

Comparaison du maintien du rythme sinusal au contrôle de la fréquence ventriculaire chez les patients avec fibrillation auriculaire

Louise Papillon-Ferland et Josée Bergeron

Titre de l'article : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.

Auteurs : The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators.

Commanditaires : National Heart, Lung and Blood Institute. Les laboratoires Wyeth-Ayerst ont fourni l'amiodarone au cours de l'étude.

Cadre de l'étude : L'étude s'est déroulée dans 213 hôpitaux et cliniques médicales des États-Unis et du Canada entre novembre 1995 et octobre 2001¹. Chaque site participant a fait approuver le protocole localement et tous les patients ont signé un formulaire de consentement lors de l'enrôlement.

Devis : Étude comparative multicentrique à répartition aléatoire.

Objectif de l'étude : Comparer l'effet sur la mortalité de deux stratégies de traitement de la fibrillation auriculaire (FA), soit le maintien du rythme sinusal et le contrôle de la fréquence ventriculaire chez des patients ayant un risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de décès.

Patients : Les patients admissibles devaient avoir présenté un épisode de FA d'une durée d'au moins 1 heure dans les 12 semaines précédant la randomisation, totaliser 6 heures ou plus d'épisodes de FA dans les 6 derniers mois et avoir au moins un facteur de risque additionnel d'AVC ou de décès. Ces facteurs de risque étaient un âge de 65 ans ou plus, l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque congestive (IC), un antécédent d'accident ischémique transitoire ou d'AVC, une oreillette gauche de dimension supérieure ou égale à 50 mm, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % et une fraction de raccourcissement inférieure à 25 %². Lors de FA chronique, la durée de celle-ci devait être inférieure à 6 mois, à moins que le rythme sinusal ait pu être rétabli et maintenu pendant au moins 24 heures. De plus, la FA devait être jugée, par le chercheur, probablement récurrente, susceptible de causer de la morbidité ou le décès et nécessiter un traitement à long terme. L'anticoagulation ne devait pas être contre-indiquée et les patients devaient être admissibles aux deux stratégies de traitement.

Interventions :

Les patients étaient assignés de façon aléatoire à une des deux stratégies de traitement. Dans le groupe « contrôle de la fréquence ventriculaire », les agents permis étaient les bêta-bloquants, les bloqueurs des canaux calciques (vérapamil, diltiazem), la digoxine ou une combinaison de ceux-ci. La fréquence cardiaque visée était égale ou inférieure à 80 battements par minute au repos et égale ou inférieure à 110 battements par minute lors d'une marche de 6 minutes.

Dans le groupe « maintien du rythme sinusal », les antiarythmiques étaient utilisés ainsi que la cardioversion au besoin. Les antiarythmiques pouvant être employés comprenaient : amiodarone, sotalol, propafénone, flécaïnide, quinidine, moricizine, disopyramide, procainamide, dofétilide ou une combinaison de ceux-ci. Le choix de l'antiarythmique était effectué librement par le médecin traitant selon certaines restrictions. Par exemple, les antiarythmiques de classe Ic étaient contre-indiqués chez les patients avec maladie cardiaque (IC, dysfonction ventriculaire gauche, hypertrophie du ventricule gauche, maladie cardiaque athérosclérotique [MCAS], infarctus du myocarde)².

Des mesures non pharmacologiques telle l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire avec installation d'un pacemaker pouvaient être utilisées après deux essais pharmacologiques. Tous les patients devaient être anticoagulés sous warfarine à dose ajustée selon un rapport normalisé international (RNI) visé de 2 à 3. Dans le groupe « maintien du rythme sinusal », l'anticoagulation pouvait être cessée si le rythme sinusal était maintenu pendant 4, de préférence 12, semaines consécutives. L'aspirine était alors débutée. Lorsque, après plusieurs essais thérapeutiques, il y avait présence d'effets indésirables ou d'inefficacité, la stratégie de traitement pouvait être modifiée. Il y avait alors passage du maintien du rythme sinusal au contrôle de la fréquence cardiaque ou vice-versa.

Louise Papillon-Ferland, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne, résidente en gériatrie à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Centre universitaire de santé McGill et Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Josée Bergeron, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal et clinicienne associée à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Points évalués :

La mesure primaire était la mortalité totale. Une mesure secondaire était composée de mortalité, d'AVC incapacitant, d'encéphalopathie anoxique incapacitante, de saignement majeur et d'arrêt cardiaque.

Résultats :

Un total de 4 060 patients ont été enrôlés et suivis en moyenne 3,5 ans. L'âge moyen était de 70 ans, 39 % étaient des femmes, 71 % étaient hypertendus, 38 % avaient une MCAS et 23 % de l'IC. La durée de la FA était supérieure à 2 jours chez 69 % des patients et il s'agissait du premier épisode chez 36 % des patients. Un échec à un antiarythmique avant la randomisation était présent chez 18 % de la population étudiée. Les antiarythmiques les plus fréquemment utilisés étaient l'amiodarone et le sotalol.

Au terme de l'étude, 62,6 % des patients du groupe « maintien du rythme sinusal » et 34,6 % des patients du groupe « contrôle de la fréquence ventriculaire » étaient en rythme sinusal. Dans le groupe « contrôle de la fréquence », il y a eu un passage au maintien du rythme sinusal dans 14,9 % des cas, le plus fréquemment dû à des symptômes incontrôlés ou à de l'IC. Dans

l'autre groupe, un changement de stratégie de traitement a eu lieu dans 37,5 % des cas, principalement à cause d'une intolérance médicamenteuse ou de l'échec à maintenir le rythme sinusal.

À cinq ans, la mortalité était respectivement de 23,8 % et 21,3 % dans le groupe « maintien du rythme » et le groupe « contrôle de la fréquence », une différence non statistiquement significative ($p = 0,08$). La mesure secondaire composée (32,7 % vs 32,0 %, $p = 0,33$), le nombre d'AVC ischémiques (5,5 % vs 7,1 %, $p = 0,79$), le nombre d'hémorragies intracérébrales (1,1 % vs 1,3 %, $p = 0,73$) ainsi que le nombre d'hémorragies sous-durales ou sous-arachnoïdiennes (0,8 % vs 0,8 %, $p = 0,68$) étaient similaires dans les deux groupes. Les hospitalisations étaient plus fréquentes dans le groupe « maintien du rythme sinusal » (80,1 % vs 73,0 %, $p < 0,001$).

Conclusion :

Le maintien en rythme sinusal comme stratégie de traitement de la fibrillation auriculaire ne procure pas de bénéfices au niveau de la mortalité. Le contrôle de la fréquence ventriculaire peut avoir des avantages tels qu'un risque moindre d'effets indésirables et d'hospitalisation.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. La randomisation a été stratifiée par site clinique.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	OUI. Soixante et onze patients (1,7 %) ont retiré leur consentement. Pour 26 patients (0,6 %), les données étaient manquantes concernant la survie.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les patients pour lesquels la stratégie de traitement a été modifiée pour cause d'inefficacité, d'effets secondaires ou de symptômes incontrôlés ont été inclus dans leur groupe initial lors de l'évaluation des résultats.
Les traitements ont-ils été effectués à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	NON. Étant donné que la randomisation était effectuée sur la base d'une stratégie de traitement incluant plusieurs agents thérapeutiques, il était impossible de conserver l'insu. Par contre, la mesure primaire, la mortalité totale, est une mesure objective qui ne peut être biaisée.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les caractéristiques des patients étaient similaires à la suite de la randomisation.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Non mentionné. La prise de médicaments pendant la période de l'étude autres que ceux alloués pour la FA n'est pas détaillée. Toutefois, dans les six mois précédant la randomisation, 43 % recevaient un diurétique, 39 % un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste de l'angiotensine II et 9 % un substitut d'hormone thyroïdienne ¹ .

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le traitement avec antiarythmiques ne permet pas de diminuer la mortalité totale ($p = 0,08$). On observe même une tendance vers une augmentation de celle-ci. Cette tendance est statistiquement significative parmi les 65 ans et plus, les patients avec MCAS et ceux sans IC, le rapport de cote étant supérieur à 1 pour chacun des sous-groupes.
------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? (suite)	Au niveau de l'innocuité, le nombre d'hospitalisations, de bradycardies, de prolongations du QT corrigé (supérieur à 520 msec) et d'effets indésirables pulmonaires, gastro-intestinaux et autres est accru dans le groupe « maintien du rythme sinusal » ($p \leq 0,001$).
Quelle est la précision de l'effet évalué?	L'intervalle de confiance à 95 % calculé pour le rapport de cote de la mortalité renferme le 1, malgré un grand échantillon et donc un intervalle de confiance étroit (1,15; IC 95 % [0,99-1,34]).
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patients?	OUI. La population étudiée, soit les patients avec FA et au moins un autre facteur de risque d'AVC ou de décès, est représentative de la majorité des patients avec FA, en particulier les 65 ans et plus.
Est-ce que toutes les variables cliniquement importantes ont été étudiées?	L'impact au niveau de la mortalité, de la morbidité (incluant les hospitalisations) et de l'innocuité a été évalué. Bien que les résultats ne soient pas détaillés dans l'article, des mesures de la qualité de vie dans un sous-groupe de patients ont été effectuées et étaient similaires. Il aurait été intéressant d'évaluer la tolérance à l'exercice et d'effectuer une analyse pharmacoéconomique.
Est-ce que les résultats sont cliniquement significatifs?	OUI. Étant donné le nombre accru d'hospitalisations et d'effets indésirables associés au groupe « maintien en rythme sinusal », cette stratégie devrait être réservée aux patients symptomatiques malgré un contrôle adéquat de la fréquence ventriculaire.

Discussion

Dans le traitement de la FA, le maintien en rythme sinusal par l'utilisation d'antiarythmiques visait plusieurs principes théoriques, notamment diminuer le risque d'AVC et de mortalité. Un contrôle plus adéquat de la fibrillation permettrait de diminuer la formation de thrombus et les complications associées. L'étude AFFIRM vient remettre en question cette pensée. Les résultats sont d'ailleurs conformes à une autre étude, européenne celle-ci, effectuée auprès de 522 patients et publiée à la même date qu'AFFIRM³. Ces deux études sont primordiales, car ce sont les premières études d'envergure à évaluer la mortalité comme objectif primaire. Elles ont même révélé une tendance vers une augmentation de la mortalité avec le maintien du rythme sinusal comme stratégie de traitement. Quoique effectuée sur un grand nombre de patients ($n = 4\ 060$), la taille d'échantillon estimée au départ de l'étude AFFIRM était supérieure, soit de 5 300 patients, pour détecter une différence de mortalité annuelle de 30 %. Il aurait été intéressant d'atteindre ce nombre pour déterminer si la tendance vers une augmentation de la mortalité est bien réelle. En effet, l'utilisation d'antiarythmiques n'est pas sans risque étant donné que ces agents possèdent un large profil d'interactions et d'effets secondaires.

Un autre principe théorique du maintien en rythme sinusal est la possibilité de pouvoir cesser l'anticoagulothérapie. Toutefois, même si la cessation était permise selon certaines conditions, 70 % des patients du groupe « maintien en rythme sinusal » sont demeurés sous warfarine dans l'étude. Bien que n'évaluant pas spécifiquement l'anticoagulothérapie, l'étude vient aussi rap-

porter l'importance de celle-ci. En effet, la majorité des AVC ischémiques répertoriés sont survenus lorsque le RNI était sous-thérapeutique ou lorsque la warfarine était cessée. L'utilisation d'antiarythmiques ne permet donc pas d'éviter l'anticoagulothérapie ainsi que le suivi et les complications qui y sont rattachés. Il est à noter que 62,3 % des RNI étaient à l'intérieur de l'intervalle recommandé (2 à 3) lors des suivis. Cela peut sembler faible, mais est probablement représentatif de la pratique quotidienne^{4,5}.

Le maintien en rythme sinusal vise aussi la diminution des symptômes de même qu'une amélioration de la tolérance à l'exercice et de la qualité de vie. En IC, où le « kick » auriculaire peut contribuer significativement au remplissage ventriculaire, le contrôle du rythme sinusal peut aider à diminuer les symptômes. Dans cette étude, les symptômes liés à l'IC étaient similaires dans les deux groupes. Toutefois, il est essentiel de rappeler qu'environ 15 % des patients du groupe « contrôle de la fréquence ventriculaire » ont nécessité des antiarythmiques en raison d'une symptomatologie non contrôlée. La tolérance à l'exercice n'a pas été évaluée dans l'étude. Par contre, l'étude *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation* (PIAF) avait démontré une tolérance à l'exercice supérieure avec le maintien en rythme sinusal⁶. Pour ce qui est de la qualité de vie, AFFIRM et PIAF arrivent aux mêmes résultats, c'est-à-dire une différence non significative pour ce paramètre.

Après analyse, les principes théoriques encore valables pour l'utilisation d'antiarythmiques sont donc une amélioration possible de la tolérance à l'exercice et un

meilleur contrôle des symptômes, en particulier en IC. Une étude est présentement en cours afin d'évaluer spécifiquement chez cette population l'effet du maintien en rythme sinusal sur la mortalité⁷. Par contre, les risques associés à l'utilisation des antiarythmiques sont à peser sérieusement. Les hospitalisations sont plus fréquentes avec cette stratégie de traitement, ce qu'avait aussi démontré PIAF⁶. Dans AFFIRM, l'incidence de torsades de pointes, de prolongation de l'intervalle QT corrigé, d'effets indésirables pulmonaires, gastro-intestinaux, de bradycardie et autres était aussi plus fréquente dans le groupe « maintien du rythme sinusal ». La population gériatrique est particulièrement à risque de développer des effets secondaires et des complications par suite de l'utilisation d'antiarythmiques.

À la lumière des résultats de l'étude AFFIRM, le contrôle de la fréquence ventriculaire devrait être prôné chez la majorité des patients de plus de 65 ans étant donné le manque de bénéfices au niveau de la mortalité et le risque accru d'effets indésirables et d'hospitalisations associé à l'usage des antiarythmiques. À l'inverse, à qui devrait-on réserver l'usage d'antiarythmiques? Tout d'abord, aux patients non inclus dans cette étude, c'est-à-dire les jeunes patients (âge < 65 ans) sans facteurs de risque d'AVC auxquels on ne peut généraliser les résultats. Aussi, aux patients symptomatiques, en particulier ceux avec IC. Ils correspondent approximativement aux 15 % des patients du groupe « contrôle de la fréquence ventriculaire » ayant nécessité un changement de stratégie de traitement. Cette proportion de la population demeure donc minoritaire.

Pour toute correspondance :
Louise Papillon-Ferland
Pharmacienne, résidente en gériatrie
Courriel : louisepferland@hotmail.com

Références

1. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002;143:991-1001.
2. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM Study for the NHLBI AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management - The AFFIRM Study Design. *Am J Cardiol* 1997;79(9): 1198-202.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et col. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-40.
4. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB et col. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results from a review of medical records from two communities. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973.
5. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ et col. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002;113(1):42-51.
6. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9244):1789-94.
7. The AF-CHF Trial Investigators. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002;144:597-607.