (**fig. 2**).

Les premières grandes études sur l'insuffisance cardiaque ont montré que la FA entraînait un surrisque de mortalité indépendant. Dans l'étude de Framingham [11], 3,3 % des patients ont compliqué chaque année leur FA d'une insuffisance cardiaque secondaire. Dans l'étude SOLVD publiée en

	Femmes	Hommes
	Risque relatif (Hazard Ratio ; IC 95 %), ajusté sur l'âge	
Fibrillation auriculaire	4,4 (2,9-6,6)	2,2 (1,6-3,1)
Hypertension artérielle existante	1,7 (1,3-2,2)	1,6 (1,3-1,9)
Diabète	2,2 (1,5-3,2)	1,7 (1,3-2,1)
Infarctus du myocarde	3,3 (2,3-4,7)	3,6 (3,0-4,4)
Hypertrophie du ventricule gauche	1,5 (1,2-2,0)	1,4 (1,2-1,7)
Tabagisme	1,9 (1,5-2,3)	1,3 (1,1-1,6)

TABLEAU I.

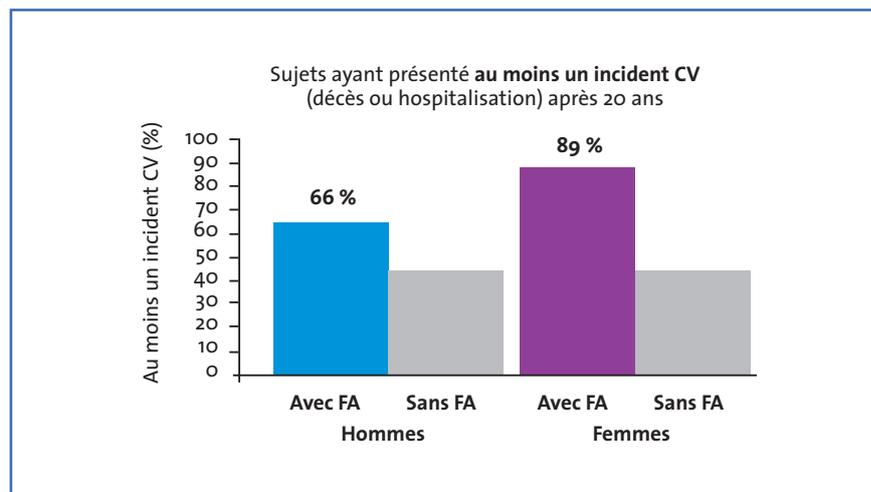


FIG. 2 : FA, 20 ans après. Des risques majeurs. Stewart S *et al.* *Am J Med*, 2002 ; 113 : 359-64.

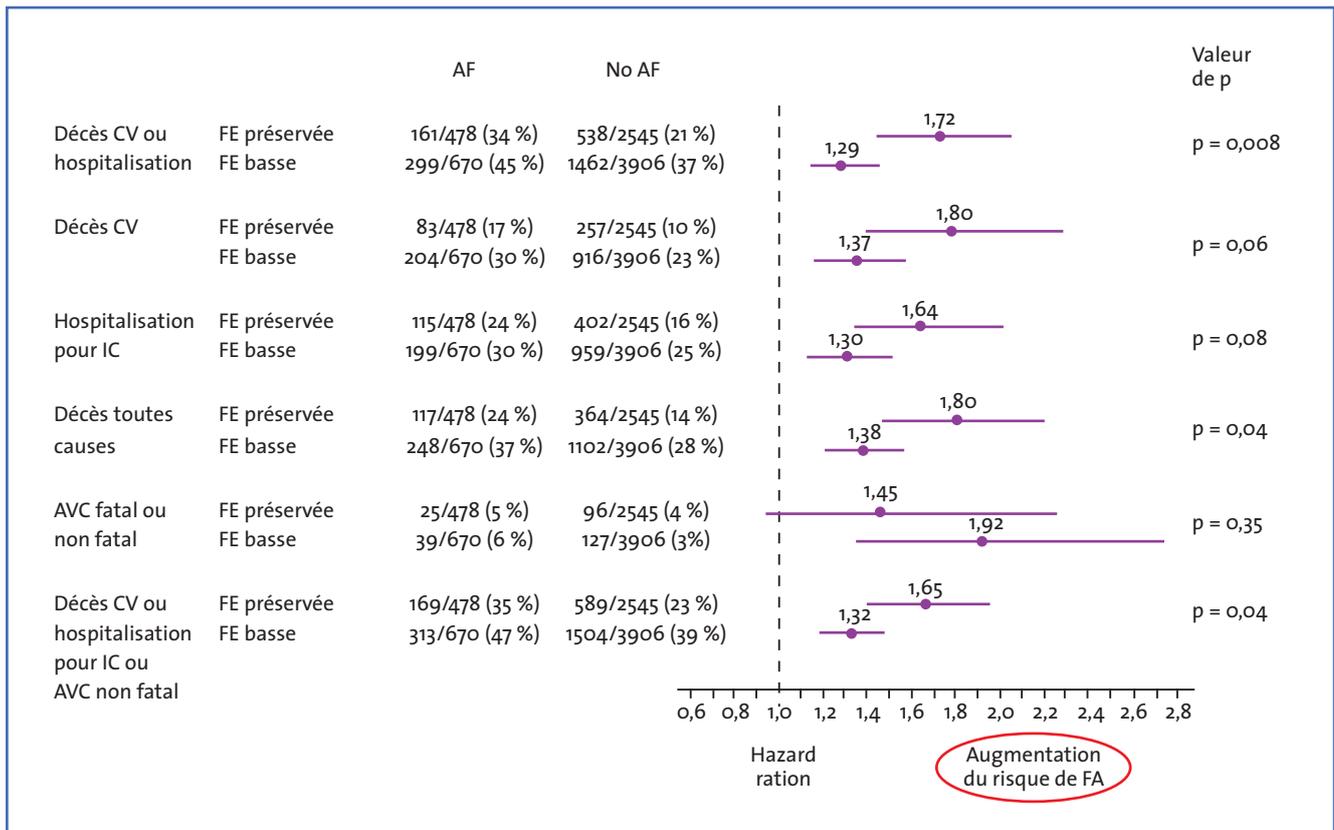


FIG. 3 : FA et insuffisance cardiaque.

1998, la FA a augmenté le risque de décès toutes causes (RR = 1,34; $p < 0,02$) et de décès par insuffisance cardiaque (RR = 1,42; $p < 0,01$), avec globalement 34 % de décès chez les patients en FA contre 23 % sans FA. Plus récemment, dans l'étude COMET, Swedberg *et al.* [12] ont retrouvé une surmortalité après survenue d'un nouvel épisode de FA, avec un RR de 2,8 [2,3-3,5]. Wang *et al.* [11] ont montré que chez les patients en FA ou en IC seules, le développement d'une seule autre de ces pathologies grève lourdement le pronostic. Dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée, on peut s'attendre à ce que la perte de la systole atriale au cours de la FA soit particulièrement délétère sur la fonction diastolique. CHARM a comparé l'effet de la FA sur les deux types d'insuffi-

sance cardiaque [13]: le risque est plus important en cas d'insuffisance cardiaque à FE conservée avec un risque plus important d'hospitalisation ou de décès pour insuffisance cardiaque: RR 1,72 versus 1,29; $p = 0,008$ (fig. 3).

Si l'on s'intéresse aux patients coronariens, là aussi la FA a prouvé son caractère délétère. L'étude GRACE [14] a évalué la signification pronostique d'une FA chez 21 785 patients ayant un syndrome coronarien aigu dont 6,2 % avec une FA d'apparition récente et 7,9 % porteurs d'une FA connue: tant la FA ancienne que celle de survenue récente ont augmenté la mortalité des syndromes coronariens aigus. La majorité des grandes études sur la prise en charge de l'infarctus du myocarde a retrouvé d'ailleurs une

surmortalité, tant intrahospitalière qu'à long terme, liée à la survenue d'une FA. Dans l'étude TRACE, cette surmortalité est due à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire subite et non subite.

L'étude ADVANCE (fig. 4) a également mis en avant une association extrêmement délétère: la triade FA-HTA-diabète [5.] Dans cette étude, la FA, après ajustement, est associée à une surmortalité de 61 %. Enfin, dans la population d'hypertendus de l'étude ALLHAT, la survenue d'une FA pendant le suivi a été fortement corrélée à la morbi-mortalité: la FA multiplie pratiquement par 3 la mortalité toute cause (2,82), par 3,5 la survenue d'AVC, par 3 l'apparition d'une nouvelle insuffisance cardiaque et par 1,6 le risque

MISE AU POINT

Rythmologie

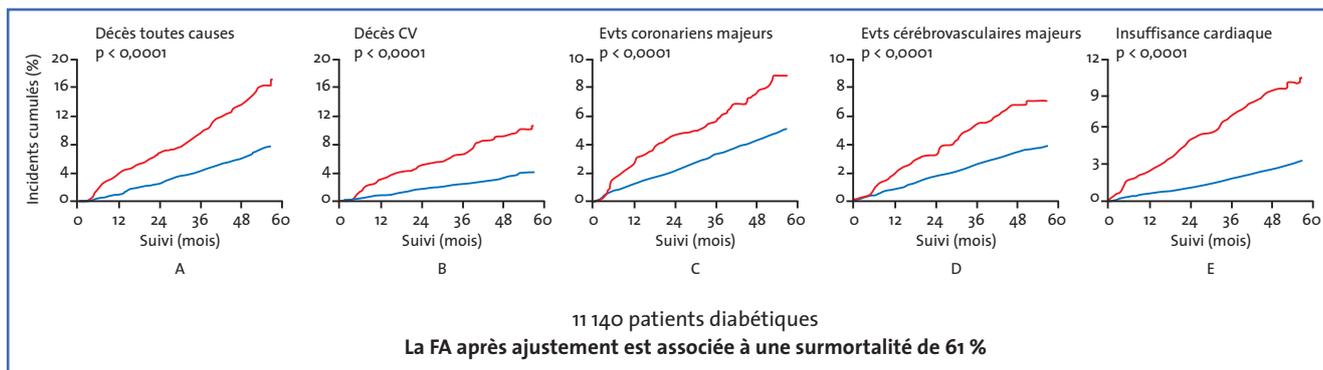


FIG. 4 : Triple association FA-HTA-diabète. Du X. *et al. Eur Heart J*, 2009 ; 30 : 1128-35.

POINTS FORTS

La prévalence de la FA "isolée" varie entre 0,8 et 2 % dans l'étude de Framingham et atteint au mieux 10 % dans la littérature.

L'hypertension artérielle est retrouvée chez plus de la moitié des patients inclus dans les grandes études sur la FA.

Une FA est présente chez 42 % des insuffisants cardiaques.

La FA est associée à une surmortalité cardiovasculaire, spécifique à la FA, non reliée aux AVC.

La FA est corrélée avec un surrisque de mortalité cardiovasculaire, plus particulièrement chez la femme avec une inversion du bénéfice cardiovasculaire lié au sexe.

Le traitement des patients en FA doit viser comme objectifs : un effet sur le rythme et la fréquence cardiaque, une bonne tolérance et un impact favorable sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

de survenue d'un syndrome coronarien aigu.

3. Physiopathologie du caractère délétère ou aggravant de la FA

La fréquence cardiaque élevée est un phénomène majeur responsable d'une très grande part des effets délétère de la FA. On peut parfois parler de véritable cardiopathie rythmique. La tachycardie est responsable d'altérations hémodynamiques, avec des pressions de remplissage élevées, une dysfonction biventriculaire sévère et des résistances vasculaires élevées. Cela entraîne une activation neuro-hormonale avec une augmentation des taux d'ANF, de l'épinéphrine, de la norépinéphrine, du système rénine-aldostérone et une diminution des récepteurs β -adrénergiques ainsi qu'une altération de l'homéostasie calcique. Au niveau cellulaire, on assiste à une perte myocytaire associée à une perte de sarcomère, une altération des myofibrilles et des modifications de la matrice extracellulaire. Par ailleurs, la tachycardie est responsable d'une altération énergétique et structurale des mitochondries. La réserve contractile diminue.

Cependant, la tachycardie n'explique pas tout. La perte de la systole atriale a probablement un effet limité, sauf en cas d'altération de la fonction diastoli-

que. Dans plusieurs études expérimentales, l'irrégularité du rythme exerce un effet négatif sur la fonction systolique. D'autres effets délétères, tels l'altération de la circulation coronaire, sont moins connus. Shin *et al.* ont montré une diminution du flux dans les ponts coronaires lors du passage en FA. Une diminution du débit coronaire a également été retrouvée chez des patients ayant une cardiomyopathie non ischémique. Une étude expérimentale chez le cochon a montré une altération de la microcirculation coronaire lors de la FA. Enfin, en l'absence de tachycardie, la FA altère la réponse des barorécepteurs et entraîne un stress oxydatif médié par les récepteurs de type 1 à l'angiotensine II. L'existence d'un remodelage inverse, après ablation par radiofréquence de la FA, est d'ailleurs un argument fort pour une physiopathologie propre à la FA entraînant une aggravation des cardiopathies à laquelle elle est associée.

L'association de la FA à une autre pathologie cardiovasculaire influence défavorablement le traitement

Dans un très récent travail basé sur l'*Euro Heart Survey*, Nieuwlaet *et al.* [16] ont rapporté un taux de 34 % de patients en FA ayant une insuffisance

cardiaque associée. Seulement 40 % d'entre eux recevaient un traitement optimal pour leur insuffisance cardiaque et seulement 29 % étaient à la fois traités de façon optimale pour leur insuffisance cardiaque et pris en charge pour leur FA. La fréquence cardiaque était insuffisamment contrôlée chez les insuffisants cardiaques, avec 60 % des patients ayant une fréquence > 80 bpm. La FA chez l'insuffisant cardiaque était associée à une surmortalité (9,5 % vs 3,3 % ; p = 0,001) et à une plus forte progression de l'insuffisance cardiaque (24,8 % vs 5,0 % ; p = 0,001).

On voit donc bien avec cette étude que l'association de la FA à une autre pathologie cardiovasculaire va influencer défavorablement la prise en charge thérapeutique des deux pathologies. On imaginera l'effet encore plus défavorable en cas de multipathologies.

Le traitement antiarythmique est limité en cas de cardiopathie associée. Les antiarythmiques de classe I sont inotropes négatifs et donc contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque. Ils ont démontré un potentiel pro-arythmogène en cas de pathologie coronaire et seront donc également contre-indiqués dans cette situation. Les antiarythmiques de classe III (sotalolol, dofétilide) peuvent être responsables de torsades de pointes. L'hypokaliémie, et donc l'association à des diurétiques hypokaliémisants, favorise cette complication grave. Dans certaines études, l'amiodarone a été associée à une surmortalité chez les insuffisants cardiaques sévères (classe III-IV de la NYHA). Jusqu'à présent, non seulement l'utilisation des antiarythmiques était donc fortement limitée par les copathologies cardiovasculaires associées mais surtout leur bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire n'était pas démontré.

De nombreuses limitations apparaissent si l'option thérapeutique choisie est le contrôle de la fréquence et non le contrôle du rythme. L'insuffisance cardiaque rend plus difficile le contrôle de la fréquence et plusieurs médicaments bradycardisants sont également inotropes négatifs. Ainsi donc, seuls les bêtabloquants seront indiqués chez ces patients en FA et en insuffisance cardiaque.

Une prise en charge satisfaisante est essentielle en termes de contrôle du rythme et de la fréquence, mais également en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients.

La prévention du risque thrombo-embolique pose également des difficultés. Les marqueurs de risque thrombo-embolique, comme l'âge et l'hypertension artérielle, sont également des marqueurs du risque hémor-

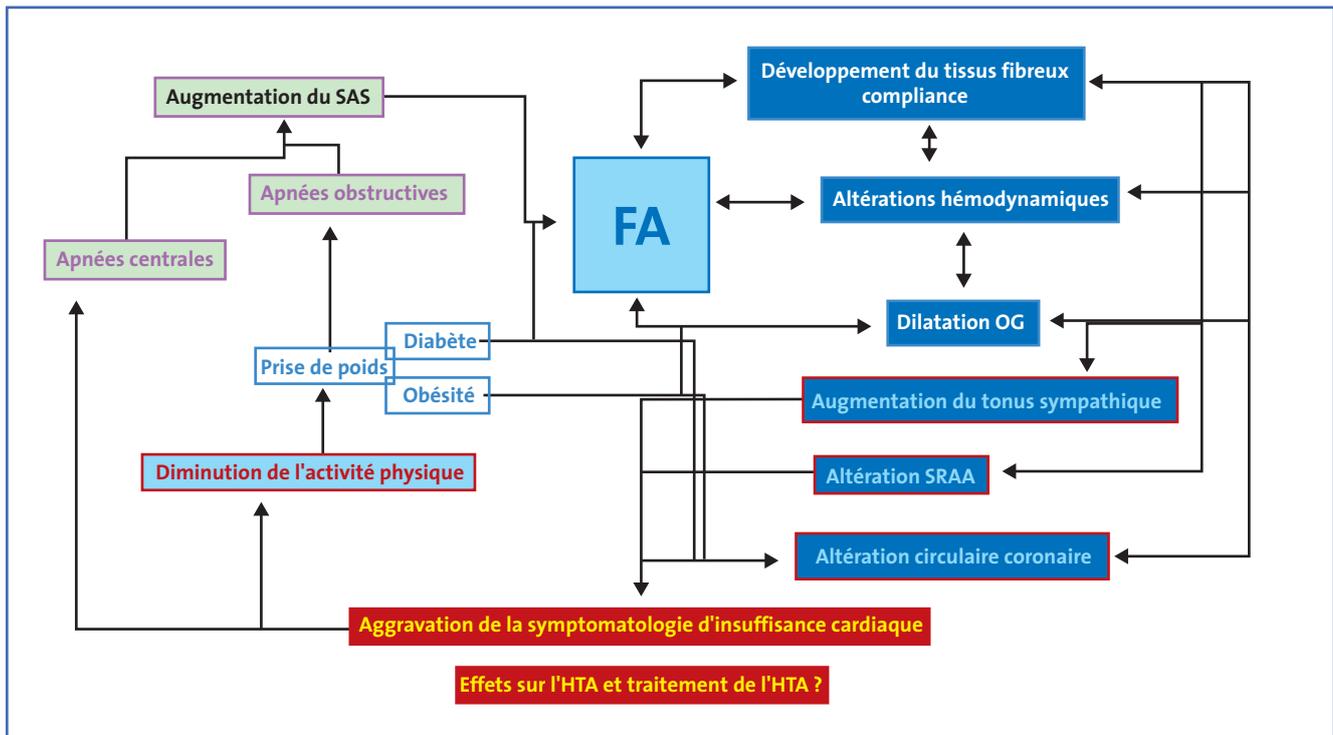


FIG.5 : La FA : une maladie systémique ?

ragique. Les recommandations préconisent l'utilisation d'anticoagulants comme élément essentiel du traitement. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué en considérant la prévention du risque thrombo-embolique et le risque hémorragique. Le traitement AVK, avec un INR entre 2 et 3, est le plus efficace sur la prévention du risque thrombo-embolique.

Le clopidogrel seul ou en association avec l'aspirine est moins efficace que les AVK.

Conclusion

La FA est donc bien plus qu'un trouble du rythme. C'est un marqueur de risque cardiovasculaire à part entière qui impose une vision plus générale de la FA et surtout du patient en FA. Plus personne ne discute le caractère systémique de la maladie coronaire et ne limite son traitement à la prise en charge d'une sténose. Il faut avoir ce même type de regard sur la FA (**fig. 5**).

Les conséquences sont majeures :

- le traitement doit débiter par un contrôle strict des autres facteurs de risque : l'hypertension, le diabète, l'obésité, l'apnée du sommeil...
- mais il faut aussi rendre à la FA sa place de facteur de risque et une prise en charge satisfaisante est essentielle non seulement en termes de contrôle du rythme et de la fréquence mais également en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire de nos patients,

– le traitement de la FA doit avoir les mêmes exigences que celui des autres pathologies cardiovasculaires en se confrontant à des critères durs que sont l'amélioration de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire.

Bibliographie

1. VAN GELDER IC, CRIJNS HJ, VAN GILST WH *et al.* Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol*, 1991; 68: 41-6.
2. BRAND FN, ABBOTT RD, KANNEL WB *et al.* Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*, 1985; 254: 3449-53.
3. WATTIGNEY WA, MENSAR GA, CROFT JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*, 2003; 108: 711-6.
4. WANG TJ, PARISE H, LEVY D *et al.* Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*, 2004; 292: 2471-7.
5. GAMI AS, PRESSMAN G, CAPLES SM *et al.* Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2004; 110: 364-7.
6. KANAGALA R, MURALI NS, FRIEDMAN PA *et al.* Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2003; 107: 2589-94.
7. TSANG TS, GERSH BJ, APPLETON CP *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1636-44.
8. AVILES RJ, MARTIN DO, APPERSON-HANSEN C *et al.* Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, 2003; 108: 3006-10.
9. FRIBERG J, SCHARLING H, GADSBOLL N *et al.* Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*, 2004; 94: 889-94.
10. STEWART S, HART CL, HOLE DJ *et al.* A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 2002; 113: 359-64.
11. WANG TJ, LARSON MG, LEVY D *et al.* Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003; 107: 2920-5.
12. SWEDBERG K, OLSSON LG, CHARLESWORTH A *et al.* Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1303-8.
13. OLSSON LG, SWEDBERG K, DUCHARME A *et al.* Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1997-2004.
14. MEHTA RH, DABBOUS OH, GRANGER CB *et al.* Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 1031-6.
15. DU X, NINOMIYA T, DE GALAN B *et al.* Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1128-35.
16. NIEUWLAAT R, EURLINGS LW, CLELAND JG *et al.* Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1690-8.

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