





Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## Réduire ou ralentir la fibrillation auriculaire : est-ce la bonne question en 2010 ?

### Rhythm control or rate control: What is the right question in 2010?

J.-M. Davy\*, F. Roubille, T.T. Cung, F. Cransac, F. Massin, J.-L. Pasquié

*Département de Cardiologie et Maladies Vasculaires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex, France*

#### MOTS CLÉS

Fibrillation atriale  
 Anti-arythmiques  
 Cardioversion  
 Facteurs de risque  
 Morbidité  
 Mortalité

#### Résumé

Pourquoi et comment traiter la fibrillation atriale ? Cette question a paru simple pendant de nombreuses années : la fibrillation atriale, trouble du rythme cardiaque, doit être traitée par des médicaments anti-arythmiques, tant qu'ils peuvent être efficaces. Les effets secondaires de ces médicaments, comme le bénéfice fréquemment apporté par un simple traitement bradycardisant a amené à discuter il y a une dizaine d'années deux stratégies thérapeutiques, réduire ou ralentir. Mais ce choix largement mis en avant dans les précédentes recommandations thérapeutiques, apparaît aujourd'hui réducteur. En 2010 on peut sans doute proposer deux objectifs thérapeutiques, traiter les symptômes et traiter le risque cardiovasculaire associée à la fibrillation. La gêne symptomatique entraînée par l'arythmie doit être toujours évaluée chez nos patients, volontiers selon la classification récente EHRA. Parallèlement la fibrillation fait partie du continuum cardiovasculaire, et constitue un marqueur de risque supplémentaire : il apparaît certain que le contrôle de ce risque supplémentaire associé à la fibrillation ne dépend pas uniquement du traitement de l'arythmie proprement dite.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### KEYWORDS

Atrial fibrillation  
 Anti-arrhythmic drugs  
 Cardioversion  
 Risk factors  
 Morbidity  
 Mortality

#### Summary

Why and how to treat atrial fibrillation? This question seemed simple for many years: atrial fibrillation, a cardiac arrhythmia, should be treated with antiarrhythmic drugs, as long as they can be effective. Side effects of these drugs, as good benefit often provided by a simple bradycardic treatment led to discuss it some 10 years ago 2 therapeutic strategies: rhythm control or rate control. But this choice widely highlighted in the previous guidelines, now seems simplistic. In 2010 we can probably offer two therapeutic goals, treat symptoms and treat cardiovascular risk associated with atrial fibrillation. The

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jm-davy@chu-montpellier.fr](mailto:jm-davy@chu-montpellier.fr) (Jean-Marc Davy)

discomfort caused by symptomatic arrhythmia should always be assessed in our patients, as by the recent EHRA classification. Meanwhile fibrillation is part of the cardiovascular continuum, and is a marker of an additional risk: it appears certain that the control of this additional risk does not depend solely on the treatment of the arrhythmia itself.  
© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**A**rythmie particulièrement fréquente, connue depuis fort longtemps, en 2010 la fibrillation auriculaire continue de susciter de nombreuses questions thérapeutiques. Sans doute les aspects cliniques sont très variables, sans doute aussi les options thérapeutiques sont nombreuses et variées, et aucune n'a fait la preuve d'une efficacité indiscutable ou d'une tolérance excellente. Mais surtout la signification de la fibrillation auriculaire reste l'objet de nombreuses discussions : est-ce un trouble du rythme purement électrophysiologique ? Est-ce une arythmie séquelle, inéluctable conséquence du vieillissement cardiaque ou tout simplement d'un âge avancé ? Est-ce au contraire un élément majeur du risque cardiovasculaire, soit parce qu'il est associé à ce risque (FA comme marqueur du risque) soit qu'il contribue à augmenter ce risque cardio-vasculaire (FA comme facteur de risque) ?

Nous disposons depuis dix ans de plusieurs recommandations thérapeutiques, régulièrement mise à jour, en 2002, 2006, et très récemment en septembre 2010 [1-3]. Ces recommandations thérapeutiques précisent les conditions d'utilisation des divers médicaments, anti-arythmiques, bradycardisants, ou antithrombotiques, comme la place de la cardioversion, électrique ou médicamenteuse, et enfin la place des traitements non médicamenteux, ablation du nœud, pacemaker, ou ablation de la fibrillation.

Il reste en effet fondamental de définir l'objectif du traitement de la fibrillation auriculaire [4], afin de répondre à la question « réduire ou ralentir », telle qu'elle a pu être posée au début des années 2000, ou pour proposer une autre stratégie thérapeutique.

Nous étudierons cette question donc successivement en quatre étapes :

- l'équivalence des deux stratégies, réduire et ralentir ;
- ralentir est facile mais empirique ;
- réduire est difficile et aléatoire ;
- considérer la FA comme un marqueur du risque cardiovasculaire.

## L'équivalence des deux stratégies, réduire et ralentir

La question s'est imposée à la fin des années 1990. L'attitude classique, face à la fibrillation, a longtemps été d'utiliser des médicaments anti-arythmiques pour réduire l'arythmie et maintenir le rythme sinusal aussi longtemps que possible, et de choisir de ralentir la fibrillation permanente lorsque celle-ci était trop évoluée. Cependant, la reconnaissance au cours des années 1990 du risque des médicaments anti-arythmiques et notamment de leurs effets pro-arythmiques, et la démonstration du rôle de la

fréquence ventriculaire dans la cardiomyopathie rythmique et du bénéfice d'un simple contrôle de la fréquence, ont rendu progressivement cette question du choix de la bonne stratégie, réduire ou ralentir, inéluctable.

La question a été tranchée par l'étude AFFIRM [5], première étude de morbi-mortalité portant sur des patients en fibrillation auriculaire, avec une population (4 060 patients) et une durée de suivi (3,5 ans en moyenne et jusqu'à 5 ans) tout à fait remarquables. Quatre autres études très voisines ont été effectuées de façon presque simultanée, portant sur des populations plus petites de 200 à 522 patients, et des durées de suivi bien plus brèves entre 1 et 3 ans.

Ces cinq études ont pu ainsi être regroupées lors de méta-analyses [6], qui ont permis de confirmer sur un total de 5 239 patients le résultat d'une équivalence des deux stratégies. Ainsi, la mortalité toutes causes était identique, avec une mortalité de 13% pour le groupe contrôle de la fréquence, et de 14,6% pour le groupe contrôle du rythme, soit un risque relatif de 0,87, et un  $p = 0,09$ . Quand le seul risque embolique cérébral était analysé, la différence n'était pas plus significative ( $p = 0,30$ ). Les patients traités dans ces études correspondent aux patients rencontrés habituellement en clinique, qu'il s'agisse de la population étudiée, de l'histoire de la fibrillation auriculaire, des médicaments anti-arythmiques ou bradycardisants utilisés (Tableaux 1 et 2).

Trois questions restaient cependant en suspens :

- La première question portait sur les patients en insuffisance cardiaque sévère, exclus de ces études : une étude spécifique AF CHF [7], portant sur 1 376 malades, a été mise en route et publiée en 2008, et a confirmé là encore l'équivalence des deux stratégies « réduire ou ralentir », sur la mortalité comme sur le risque d'AVC ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.
- La deuxième question porte sur le pourcentage respectif de patients en fibrillation auriculaire et en rythme sinusal. Il s'agit de comparer deux stratégies thérapeutiques, et à la fin du suivi de ces études, alors qu'entre 10 et 35% des patients du groupe « ralentir » bénéficiaient toujours du rythme sinusal, seulement 38 à 63% des patients du groupe « réduire » a pu être maintenu en rythme sinusal (Tableau 2) : ceci traduit l'efficacité souvent insuffisante des médicaments anti-arythmiques aujourd'hui disponibles (cf. infra).
- La troisième question a été soulevée par une sous-étude [8] portant sur les facteurs de mortalité, cliniques ou échographiques dans l'étude AFFIRM. Les facteurs classiques d'âge, de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque et de diabète étaient bien entendu retrouvés. Cependant l'existence d'un rythme sinusal était indiscutablement un facteur de bon pronostic (risque relatif de 0,53), alors que l'existence d'un traitement anti-arythmique était au contraire un facteur de mauvais pronostic

**Tableau 1** Cinq études «contrôle du rythme » vs « contrôle de la fréquence » [22].

Études	AFFIRM	RACE	STAF	PIAF	HOT CAFE
Patients (n)	4060	522	200	252	205
Durée de la FA (moyenne)	(FA > 2 j pour 69,2 % des patients)	Fréquence : 337 j (méd) Rythme : 309 j (méd)	Fréquence : 10,4 ms Rythme : 13,7 ms	Fréquence : 118 j Rythme : 103 j	Fréquence : 243,2 j Rythme : 220,4 j
Suivi (ans)	3,5	2,3	1,6	1	1,7
Type de FA	Âge > 65 ans or facteurs de risque d'AVC	FA persistante	FA persistante	FA persistante symptomatique	FA persistante
Âge (ans)	69,7	68	65,8	60,5	60,8
Sexe (F, %)	39,3	36,6	36,5	27	34,6
HTA, %	70,8	49	62,5	50	64,4
IC, %*	23,1	50	55,5	16,5	62
CMI, %	38,2	27	43,5	23	43,9

HTA : hypertension artérielle ; IC : insuffisance cardiaque ; CMI : cardiomyopathie ischémique ; j : jours ; ms : mois ; méd : médiane ; F : féminin.

**Tableau 2** Traitements bradycardisants, anti-arythmiques et pourcentage de patients en rythme sinusal en fin d'étude pour les cinq études «contrôle du rythme » vs « contrôle de la fréquence » [22].

Études	AFFIRM	RACE	STAF	PIAF	HOT CAFE
Bradycardisants, %	Digoxine, 70 béta -, 68 Diltiazem, 46 Vérapamil, 16	NS	Béta -, 45 Calcium-, 22 Digoxine, 75	Béta-, 9 Digoxine, 70 Diltiazem, 100	Béta-, 89 Calcium-, 8 Digoxine, 42
Antiarythmiques, %	Amiodarone, 63 Sotalol, 41 Propafénone, 14	Sotalol	Amiodarone, 42 Sotalol, 22 Class I, 12	Amiodarone, 100	Amiodarone, 57 Propafénone, 36 Sotalol, 24
«Contrôle du rythme »	63	39	38	56	63
« Contrôle de la fréquence »	35	10	9	10	NS

Béta- : béta-bloquants ; calcium- : inhibiteurs calciques (Diltiazem, ou Vérapamil)

(RR = 1,49). Ce résultat paradoxal faisait penser que « rien ne vaut le rythme sinusal, mais sans les médicaments anti-arythmiques actuels! »

Ces questions et d'autres expliquent peut-être pourquoi, à la fin des années 2000, les registres, nationaux ou internationaux [9,10], et les études de pratique (patients hospitalisés ou ambulatoires) montrent la persistance d'une utilisation large des médicaments anti-arythmiques. De grandes variations géographiques existent par contre dans les habitudes de prescription, le choix de la stratégie « réduire » étant bien plus fréquemment rencontrée dans les pays du sud, que dans les pays du nord, où la stratégie « ralentir » est très souvent sélectionnée.

## Ralentir est facile mais empirique

### Ralentir est facile

Obtenir la cible thérapeutique, un bon contrôle de la fréquence cardiaque, a été facile dans les études AFFIRM. Le pourcentage de patients à la cible thérapeutique s'est même amélioré du début à la fin de l'étude, passant respectivement de 80 à 90% pour la fréquence ventriculaire à l'effort, de 65 à 75% pour la fréquence ventriculaire de repos, et au total de 60 à 80% pour l'obtention des deux cibles thérapeutiques [11]. Les critères retenus étaient ceux d'une fréquence de repos inférieure à 80 par minute et une fréquence à l'effort inférieure à 110 par minutes lors d'un test de marche de

6 minutes (ou moins de 100/min sur la fréquence moyenne de 24 h au Holter ECG). Cette facilité du contrôle de la fréquence s'oppose à la difficulté de la stratégie anti-arythmique où au contraire le pourcentage de patients passant en arythmie a augmenté tout au long du suivi.

### Ralentir est par contre très empirique et le bénéfice est indépendant du résultat

Ainsi la fréquence ventriculaire cible n'est pas connue et bien plus, le bénéfice observé avec les médicaments bradycardisants est indépendant de la fréquence ventriculaire obtenue comme l'ont montré trois études récentes [12-14]. La première [12] a divisé en quartiles la population du groupe « ralentir » d'AFFIRM, et a montré que, quelle que soit la fréquence, lente entre 44 et 69 par minute pour le premier quartile, ou très rapide jusqu'à 88 à 148 par minute pour le dernier quartile, le résultat était le même sur la mortalité ou sur la morbidité cardio-vasculaire : que les patients aient ou non atteint la cible ne modifiait pas leur pronostic. Une autre étude [13] a comparé les patients d'AFFIRM et les patients de RACE, où le critère de fréquence était beaucoup moins strict (fréquence ventriculaire inférieure à 110 par minute au repos). Aucune différence n'a été observée entre les deux études, et seul le taux d'implantation des pacemakers était plus important lorsque des critères plus stricts étaient exigés. La troisième étude, très récente [14], est une étude randomisée comparant un contrôle de la fréquence strict, inférieur à 80 par minute au repos et 110/min à l'effort, et un contrôle de la fréquence souple exigeant simplement une fréquence de repos inférieure à 110/min. Aucune différence n'a été observée sur un groupe de 614 malades suivis pendant un an et analysés selon un critère composite.

Ceci explique que longtemps les recommandations sont restées imprécises sur la cible de fréquence ventriculaire associée à la stratégie « ralentir », et par exemple il était suggéré d'obtenir une fréquence ventriculaire « physiologique » sans aucune autre précision dans les recommandations de 2006 [2]. Les toutes dernières recommandations sont plus explicites, et proposent une fréquence de repos inférieure à 80 par minute quand les patients sont symptomatiques, mais proposent d'accepter une fréquence ventriculaire jusqu'à 110/min quand les patients sont asymptomatiques [3].

### Ralentir doit être bien toléré

Les moyens thérapeutiques sont médicamenteux et non médicamenteux. Les moyens médicamenteux comportent les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et la digoxine. Bêtabloquants et inhibiteurs calciques doivent être préférés à la digoxine, qui ne peut être retenue que chez les patients sédentaires, car son effet bradycardisant disparaît à l'effort. Il semble qu'au long cours, les bêtabloquants soient mieux tolérés que les inhibiteurs calciques [3]. Dans certains cas, des anti-arythmiques comme l'amiodarone (indication de classe IIb) et maintenant la dronédarone (indication de classe IIa) peuvent être retenus, car leur effet bradycardisant est bien documenté [3,15,16]. Il s'agit en effet d'anti-arythmiques permettant de réduire et de ralentir,

un choix qui mérite attention. Rarement les médicaments sont insuffisants, et l'ablation du nœud suivie de l'insertion d'un pacemaker est nécessaire, notamment en présence de fréquence ventriculaire rapide et d'insuffisance cardiaque évoquant une cardiomyopathie rythmique ; mais dans ce cas une resynchronisation ventriculaire est exigée, avec ou sans défibrillateur associé.

### Réduire est difficile et aléatoire

#### La supériorité de l'amiodarone

Globalement l'amiodarone est deux fois plus efficace que les autres anti-arythmiques, comme l'ont montré par exemple quatre études récentes. L'étude CTAF [17] a porté sur 403 patients, suivis pendant un an, et recevant à la fin du suivi 186mg d'amiodarone, 471mg de propafénone, ou 224mg de sotalol en moyenne. Au bout d'un an, seuls 31% des patients sous amiodarone avaient récidivé, *versus* 61% des patients sous sotalol ou propafénone. Une sous-étude de l'étude AFFIRM portant sur 413 patients [18], a donné les mêmes résultats avec 33% des patients ayant récidivé au bout d'un an sous amiodarone, *versus* 52% sous sotalol, les pourcentages respectifs étant à trois ans de 50% et 71% et à cinq ans de 63% et 85%. La troisième étude, SAFE-T [19], a comparé amiodarone, sotalol et placebo, et on retrouve les mêmes chiffres de 30%, 60%, et 80% de récidive à un an respectivement. La quatrième étude [20], ayant porté sur 504 patients traités pour une durée moyenne de 7 mois, a montré la même supériorité de l'amiodarone par rapport à la dronédarone (récidive de FA documentée après cardioversion : 36,5% dans le groupe dronédarone *vs* 24,3% dans le groupe amiodarone).

#### L'équivalence des autres anti-arythmiques

Les précédentes études citées [17-19] permettent d'affirmer globalement une équivalence des autres anti-arythmiques, qu'il s'agisse du sotalol, ou des divers médicaments de classe IA ou IC. Lorsque les populations sont similaires et suivies de façon suffisamment prolongée, la même efficacité est retrouvée, avec globalement des récurrences observées chez la moitié à deux tiers des patients au bout d'un an. Ainsi, dans AFFIRM [18], les récurrences étaient observées chez 51% et 54% à 1 an, 72% et 69% à 3 ans, et 87% et 81% à 5 ans respectivement sous sotalol et classe I.

#### Les intolérances cardiaques et extracardiaques sont nombreuses

Elles sont cardiaques pour les anti-arythmiques de classe I ou de classe III pure, expliquant les multiples réserves exprimées dans les recommandations internationales [3]. Les anti-arythmiques de classe I sont en effet contre-indiqués en présence d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique, de cardiopathie hypertensive avec hypertrophie ventriculaire gauche, ou de blocs de branche complets. Le sotalol est

cependant possible en cas de cardiopathie ischémique ou de bloc de branche. C'est donc le triomphe de l'amiodarone, qui est lui autorisé en présence de toute cardiopathie, y compris insuffisance cardiaque. Par contre les effets extracardiaques de l'amiodarone sont importants, touchant déjà 20% des patients après un an de traitement dans une étude récente [20], et deviennent de plus en plus significatifs lors de traitements prolongés. Il est remarquable que dans l'étude AFFIRM, la surmortalité du groupe « réduire », qui donc recevait un traitement anti-arythmique au long cours, était uniquement non-cardiovasculaire, pulmonaire ou par cancer [21].

### Les nouveaux anti-arythmiques sont mieux tolérés

Comparé à l'amiodarone, la dronédarone est moins efficace sur le maintien du rythme sinusal [20]. Par contre la tolérance cardiaque et extracardiaque est satisfaisante. Cette tolérance est peut-être en rapport avec les effets multi-classes, comportant notamment des effets inhibiteurs calciques et bêtabloquants associés aux effets de blocages sodique et potassique. Dans les dernières recommandations, la dronédarone est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe III ou IV, ou insuffisance cardiaque décompensée) mais est autorisée en cas d'insuffisance cardiaque modérée (NYHA I et II stable avec FE > 35%), en cas de cardiopathie ischémique, en cas d'hypertension artérielle avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche [3]. La dronédarone n'est pas contre-indiquée en cas de blocs de branche [3]. Le vernakalant a été développé essentiellement par voie veineuse dans la réduction de la fibrillation auriculaire très récente [22], de moins de 7 jours. Son efficacité atteint 50%, *versus* 10% dans le groupe placebo. Il n'entraîne pas de torsades de pointe, mais il existe actuellement des réserves dans le syndrome coronarien aigu et dans l'insuffisance cardiaque décompensée.

### Considérer la FA comme un marqueur du risque cardiovasculaire

De nombreuses études ont évalué la survenue de la fibrillation auriculaire dans le continuum cardiovasculaire, allant des facteurs de risque cardiovasculaire, à la maladie athéromateuse, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque et le décès cardio-vasculaire. La survenue de fibrillation auriculaire a été documentée dans les études portant sur l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus et s'accompagne alors d'une majoration du risque (Tableau 3). Ces études ont d'ailleurs montré le bénéfice du traitement de fond de ces pathologies, qu'il s'agisse des bêtabloquants [23], des IEC ou des sartans [24]. Ces observations ont été la base du traitement dit « du substrat » de la fibrillation auriculaire, mais les nombreux essais réalisés ont montré que si ces médicaments étaient efficaces pour prévenir la survenue de la fibrillation auriculaire, ils étaient par contre inutiles, seuls ou en association avec un traitement anti-arythmique, une fois que la fibrillation auriculaire est apparue [25].

La fibrillation auriculaire en 2010 apparaît donc comme un marqueur de risque cardio-vasculaire, et cet élément doit guider les choix thérapeutiques [3]. Nos patients sont multiples, selon les symptômes, la cardiopathie sous-jacente, les complications déjà présentes, les contre-indications thérapeutiques, mais schématiquement trois conditions peuvent être opposées : la fibrillation sans cardiopathie, la fibrillation auriculaire avec facteurs de risque cardiovasculaire, la fibrillation compliquée ou avec cardiopathie.

### Le traitement de la fibrillation idiopathique dépend des symptômes

En l'absence de cardiopathie, le risque notamment embolique, est très faible, et ne justifie pas le traitement antithrombotique. Le but des médicaments anti-arythmiques est avant tout la disparition des symptômes qui doivent être correctement appréciés. C'est le mérite des dernières recommandations d'avoir proposé une classification de la gêne fonctionnelle des patients en fibrillation, en 4 classes EHRA (Tableau 4). Tous les anti-arythmiques

**Tableau 3** Risque cardiovasculaire associé à la survenue de la FA [24].

Population de patients avec survenue d'une FA	Événements cardiovasculaires	Majoration du risque
Hypertension (n = 8,851)	Évènements cardiovasculaires	× 1,88
Suivi de 4,8 ± 1 ans	AVC mortels ou non	× 3
	Hospitalisation pour IC	× 5
Insuffisance cardiaque (n = 1,470)	Mortalité (hommes)	× 1,6
Suivi de 5,6 ans	Mortalité (femmes)	× 2,7
	infarctus du myocarde (n = 17,944)	Mortalité hospitalière
Suivi de 4 ans	Mortalité (4 ans)	× 1,78

**Tableau 4** Classification EHRA : symptômes de la FA [3].

EHRA I	« Aucun symptôme »
EHRA II	« Symptômes modérés; activités quotidiennes habituelles non affectées »
EHRA III	« Symptômes sévères; activités quotidiennes habituelles affectées »
EHRA IV	« Symptômes invalidants; activités quotidiennes habituelles abandonnées »

peuvent être utilisés, en dehors de l'amiodarone dont le risque extracardiaque est trop important chez ces patients. En cas d'échec, c'est la place de choix de l'ablation de la fibrillation atriale. L'extension des indications a même permis d'envisager, à côté de la FA paroxystique (< 7 jours), persistante (> 7 jours), et permanente (acceptée) une 4<sup>e</sup> classe évolutive, la FA prolongée (> 1 an) (Tableau 5). Mais là encore la gêne fonctionnelle doit toujours être bien évaluée. En effet il ne faut pas hésiter à respecter la fibrillation, même permanente, chez un sujet jeune, sans symptôme et sans cardiopathie. De même un succès partiel du traitement anti-arythmique est tout à fait acceptable, lorsque les récurrences sont paucisymptomatiques, notamment lorsque la fréquence ventriculaire est lente.

### Le traitement de la fibrillation avec facteurs de risque dépend des symptômes et du risque embolique

La même discussion existe entre les médicaments anti-arythmiques de classe I et III, les traitements bradycardisants, et l'ablation de la fibrillation. L'utilisation de classification

**Tableau 5** Les « 4P » : les 4 types évolutifs de la FA [3], auxquels s'ajoute la FA « premier accès ».

FA paroxystique	Durée < 7 jours (usuellement 48 h) S'arrêtant spontanément
FA persistante	Durée > 7 jours ou nécessitant une cardioversion médicamenteuse ou électrique
FA prolongée	Durée > 1 an Quand une stratégie de contrôle du rythme est décidée
FA permanente	Acceptée Aucune stratégie de contrôle du rythme n'est envisagée

EHRA est très recommandée. Trois remarques sont cependant nécessaires.

- Les anti-arythmiques de classe I doivent être contre-indiqués en présence de cardiopathie hypertensive, s'il existe une hypertrophie ventriculaire gauche (néanmoins aucun critère échographique n'est précisé).
- S'il a été démontré que les médicaments du substrat sont inutiles une fois l'arythmie installée, paroxystique ou persistante, traiter les facteurs de risque associés à la FA est fondamental : ainsi un bon contrôle de la pression artérielle est indispensable, comme de dépister et traiter un syndrome d'apnée du sommeil, pour obtenir le meilleur bénéfice d'un traitement anti-arythmique, qu'il soit médicamenteux ou non médicamenteux.
- Surtout, en présence de facteurs de risque, le risque embolique doit être bien évalué, et dès que le score CHADS2 (ou CHA2DS2-VASC) est égal ou supérieur à 2, un traitement anticoagulant doit être proposé, en l'absence de risque d'hémorragie [3]. Paradoxalement, le risque embolique est indépendant de l'évolution de la FA, il ne dépend pas du type de fibrillation, permanente ou non, comme du succès ou non du traitement anti-arythmique, et le contrôle Holter ECG est par exemple inutile pour évaluer ce risque. Seule la dronédarone, dans une analyse *post hoc* de l'étude ATHENA [26], a été associée à une diminution du risque embolique cérébral par rapport au placebo, de près de 30%. Mais les auteurs se gardent bien d'attribuer ce bénéfice à l'efficacité anti-arythmique. La même discussion existe pour l'ablation de la fibrillation atriale quand elle est réussie, mais en l'absence de résultats des études en cours, la poursuite du traitement anticoagulant, si elle est indiquée, repose uniquement sur le score de risque [27,28]. Cet effet doit être confirmé avec des études dédiées.

### Le traitement de la fibrillation avec cardiopathie soulève de nombreuses questions

Cette situation clinique est la plus fréquente, touche en majeure partie des patients âgés et volontiers hospitalisés, porteurs de cardiopathie ischémique, valvulaire, hypertensive, ou d'insuffisance cardiaque. Le bénéfice du traitement

**Tableau 6** Risques associés à la FA permanente dans le registre européen [9].

	FA Premier accès	FA Paroxystique	FA Persistante	FA Permanente	p
Événements indésirables majeurs par an	(n = 708)	(n = 1170)	(n = 886)	(n = 1126)	
	[n, %]	[n, %]	[n, %]	[n, %]	
Décès toutes causes	43 (5,7)	43 (3,5)	27 (3,0)	100 (8,2)	< 0,001
Décès d'origine cardiovasculaire	14 (1,9)	15 (1,3)	19 (2,1)	43 (3,6)	0,001
AVC ischémiques	9 (1,3)	22 (1,9)	11 (1,2)	19 (1,6)	0,582
AIT	5 (0,7)	9 (0,8)	12 (1,4)	30 (2,5)	0,001
Maladie coronarienne	46 (6,6)	63 (5,6)	38 (4,3)	71 (6,1)	0,005

anticoagulant respectivement au risque hémorragique doit toujours être correctement évalué en utilisant les scores classiques. C'est aussi ici que la discussion « réduire ou ralentir » prend toute son importance, car si l'amiodarone, seul traitement antiarythmique possible, a longtemps gardé une place de choix pour maintenir le rythme sinusal dans ce contexte, il ne faut jamais oublier ses risques de toxicité viscérale extracardiaque au long cours. Trois remarques sont là encore nécessaires :

- Un nouvel anti-arythmique la dronedarone est prometteur dans ce contexte, car autorisé en présence de toute cardiopathie, ischémique, hypertensive, ou d'insuffisance cardiaque de classes I ou II stable [3]. Il serait potentiellement intéressant de l'étudier dans l'insuffisance cardiaque diastolique des cardiopathies hypertensives, car il associe des propriétés bradycardisantes à côté des propriétés anti-arythmiques.
- À côté du risque embolique, la complication majeure de la fibrillation dans ce contexte est l'insuffisance cardiaque. Le rôle délétère de la fibrillation a bien été documenté par les études épidémiologiques [29] et physiopathologiques. Paradoxalement, le traitement anti-arythmique, y compris l'amiodarone [30], n'a jamais été associé à une diminution du risque de survenue d'une insuffisance cardiaque, sauf très récemment et, dans des cas sans doute sélectionnés, avec l'ablation de la fibrillation atriale [31]. La prévention I° ou II° de l'insuffisance cardiaque nécessite peut-être un traitement précoce et énergique de ces patients.
- Le troisième point concerne la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire. La fibrillation est un facteur majeur d'hospitalisation pour événements cardio-vasculaires dans cette population avec un surcoût économique non négligeable. Le risque annuel d'hospitalisation s'établit entre 17% (RecordAF) et 37% (registre européen), par ailleurs le risque d'hospitalisation, dans l'étude ATHENA était de 30% avec un suivi de 21 mois. Les hospitalisations ont été montrées responsables de 50% à 70% des coûts de la FA. C'est là encore le bénéfice de la dronedarone [32], d'avoir montré une diminution des hospitalisations pour événements cardio-vasculaires, alors qu'aucun bénéfice n'a jamais été observé avec l'amiodarone [30].

## Conclusion à la question de la FA permanente

En 2010, la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire représente un élément central du traitement de la fibrillation. Comme l'a montré le Registre européen [9], ces événements cardio-vasculaires sont particulièrement fréquents en présence de fibrillation permanente : décès cardio-vasculaire, AVC/AIT, coronaropathie (Tableau 6). Cette population de patients en fibrillation permanente, qui correspond pourtant à plus du tiers de l'ensemble des patients souffrant de fibrillation, a été paradoxalement peu étudiée. La question n'est alors plus « réduire ou ralentir », car par définition il ne peut s'agir que de contrôle de la fréquence ventriculaire. C'est tout l'enjeu des futures études dans la fibrillation atriale.

## Conflits d'intérêts

J.-M. Davy : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Saint Jude Medical, Medtronic, Sanofi-aventis, Biotronik, Sorin, Boston, Resmed) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Medtronic, Sanofi-aventis, MSD, Novartis) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Medtronic, Sanofi-aventis, MSD, Novartis, Boehringer).

F. Roubille : Essais cliniques en qualité de co-investigateur expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Novartis) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Novartis, sanofi-aventis, BMS, Schering Plough, Boehringer Ingelheim).

F. Cransac et F. Massin : aucun

J.-L. Pasquie : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Saint Jude Medical, Medtronic, sanofi-aventis, Biotronik, Sorin) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Saint Jude Medical, Sorin, sanofi-aventis, Biogen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Saint Jude Medical, sanofi-aventis, Sorin, Biotronik, Biogen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (Saint Jude Medical, sanofi-aventis, Sorin, Biotronik, Biogen).

## Références

- [1] Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-66.
- [2] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.
- [3] Camm J, Kirchhof P, Lip GYH et al. ESC-EHRA Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010, doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
- [4] Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007;9:1006-23.
- [5] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. The 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;347:1825-33.
- [6] de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:258-62.
- [7] Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
- [8] The AFFIRM Investigators. Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
- [9] Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
- [10] Camm J. RecordAF Registry. Scientific sessions. AHA 2009.

- [11] Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201-8.
- [12] Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, et al. The relationship between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: an analysis from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am J Cardiol* 2004;93:1247-53.
- [13] Van Gelder CI, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ. Rate control in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2417-8.
- [14] [14] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
- [15] Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedaronne for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The Efficacy and safety of dronedaronne for The control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527.
- [16] Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedaronne for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
- [17] Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
- [18] The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. An AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-9.
- [19] Singh BM, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
- [20] Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedaronne versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
- [21] Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, et al. Analysis of Cause-Specific Mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1973-80.
- [22] Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo controlled study. *Circulation* 2008;117:1518-25.
- [23] Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457-62.
- [24] Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
- [25] The ACTIVE Steering Committee on behalf of the ACTIVE Investigators. Rationale and design of ACTIVE: The atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Am Heart J* 2006;151:1187-93.
- [26] Connolly SJ, Crijns HJGM, Torp-Pedersen C. Analysis of Stroke in ATHENA: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of dronedaronne 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter. *Circulation* 2009;120:1174-80.
- [27] Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen SA, Haissaguerre M, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560-80.
- [28] HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow up. *Europace* 2007;9:335-79.
- [29] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, 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.
- [30] Doyle JF, Ho KM. Benefits and Risks of Long-term amiodarone Therapy for Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2009;84:234-42.
- [31] Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. A randomized controlled trial of pulmonary vein antrum isolation vs AV node ablation with bi-ventricular pacing for treatment of atrial fibrillation in patients with congestive heart failure (PABA-CHF). *N Engl J Med* 2008;359:1778-85.
- [32] Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of Dronedaronne on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.