

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 octobre 2023
Par Mme Ludivine PIETRZAK**

**Apport des bêta-bloquants ultra-courts intra-veineux dans la prévention
de la fibrillation atriale post-opératoire et leur impact pharmaco-économique**

Membres du jury :

Présidente, directrice et conseillère de thèse :

Madame PERROY Anne-Catherine, professeur à la Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseurs et membres extérieurs :

Monsieur BOUVET Olivier, directeur médical chez AOP Orphan Pharmaceuticals
France à Meudon-La-Forêt

Monsieur ROZEC Bertrand, professeur des Universités et Praticien Hospitalier
Anesthésie-Réanimation Chirurgicale au CHU de Nantes

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/109

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR35

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

 UFR35 faculté de pharmacie	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022		Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 2/109

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/109

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85

 UFR3S faculté de pharmacie	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 6/109

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/109

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/109

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/109

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/109

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

 UFR35 faculté de pharmacie	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 9/109

M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue dans ce travail et qui m'ont aidée à m'épanouir au cours de mes études.

A Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy, professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, directrice et présidente du jury de cette thèse, merci pour votre disponibilité, vos nombreux conseils et vos compétences qui ont permis l'aboutissement de mon travail. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Bertrand Rozec, professeur des universités et praticien hospitalier Anesthésie-Réanimation Chirurgicale au CHU de Nantes, merci pour avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury.

A Olivier Bouvet, directeur médical au sein d'AOP Orphan Pharmaceuticals France, merci de m'avoir accompagnée pendant ces quelques derniers mois et lors de l'élaboration de cette thèse, merci pour ta bonne humeur et ces moments partagés.

A mes parents, merci pour tout ce que vous m'apportez au quotidien, vos encouragements, votre soutien sans faille et surtout votre amour. Merci pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans ne jamais manquer de rien.

A ma sœur, merci d'être la meilleure grande sœur du monde, d'être toujours à l'écoute et de toujours m'encourager. Merci d'avoir fait de moi une tata comblée. Merci également à Alex pour ta bonne humeur et tous les bons moments passés ensemble.

Aux habitants du 4 rue Batelier, merci pour votre écoute et votre soutien aux quotidiens. Merci d'être les voisins-cousins d'à côté.

A mes beaux-parents, merci de m'avoir si bien accueillie dans la famille et de m'avoir encouragée à réaliser cette thèse.

A mes amis de toujours, Marion, Antoine, François, Adèle, Lucas, Lisa et Elie. Merci pour tout ce que vous avez fait et continué à faire pour moi, et d'être toujours à mes côtés depuis plus de 15 ans. Merci également à Loïc, Constance, Charlotte et Jean.

A ma promotion de pharma, et plus particulièrement à Juliette, Laure, Eugénie, Margaux, Mathilde, Djamila, Marie, Gwendoline, Camille, et Johanna. Merci d'avoir fait de ces études une belle aventure, c'était un immense plaisir de partager ces années avec vous !

Aux copains de la mousse, merci pour tous ces grands moments passés ensemble et tous ses innombrables fous rires. Merci d'avoir pris une place si grande dans ma vie.

A Pierre-Alexandre, merci de me supporter aux quotidiens et pour tous les merveilleux moments passés et à venir.

A ma grand-mère, mamie Lulu, tu seras toujours dans mon cœur.

Tables des matières

Remerciements	14
Tables des matières.....	15
Liste des abréviations.....	17
Liste des figures.....	19
Liste des tableaux.....	20
Introduction.....	21
A) La FAPO en chirurgie cardiaque	23
1) Généralité sur les arythmies.....	23
a) Définition	23
b) Mécanismes	25
c) Diagnostic	29
d) Traitements.....	32
2) Définition et description de la Fibrillation Atriale (FA).....	35
a) Définition	35
b) Facteurs de risque.....	37
c) Physiopathologie	39
d) Manifestations cliniques.....	45
e) Conséquences de la fibrillation atriale	46
f) Diagnostic	48
g) Traitement	51
3) Définition et description de la Fibrillation atriale post-opératoire.....	63
a) Définition	63
b) Facteurs de risque.....	65
c) Physopathologie.....	67
d) Prévention de la fibrillation atriale post-opératoire	67
e) Conséquences de la fibrillation atriale post-opératoire	70
f) Traitement de la fibrillation atriale post-opératoire.....	71
B) Pharmacologie et utilisation clinique d'un bêta-bloquant intra-veineux ultra-court : Le landiolol.....	75
1) Généralités sur les bêta-bloquants	75
2) Phamacologie du Landiolol	77
a) Indications thérapeutiques.....	77
b) Administrations.....	77
c) Profil pharmacologique.....	77
d) Contre-indications.....	81
3) Utilisation clinique du Landiolol dans le traitement préventif de la fibrillation atriale péri-opératoire (FAPO).....	82
4) Réalisation d'une méta-analyse concernant le Landiolol dans le traitement préventif de la fibrillation atriale péri-opératoire (FAPO) en chirurgie cardiaque	83
C) La valeur économique des bêta-bloquants intraveineux ultracourts.....	85
1) Généralités sur l'évaluation médico-économique	85
2) Particularités des coûts hospitaliers.....	87

3) Etude médico-économique du Landiolol dans le traitement préventif de la fibrillation atriale péri-opératoire (FAPO)	89
4) Modélisation d'un protocole médico-économique dans le cadre d'un essai clinique de phase III randomisé, basé sur 3 centres français.	90
a) Etude LANDIPROTECT	90
b) Protocole médico-économique	93
Conclusion	99
Bibliographie	102

Liste des abréviations

ACC : American College of Cardiology
AHA : American Heart Association
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AV : Auriculo-Ventriculaire
BB : Bêta-bloquant
BPM : Battement Par Minute
CSP : Code de la Santé Publique
EACA : European Association of Cardiothoracic Anesthetists
EACTS : European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECG : Electrocardiogramme
ESC : European Society of Cardiology
ETT : Echographie Transthoracique
FA : Fibrillation Atriale = Fibrillation auriculaire
FAPO : Fibrillation Atriale Post-Opératoire
FC : Fréquence Cardiaque
ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive
ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IV : Intraveineux
MCE : Modèle Coût Efficacité
MCU : Modèle Coût Utilité
MIB : Modèle d'Impact Budgétaire
NSA : Nœud Sino-Atrial
OD : Oreillette Droite
OG : Oreillette Gauche
PA : Potentiel d'Action
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PAS : Pression Artérielle Systolique
PCR : Potentiel Consécutif Retardé
PDP : Post-Dépolarisation Précoces
PPM : Pulsation Par Minute
RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultat

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SA : Sino-Atrial

SCA : Society of Cardiovascular Anesthesiologist

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFCTCV : Société Française de Chirurgie Thoracique et CardioVasculaire

SNA : Système Nerveux Autonome

TSV : Tachycardie supraventriculaire

TV : Tachycardie ventriculaire

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

WPW : syndrome Wolff-Parkison-White

Liste des figures

Figure 1. Activation électrique du cœur (11).....	24
Figure 2. Les potentiels d'action (14).....	26
Figure 3. Exemple de troubles de génération d'impulsions	27
Figure 4. Exemple de troubles de conduction des impulsions	28
Figure 5. Illustration de la fibrillation atriale	36
Figure 6. Facteurs de risque pour l'incidence de la fibrillation atriale (28).....	38
Figure 7. Physiopathologie de la fibrillation atriale.....	41
Figure 8. Etiologies et facteurs favorisant le passage en FA d'après les recommandations européennes 2016 (23)	44
Figure 9. Evolution de la fibrillation atriale paroxystique en fibrillation atriale permanente en fonction de conditions concomitantes	46
Figure 10. Score CHADSVASC.....	48
Figure 11. ECG	49
Figure 12. ECG normal.....	50
Figure 13. ECG chez un patient pendant une fibrillation atriale	50
Figure 14. D'après Dewar et al, 2007 (43) : Diagnostic de la Fibrillation Atriale et stratégie de traitement.....	51
Figure 15. Prise en charge de la FA selon les recommandations de l'ESC de 2016 (23).....	53
Figure 16. Prise en charge de la FA selon les recommandations de l'ESC de 2020 (28).....	53
Figure 17. Enquête sur les pratiques des réanimateurs pour la prise en charge d'une FA aiguë.....	62
Figure 18. Pic de survenue de la FAPO	64
Figure 19. Facteurs de risques et pathogénèse de la FAPO d'après Echahidi et al, 2008 (6)	66
Figure 20. Illustration du parcours de 2 patients opérés le même jour d'une même chirurgie (48)	66
Figure 21. Algorithme d'optimisation périopératoire précoce du traitement bêtabloquant chez des patients chroniquement traités, d'après Fornier et al, 2017 (51)	68
Figure 22. Effet d'un bêta-bloquant (Sotalol) introduit en post-opératoire	69
Figure 23. Recommandation de l'ESC de 2020 sur la prévention de la FAPO	69
Figure 24. Mortalité à court terme après un 1 ^{er} épisode de FA	70
Figure 25. Mortalité à 4 an après un 1 ^{er} épisode de FA.....	70
Figure 26. Conséquence après un 1 ^{er} épisode de FAPO	70
Figure 27. Stratégie de prise en charge de la FAPO en fonction de la tolérance hémodynamique	71
Figure 28. Recommandation de l'ESC de 2020 sur la prise en charge de la FAPO	72
Figure 29. Structure du Landiolol (énantiomère S pur).....	79
Figure 30. D'après Honda et al, 2008 (71) Concentration sanguine du Landiolol au cours du temps ..	80
Figure 31. Effets protecteurs du landiolol en prévention sur les accès de passage en FAPO.....	83
Figure 32. Nature de l'évaluation économique, d'après Lévy P. (91).....	86
Figure 33. Arbre de décision.....	95

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des arythmies cardiaques	25
Tableau 2. Classification des arythmies et de leurs mécanismes	29
Tableau 3. Classification de Vaughan Williams des médicaments antiarythmiques	33
Tableau 4. Classification des fibrillations atriales	36
Tableau 5. Facteurs de risque de la fibrillation atriale	39
Tableau 6. Diagnostic de la fibrillation atriale	49
Tableau 7. D'après les recommandations 2020 de l'ESC (28) Médicaments utilisés pour la prise en charge de la fibrillation atriale	55
Tableau 8. Médicaments utilisés pour le contrôle du rythme cardiaque dans la fibrillation atriale.....	61
Tableau 9. Survenue de fibrillation atriale post-opératoire en réanimation d'après Kanji et al, 2008 (49)	64
Tableau 10. Médicaments utilisés pour contrôler la fréquence dans la fibrillation atriale péri-opératoire et post-opératoire.....	73
Tableau 11. Médicaments utilisés pour contrôler le rythme dans la fibrillation atriale post-opératoire	74
Tableau 12. Distribution des récepteurs bêta adrénergiques et l'effet des bêtabloquants.	76
Tableau 13. Comparaison entre les différents bêta-bloquant IV.....	78
Tableau 14. Contre-indications du Landiolol	82
Tableau 15. Différences MCE/MCU et MIB	87

Introduction

Le cœur a toujours eu un caractère mythique.

Il est considéré à la fois comme un symbole et organe vital. De nombreuses expressions sont associées au cœur, et certaines très anciennes. On peut citer « Savoir, apprendre par cœur. » Ou encore : « À cœur vaillant rien d'impossible. »

Symboliquement, il représente l'amour, la passion, l'émotion et le courage. Si, autrefois, il était considéré comme le siège de l'âme, de la mémoire, il est aujourd'hui relégué au rang de simple pompe.

Cependant, d'un point de vue physiologique, le cœur est l'un des organes les plus importants de notre corps. C'est un muscle qui pompe continuellement le sang à travers les vaisseaux sanguins pour fournir de l'oxygène et des nutriments aux cellules du corps. Le cœur est donc crucial pour maintenir la circulation sanguine et le bon fonctionnement de tous les organes et systèmes du corps.

La cardiologie à proprement parler est née au XVIIIe siècle avec la découverte par W. Harvey de la circulation sanguine, mais il faudra attendre la deuxième partie du XXe siècle pour qu'elle ne prenne son essor (1).

Les troubles du rythme cardiaque sont restés longtemps secondaires par rapport aux autres maladies cardiaques telles que les infarctus du myocarde ou les maladies coronariennes. Cette relégation était évidemment liée à l'absence de thérapies réellement efficaces.

De nos jours, les troubles du rythme cardiaque sont traités avec des techniques de pointe, telles que la cardioversion électrique, l'ablation par radiofréquence et la stimulation cardiaque. Les médicaments modernes permettent également de contrôler les symptômes et de prévenir les complications graves.

Au début du XXe siècle, les maladies cardiovasculaires représentaient moins de 10 % de tous les décès dans le monde. Les maladies cardiovasculaires représentent actuellement la première cause de mortalité dans le monde (30 %) et la deuxième en France selon l'Insee (février 2015) (2).

S'il est vrai que la cardiologie est l'une des disciplines médicales ayant le plus progressé, offrant toujours plus de solutions réparatrices ou préventives, la fédération française de cardiologie tire la sonnette d'alarme car on remarque une augmentation des comportements à risque : tabagisme en hausse chez les jeunes et les femmes, mode de vie de plus en plus sédentaire, obésité qui touche une part croissante de la population française.

Toute cardiopathie peut, au cours de son évolution, se compliquer de troubles du rythme supra-ventriculaires ou ventriculaires. Plus rarement, des arythmies cardiaques peuvent survenir sur cœur sain. Rarement asymptomatiques, les troubles du rythme sont le plus souvent révélés par des symptômes à type de palpitations, dyspnée, voire syncopes lorsqu'il s'agit d'arythmies ventriculaires (2).

La fibrillation atriale (FA) est définie par une tachycardie supraventriculaire en lien avec une activité électrique atriale désorganisée à l'origine d'une contraction atriale inefficace.

La fibrillation atriale est le trouble du rythme le plus fréquent. Sa prévalence, de l'ordre de 1 à 2 % dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge. Près de 70 % des patients en fibrillation atriale ont plus de 75 ans et sa prévalence est supérieure à 10 % chez les personnes de plus de 80 ans (17 % au-delà de 85 ans) (3).

La FA représente un problème de santé publique avec 600 000 à 1 million de patients concernés en France, entraînant un coût global de plus de 2,5 milliards d'euros par an dont la moitié liée aux frais d'hospitalisations (4). Elle est associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque, à une augmentation d'environ cinq fois du risque d'AVC et à une double augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues (5).

La fibrillation atriale est la complication la plus commune suivant la chirurgie cardiaque. En effet, la fibrillation atriale post opératoire (FAPO) est la raison la plus fréquente pour une **hospitalisation prolongée après chirurgie**. La fibrillation atriale postopératoire est également associée à un plus grand risque de mortalité et de morbidité et prédispose les patients à un plus grand risque de complications (6).

La majorité des épisodes de fibrillation atriale se sont produits dans les 3 premiers jours après chirurgie, avec un pic le jour postopératoire. La raison pour laquelle les épisodes de fibrillation atriale culminent le jour 2 n'est pas bien comprise, mais peut être liée aux changements qui se produisent au fil du temps après chirurgie (7).

La fibrillation atriale postopératoire peut être temporaire et disparaître d'elle-même, mais elle peut aussi être persistante et nécessiter un traitement.

Un récent avis de pratique de la Society of Cardiovascular Anesthesiologists et de l'European Association of Cardiothoracic Anaesthetists sur la gestion de la FA périopératoire chez les patients subissant une chirurgie cardiaque donne des recommandations de classe I pour l'utilisation de bêta-bloquants oraux pour la prévention de la FAPO et pour le contrôle de la fréquence de la FAPO établie. Cette recommandation est fondée sur plusieurs lignes directrices pour la prise en charge des patients subissant une chirurgie cardiaque, notamment les guidelines de l'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association pour le pontage aortocoronarien, les guidelines de la Société canadienne de cardiologie sur la fibrillation auriculaire, et les guidelines de la Société européenne de cardiologie/Association européenne de chirurgie cardio-thoracique/Association européenne pour les interventions cardiovasculaires percutanées pour la revascularisation du myocarde, ainsi que les multiples études qui ont montré que les bêta-bloquants réduisent l'incidence de la FAPO et de la tachycardie supraventriculaire.

Cependant, il est important de noter que malgré les recommandations de la Society of Cardiovascular Anesthesiologists et de l'European Association of Cardiothoracic Anaesthetists, une grande proportion de praticiens en Amérique du Nord et en Europe ne commencent pas ou ne poursuivent pas systématiquement l'administration de bêta-bloquants chez les patients en chirurgie cardiaque présentant un risque de FAPO. Cela peut être dû à un manque de confiance dans l'efficacité de ces médicaments, une évaluation négative des risques par rapport aux bénéfices, ou à des préoccupations quant à une possible bradycardie. (8).

Nous allons voir dans les différentes parties, l'apport des bêta-bloquants ultra-courts intra-veineux dans la prévention de la FAPO et leur impact pharmacoéconomique.

Dans un premier temps, nous verrons la fibrillation atriale post-opératoire en chirurgie cardiaque (A).

Dans un deuxième temps, nous verrons la pharmacologie et l'utilisation clinique des bêta-bloquants (B).

Enfin, nous verrons la valeur économique des bêta-bloquants intraveineux ultra-courts (C).

A) La FAPO en chirurgie cardiaque

Dans un premier temps, nous allons voir les généralités sur les arythmies (1), une définition et description de la fibrillation atriale (2) et enfin une définition et une description de la fibrillation atriale post-opératoire (3).

1) Généralité sur les arythmies

Dans cette partie, seront décrites la définition (a), les mécanismes (b), le diagnostic (c) et les traitements des arythmies (d).

a) Définition

Le cœur est un organe contractile essentiellement composé de muscle soutenu dans la cavité thoracique par le péricarde. La fonction cardiaque première est de faire circuler le sang à travers le réseau artériel afin d'alimenter l'organisme en dioxygène (O₂) et nutriments.

Il existe au sein du myocarde des éléments cellulaires particuliers, doués de pouvoir d'autonomie et de conduction, qu'on appelle tissu nodal. Il s'étend des oreillettes aux ventricules et, est composé des cellules du **nœud sinusal**, du **nœud Auriculo-Ventriculaire (AV)** et du **réseau de His-Purkinje**.

La contraction du myocarde a pour origine la propagation d'une onde électrique qui excite les cellules musculaires dans un ordre bien établi afin que la contraction soit la plus efficace possible. Le système de conduction électrique comprend : le nœud sinusal, les voies spécialisées internodales, le nœud auriculo-ventriculaire, le faisceau de His, les branches gauche et droite et le réseau de Purkinje qui terminent les deux branches. Le stimulus physiologique à l'origine de l'onde électrique (et donc du battement cardiaque) provient du nœud sinusal. Ce stimulus est fourni rythmiquement à une fréquence comprise entre 60 et 100/minute.

Dans le cœur, on considère qu'on a 2 types de potentiels d'action (PA) :

- Un PA calcique : dans les cellules des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire (PA à réponse lente)
- Un PA à plateau calcique : dans les myocardes ventriculaire, atrial et le réseau de Purkinje (PA à réponse rapide)

Ce potentiel trouve son origine dans les différentes concentrations d'ions de part et d'autre de la membrane. Lors d'une entrée de cations (Na⁺, Ca²⁺), on a une augmentation de potentiel de membrane : dépolarisation. L'entrée d'anions (Cl⁻) ou la sortie de cations (K⁺) diminuent le potentiel de membrane : repolarisation ET/OU hyperpolarisation.

Le potentiel d'action cardiaque chez l'homme comporte cinq phases différentes (de 0 à 4) (9).

Le potentiel d'action cardiaque naît dans le nœud sinusal. L'impulsion cardiaque initiée dans le nœud sinusal est ensuite transmise aux deux oreillettes au moyen des voies internodales qui relient le

nœud sinusal au nœud auriculo-ventriculaire. L'onde se propage ensuite à travers le faisceau de His puis vers les branches gauche et droite jusqu'au réseau de Purkinje. La propagation de l'onde se fait par une succession de dépolarisation des tissus du myocarde. Après le passage de l'onde, la membrane des tissus se repolarise. Cette succession de dépolarisations et de repolarisations des tissus cardiaques est visible sous plusieurs angles sur un électrocardiogramme (ECG) (10).

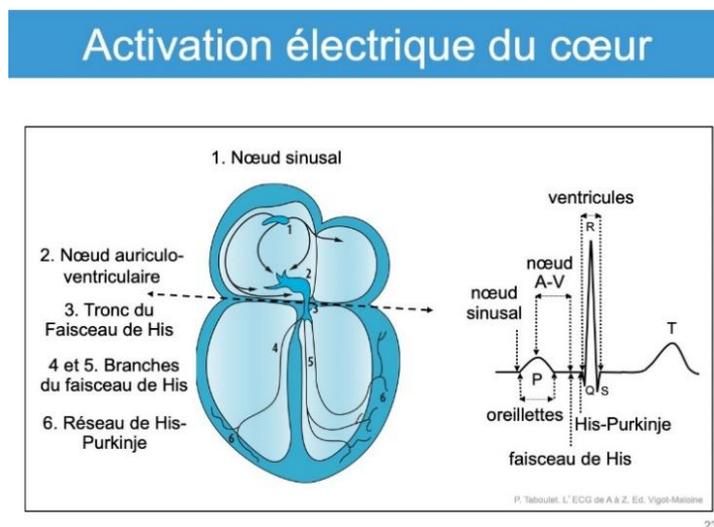


Figure 1. Activation électrique du cœur (11)

L'arythmie cardiaque est un terme général qui se réfère à toute variation du **rythme sinusal** normal du rythme cardiaque, y compris les anomalies de la fréquence cardiaque et la régularité.

Si les composants du système de conduction cardiaque sont endommagés ou dysfonctionnels, des arythmies peuvent se développer. Certaines arythmies sont inoffensives, tandis que d'autres peuvent menacer le pronostic vital.

Les arythmies sont classées en fonction de la fréquence et de la régularité du rythme cardiaque ainsi que de la source de l'impulsion électrique. La fréquence cardiaque de repos normale est d'environ 60 à 100 bpm et provient du nœud sinoatrial.

Une fréquence cardiaque plus lente que 60 bpm est appelé bradycardie. **La bradyarythmie** est un rythme cardiaque anormal avec une fréquence cardiaque basse.

La tachycardie est une fréquence cardiaque rapide, généralement définie comme plus de 100 bpm. **La tachyarythmie** est une perturbation de rythme liée à la fréquence cardiaque rapide (12).

Les arythmies cardiaques peuvent être classées de diverses manières. Selon leur lieu d'origine, elles sont divisées en supraventriculaires (dont celles du nœud sinusal, des oreillettes proprement dites et de la jonction AV) et ventriculaires.

Les arythmies supraventriculaires, y compris **les tachycardies supraventriculaires (TSV)**, dont la plus commune est la fibrillation atriale, qui fait l'objet de cette thèse, proviennent, au moins en partie, du tissu auriculaire au-dessus des ventricules (12).

Le tableau suivant présente les formes les plus fréquentes d'arythmie cardiaque :

	Tachycardies	Bradycardies
<i>Origine auriculaire</i>	Tachycardie sinusale Fibrillation auriculaire Flutter auriculaire Tachycardie supraventriculaire paroxystique Syndrome de Wolf-Parkinson-White	Bradycardie sinusale Bloc sino-atrial Bloc auriculo-ventriculaire Maladie du sinus
<i>Origine ventriculaire</i>	Tachycardie ventriculaire (TV) Fibrillation ventriculaire	Bloc intraventriculaire

Tableau 1. Classification des arythmies cardiaques

Nous détaillerons ici, uniquement la fibrillation auriculaire (=fibrillation atriale).

b) Mécanismes

Les arythmies peuvent résulter de défauts dans la façon dont le signal électrique déclenchant le rythme cardiaque est généré (**génération d'impulsions**) et/ou dans la façon dont le signal se déplace à travers le cœur (**conduction des impulsions**) (13).

Les impulsions électriques sont générées dans le cœur **par les cellules du nœud sino-atrial (SA), ces cellules sont appelées cellules pacemaker**. Elles ont un potentiel membranaire de repos électronégatif instable (-60mV) et qui se positive lentement, jusqu'à un potentiel seuil (-40 mV) où débute le potentiel d'action très électropositif. Cette variation brutale de potentiel crée un micro-courant qui va se transmettre de proche en proche (14). Ces cellules n'ont aucun réel potentiel de repos. Au lieu de rester à un niveau stable jusqu'à ce qu'une stimulation électrique arrive d'une cellule voisine, les cellules de stimulateur cardiaque **se dépolarisent continuellement par elles-mêmes**, déclenchant une « mise à feu » électrique spontanée de la cellule. La capacité spontanée et impulsive de ces cellules à générer des impulsions spontanées est appelée **automaticité** (13).

Les cellules pacemakers sont présentes dans le nœud SA, mais également dans les oreillettes, le nœud AV et le système His-Purkinje. Dans le cœur humain, la vitesse normale de décharge du nœud SA se situe entre 60 et 100 battements par minute (bpm). Les cellules pacemakers cardiaques subsidiaires (nœud AV et système His-Purkinje) se déchargent à des rythmes plus lents. Ils sont généralement latents et réinitialisés par le stimulateur dominant ayant le taux de décharge intrinsèque le plus élevé (c'est-à-dire le nœud SA). Par exemple, le nœud AV se décharge à 40-60 bpm et le système de Purkinje à 20-40 bpm (9).

L'influx électrique naît par la dépolarisation (influx simultané d'ions Na⁺ et Ca²⁺ dans la cellule), représenté par la phase 0 sur le schéma ci-dessous. Puis, on a une fuite de K⁺, conduisant à la repolarisation, représenté par la phase 3 sur le schéma ci-dessous. La phase 4 de la courbe est nommée « pente de dépolarisation diastolique » ou encore « période réfractaire ». Le taux de

dépolarisation de la phase 4 et, par conséquent, les taux d'excitation des cellules pacemaker sont régulés de manière dynamique.

Pendant les phases 1, 2 et la majorité de la phase 3, la cellule ne peut être dépolarisée (= totalement réfractaire) et, pendant la dernière partie de la phase 3, elle n'est excitable (c'est-à-dire qu'elle est capable de se dépolariser) que par d'importants stimuli (= relativement réfractaire).

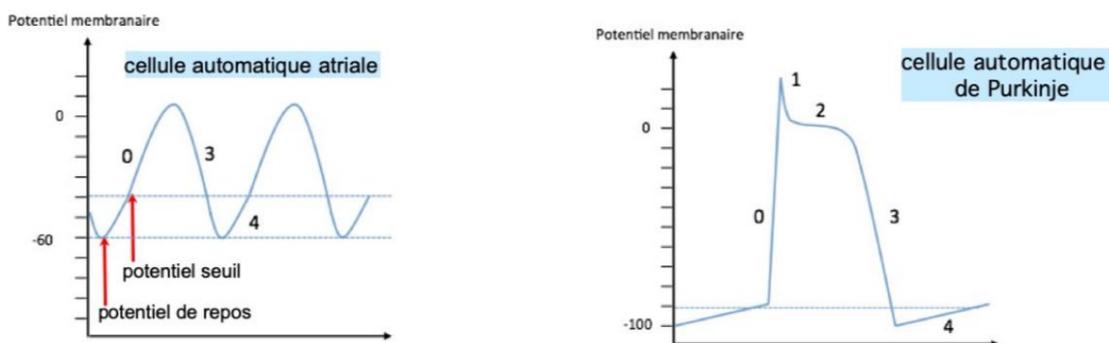


Figure 2. Les potentiels d'action (14)

Parmi les facteurs qui modulent la phase 4, le tonus du système nerveux autonome occupe une place prépondérante.

En effet, bien que le cœur soit doué d'automatisme, **il est toutefois régulé par le système nerveux autonome (SNA) composé du système (ortho-) sympathique (+) et du système parasympathique (-).**

La régulation de l'activité du muscle cardiaque est un équilibre entre le tonus vagal, qui ralentit la fréquence des battements du cœur et le tonus du nerf sympathique qui l'accélère.

L'effet chronotrope négatif de l'activation du système nerveux parasympathique résulte de la libération d'acétylcholine qui se lie aux récepteurs muscariniques et qui activent un courant de potassium dans les cellules nodales et auriculaires. L'augmentation de la conductance K^+ qui en résulte s'oppose à la dépolarisation de la membrane, ralentissant la vitesse de montée de la phase 4 du potentiel d'action.

À l'inverse, l'augmentation du tonus du système nerveux sympathique accroît les concentrations de catécholamines myocardiques, qui activent les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques. L'effet de la stimulation bêta1-adrénergique prédomine dans les cellules pacemaker, augmentant à la fois le courant Ca de type L et de type T, et augmentant ainsi la pente de la phase 4 (15).

NB : Les différences dans l'expression et les propriétés des canaux ioniques entraînent des hétérogénéités dans les formes d'onde du potentiel d'action dans différentes régions cardiaques et différents types de cellules. Les cardiomyocytes contractiles du myocarde expriment majoritairement le canal calcique Cav1.2 tandis que les cellules du nœud sino-atrial en expriment d'autres isoformes : les canaux calciques de type L (LTCC) Cav1.3 et de type T (TTCC) Cav3.1, qui sont impliqués dans la dépolarisation diastolique.

Troubles de génération d'impulsions :

Dans les troubles de génération d'impulsions, on parle d'**automatisme accru**. La génération anormale d'impulsions peut être due à un **automatisme anormal** ou à une **activité déclenchée**, type spécial d'automatisme anormal induit par une décharge rapide des cellules avoisinantes.

Un **automatisme anormal** peut être dû à des changements de l'activité du système nerveux autonome, des facteurs métaboliques ou des facteurs associés à des cardiopathies, y compris une hypokaliémie et une ischémie. Ces conditions peuvent augmenter la dépolarisation spontanée des cellules de stimulation cardiaque (=cellules pacemakers), entraînant leur déclenchement spontané et donc l'augmentation de la fréquence sinusale et une tachycardie sinusale. Les pathologies supprimant la dépolarisation automatique des cellules de stimulation cardiaque dans le nœud sinusal peuvent entraîner une bradycardie sinusale (13).

Par exemple :

- Le nœud sino-atrial se déclenche à un mauvais rythme (augmentation de la pente de la phase 4 et donc accroissement du taux d'excitation des cellules du nœud sino-atrial). Cela conduit à une augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie sinusale). Ce phénomène peut être physiologique, en raison de l'augmentation du tonus sympathique pendant l'exercice, ou pathophysiologique, en raison d'une hypovolémie, d'une ischémie ou de troubles électrolytiques.
- Les cellules pacemaker (autres que celles du nœud sino-atrial) qui sont normalement réprimées par des impulsions générées par le nœud sino-atrial, déclenchent une impulsion inappropriée. Par exemple, lorsque cela se produit dans le nœud AV, cela peut être dû à un infarctus aigu du myocarde, de toxicité digitalique, de chirurgie récente...

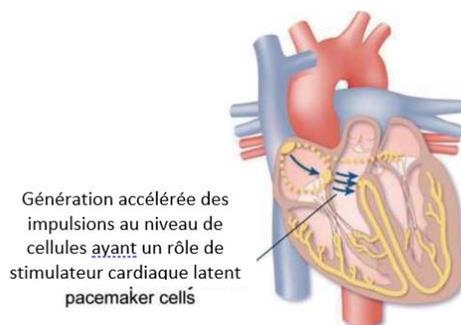


Figure 3. Exemple de troubles de génération d'impulsions

L'**activité déclenchée** peut être provoquée par des **post-dépolarisations** précoces (PDP) survenant à la fin d'un potentiel d'action (pendant la phase 2 ou la phase 3) ou par **des potentiels consécutifs retardés** (PCR) survenant pendant la phase 4. Les post-dépolarisations qui atteignent le potentiel seuil peuvent déclencher un autre potentiel d'action. Les post-dépolarisations seraient provoquées par une augmentation de l'accumulation calcique intracellulaire (13).

Troubles de la conduction des impulsions :

Les altérations de la façon dont le signal électrique se déplace à travers le cœur peuvent également causer des arythmies.

Le type le plus commun de ces désordres de conduction d'impulsion est la **réentrée**, qui est probablement la cause de la plupart des TSV et TV, dont la fibrillation atriale et le flutter auriculaire.

Les impulsions potentielles normales du potentiel d'action commencent dans le nœud sinusal et voyagent à travers le cœur dans **une direction (conduction antérograde)** jusqu'à ce que le cœur entier ait été activé, puis la propagation des impulsions s'arrête. Dans le cœur sain, le signal électrique se déplace assez rapidement de sorte que chaque cellule ne répond qu'une fois par impulsion. Le tissu cardiaque est **transitoirement réfractaire à la re-stimulation** ; c'est-à-dire que les tissus cardiaques sont incapables de répondre à une seconde impulsion arrivant très près de la première. Ceci aide à maintenir une impulsion unique voyageant dans une seule direction par le cœur (13).

La réentrée est un phénomène de réexcitation d'une région du cœur par un influx qui revient à son origine après avoir réalisé une boucle plus ou moins grande.

Le phénomène se produit lorsqu'un influx bloqué transitoirement dans un circuit de conduction en raison d'une légère prolongation de la **période réfractaire** revient par un circuit détourné ou lent et réactive la région redevenue excitable. Le retour de l'influx est responsable d'une dépolarisation prématurée de la région à l'origine d'un **complexe prématuré** ou d'une **arythmie** plus complexe si le phénomène se pérennise. Il se produit dans des régions inexploables par l'ECG ("microréentrée") ou des circuits plus grands ("macroréentrée") (16).

Par exemple, la rentrée peut se produire lorsqu'une zone de tissu endommagé dans le cœur retarde ou bloque une des voies de conduction. Ce bloc permet à l'impulsion de sortir et de ré-entrer à plusieurs reprises au niveau de cette même zone du cœur. L'impulsion vers l'avant peut être retardée assez longtemps pour que le tissu environnant normal se réinitialise, puis soit restimulé par une impulsion se déplaçant dans la direction opposée, ou rétrograde. La réentrée peut provoquer un cycle de conduction anormal auto-perpétué, avec une impulsion se déplaçant à plusieurs reprises vers l'arrière à travers la région bloquée.

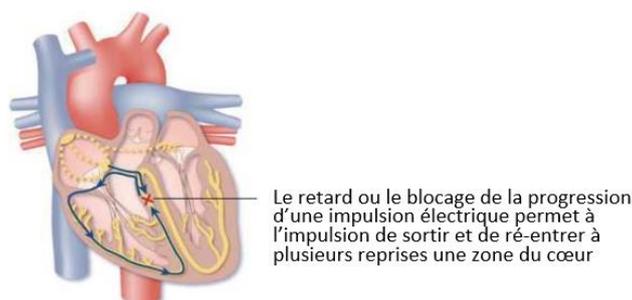


Figure 4. Exemple de troubles de conduction des impulsions

Ces différents troubles peuvent être schématisés par le "triangle de Coumel" avec ses trois éléments : le substrat arythmogène, la modification du milieu et le facteur initiateur.

- Le substrat arythmogène : cicatrice d'infarctus, voie accessoire, ou cause électrophysiologique comme une zone à conduction lente, induisant une ou des réentrées.
- La modification du milieu : neuro-humorale (en particulier une stimulation sympathique, ou une décharge de catécholamines), électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie) ou métabolique (ischémie, acidose).
- Un facteur initiateur qui sert de gâchette : accélération de la fréquence cardiaque ou plus rarement ralentissement, extrasystole unique ou répétitive, postpotentiel.

Il faut bien souligner le caractère complexe de ces mécanismes et qu'une même cause peut avoir des effets multiples (1).

Le tableau ci-dessous récapitule les types d'arythmie et leurs mécanismes.

Trouble	Mécanisme	Types d'arythmie
Troubles de la génération des impulsions		
Automatisme anormal	Suppression ou accélération de la phase 4 du potentiel d'action	Tachycardie sinusale Bradycardie sinusale
Activité déclenchée	PDP	Torsades de pointes Syndromes du QT long acquis et idiopathiques, et arythmies ventriculaires associées
	PDR	Arythmies digitaliques TV de reperfusion
Troubles de la conduction des impulsions		
Bloc unidirectionnel avec réentrée	Réentrée	Fibrillation atriale Flutter auriculaire Autres TSV Tachycardie ventriculaire
Bloc unidirectionnel ou bidirectionnel sans réentrée	Blocage de la conduction des impulsions	Bradyarythmies

Tableau 2. Classification des arythmies et de leurs mécanismes

c) Diagnostic

Certaines arythmies peuvent être fortement symptomatiques et ne pas être associées à des complications, tandis que quelques patients présentant d'autres arythmies n'ont aucun symptôme du tout **mais peuvent toujours être à risque significatif de complications associées à un mauvais pronostic.**

Un diagnostic précis est important pour déterminer le pronostic, orienter le traitement et planifier le suivi du patient. Pour établir un diagnostic, il est essentiel de pouvoir corrélérer de manière fiable les symptômes avec un enregistrement électrocardiographique permettant d'identifier ou d'écarter un éventuel trouble du rythme. Cependant, il n'est pas toujours facile d'établir un diagnostic, étant donné qu'il s'agit généralement de symptômes transitoires et que le patient est asymptomatique au moment de l'évaluation (17).

Dans tous les cas, le processus diagnostique commence par un bilan complet des antécédents médicaux et un examen clinique physique (15).

Antécédents médicaux :

Dans le cadre des antécédents médicaux, le médecin peut poser des questions axées sur le moment et les circonstances dans lesquels les symptômes commencent et s'arrêtent (comme l'exercice, le stress émotionnel, la position physique, l'ingestion d'un aliment ou d'une substance en particulier), quels médicaments le patient prend et quelles autres conditions médicales le patient a, qui pourraient le prédisposer à une arythmie. Le médecin s'enquiert également des antécédents familiaux.

Les réponses du patient aident le médecin à décider quels tests diagnostiques, le cas échéant, prescrire (15).

Examen physique :

Un examen physique pour l'arythmie suspectée inclut généralement une évaluation de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, des bruits du cœur, et d'autres facteurs qui pourraient indiquer un problème structurel sous-jacent dans le cœur du patient (15).

Électrocardiogramme (ECG) :

Le premier test diagnostique que le médecin est le plus susceptible de commander est l'ECG pour capturer une image multidimensionnelle complète de l'activité électrique se produisant dans le cœur du patient. Si une arythmie se produit pendant le test, le résultat sera diagnostiqué.

Cependant, une arythmie peut ne pas se produire pendant l'essai, ainsi l'ECG n'est pas toujours définitif. Il peut, cependant, fournir des indices au sujet des anomalies structurales ou physiologiques qui pourraient avoir causé une arythmie à un autre moment (15).

L'électrocardiographie moderne s'appuie sur l'étude de douze dérivations (ou dérivations standards). Ces dérivations sont obtenues en plaçant des électrodes sur le thorax près du cœur, les précordiales (6 voies de V1 à V6), ou sur les bras et les jambes (dérivations bipolaires D1 à D3 et uni-polaires aVR, aVL et aVF). Ces différentes dérivations permettent d'avoir plusieurs vues de la propagation électrique. Lorsqu'il n'y a aucun dysfonctionnement, ces vues sont redondantes, on se sert alors principalement des voies bipolaires I et II. L'ensemble des vues est cependant nécessaires en cas de dysfonctionnement pour localiser précisément la source du problème (10).

Chez l'homme, les différentes phases de l'ECG sont des ondes caractérisées par une lettre de l'alphabet (à partir de P). L'amplitude et la largeur de chaque onde expriment l'intensité et le temps de contraction du muscle cardiaque. Les intervalles entre chaque onde sont des temps de conduction du signal entre les différents compartiments cardiaques, de la génération du signal du NSA jusqu'à la repolarisation du myocarde.

L'onde P initiale qui apparaît comme un léger pic vers le haut, reflète la dépolarisation des oreillettes au moment où l'impulsion initiale issue du nœud sinusal se propage dans les oreillettes aboutissant ensuite à la contraction des oreillettes.

L'intervalle P-R est la mesure de l'intervalle de temps entre le début de l'onde P et le début de l'onde R. Il représente la conduction auriculo-ventriculaire (début de la dépolarisation des oreillettes jusqu'au début de la dépolarisation ventriculaire). Son allongement peut prédire des phénomènes de fibrillation auriculaire.

L'ensemble Q-R-S (=complexe QRS) correspond à la dépolarisation des ventricules (donc à la contraction ventriculaire). Un changement des paramètres de vitesse et d'amplitude peuvent traduire un problème de conduction au niveau du faisceau de His, de type bloc de branche droit ou gauche.

Le segment ST est la mesure de l'intervalle de temps entre la fin de l'onde S et le début de l'onde T. Il intervient lorsque l'ensemble des cellules ventriculaires sont dépolarisées.

L'onde T correspond à la repolarisation ventriculaire qui correspond au retour à l'état de repos du muscle ventriculaire (la repolarisation des oreillettes est masquée par celle des ventricules). Une onde T trop longue est symptomatique d'un défaut de synchronisation dans la repolarisation. Une forme anormale ou une déviation de l'axe isoélectrique traduit un désordre physiopathologique.

L'intervalle QT est la mesure de l'intervalle de temps entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T. Il reflète la période depuis le début de la dépolarisation ventriculaire jusqu'à la fin de la repolarisation ventriculaire.

L'onde U est inconstante et de faible amplitude. C'est une déflexion qui apparaît après l'onde T. Elle peut représenter la repolarisation du tissu His-Purkinje ou traduire des problèmes physiopathologiques comme une hypokaliémie ou une ischémie myocardique (18) (13).

Holter continu (24/48 heures) :

L'Holter est un dispositif portable proche de l'ECG qui permet d'enregistrer l'activité cardiaque pendant 24/48 heures en continu (bien qu'il existe des appareils avec des capacités d'enregistrement allant jusqu'à 7 jours). C'est actuellement la technique la plus utilisée en pratique clinique.

Une fois l'enregistrement terminé, il est transféré dans un logiciel installé sur un ordinateur, qui permet généralement une première analyse automatique identifiant les complexes QRS et l'intervalle R-R afin de proposer des valeurs telles que la fréquence maximale/minimale, les histogrammes de fréquence ou l'analyse du segment ST. Enfin, le professionnel de santé doit examiner les données pour exclure la présence d'éventuels artefacts et interpréter les résultats de l'ECG en tenant compte du journal des symptômes du patient (17).

Ces dernières années, les systèmes de surveillance électrocardiographique ont incorporé de nombreuses améliorations techniques permettant d'améliorer plusieurs des limitations présentées par le moniteur Holter de 24 h. D'une part, nous avons l'amélioration de la qualité et de la quantité des enregistrements, de sorte qu'à l'heure actuelle, il est possible d'obtenir des tracés ECG à 12 dérivations d'excellente qualité avec une durée de surveillance accrue, que ce soit sous la forme d'un enregistrement continu (qui peut durer jusqu'à un mois), ou sous la forme d'enregistrements intermittents qui peuvent durer jusqu'à 3 ans dans le cas des enregistreurs implantables. D'autre part, divers algorithmes d'enregistrement et d'analyse ont été développés, par exemple, l'analyse automatique des arythmies. Des systèmes de transmission de données à distance ont également été incorporés, avec de multiples conceptions capables de s'adapter aux différents besoins de chaque patient.

Malheureusement, ces nouveaux dispositifs ne sont pas encore universellement intégrés dans la pratique clinique quotidienne, par exemple parce qu'ils ne sont pas inclus ou remboursés dans les systèmes de santé. Il convient également de noter que les nouveaux dispositifs ne sont pas exempts de limitations (tolérance du patient, inconfort avec des électrodes collées à la peau, dispositifs implantables nécessitent une procédure chirurgicale mineure) (17).

L'échocardiogramme :

L'échocardiographie du cœur est un examen devenu très utile en cardiologie car il permet de visualiser le flux de sang dans les cavités du cœur et le comportement des oreillettes, des ventricules et des valves. Dans le cadre des troubles du rythme, cet examen est plutôt pratiqué pour dépister d'éventuels caillots qui auraient pu se former dans le cœur du fait de la mauvaise circulation du sang. Indolore, l'échocardiographie s'effectue en passant une sonde sur le thorax ou, dans certains cas, en passant une sonde très fine dans l'œsophage (19).

L'échographie transthoracique (ETT) combinée au doppler permet d'évaluer la morphologie du cœur et le remodelage éventuel (oreillette large) et les anomalies au niveau des valves. L'échographie transoesopagienne permet de rechercher la présence de caillots. L'ETT ne le permet pas bien.

Autres tests :

Les tests de stress à l'effort peuvent être utiles et doivent être envisagés d'emblée lorsque les patients signalent des palpitations à l'effort. L'imagerie par résonance magnétique, la tomodensitométrie coronaire, les études hormonales spécifiques, etc. doivent être adaptées au patient en fonction de la suspicion clinique et ne seront nécessaires que dans une minorité de cas (17).

d) Traitements

Les modifications apportées au mode de vie (p. ex., réduire la consommation d'alcool et de caféine) et le traitement des affections médicales sous-jacentes qui peuvent précipiter les arythmies sont les premières étapes de leur prise en charge. Quand un patient a une arythmie qui est assez sérieuse pour mériter le traitement au-delà de la modification de mode de vie, les cliniciens peuvent choisir :

- **Pharmacothérapie**
- **Cardioversion**
- **Ablation par cathéter cardiaque**
- **Implantation d'un stimulateur/défibrillateur cardiaque**

Certains patients n'ont besoin que d'une seule de ces options ; d'autres nécessitent une combinaison de deux ou plus. Le traitement dépend de l'arythmie spécifique (12).

Pharmacothérapie :

Le traitement médicamenteux pour les arythmies se compose d'agents antiarythmiques.

Les antiarythmiques regroupent les médicaments capables d'arrêter les arythmies, d'en prévenir les récurrences ou d'en améliorer la tolérance.

Ce sont des médicaments qui modulent les propriétés d'excitabilité (effet bathmotrope), d'automaticité (effet chronotrope) et de conduction (effet dromotrope) du tissu cardiaque en modifiant les courants ioniques transmembranaires.

Ce sont des médicaments de nature très hétérogène, du point de vue chimique, pharmacologique et thérapeutique. Ils sont donc difficiles à classer de ce fait.

La classification de Vaughan Williams des médicaments antiarythmiques est largement utilisée dans le monde entier pour classer les agents anti-arythmiques. Le tableau ci-dessous présente cette classification, qui regroupe les médicaments anti-arythmiques en quatre classes principales en fonction du mécanisme d'action primaire des médicaments (20).

- Les agents de classe I bloquent les canaux sodiques : canaux sodiques rapides responsables de la dépolarisation rapide des potentiels d'action cardiaque à réponse rapide.
- **Les agents de classe II sont des bêta-bloquants.** Leurs récepteurs bêta-adrénergiques de liaison bloquent les catécholamines (c'est-à-dire la norépinéphrine et l'épinéphrine) :
 - ils ralentissent le rythme au nœud sino-atriale,
 - ils ralentissent la vitesse de conduction et augmentent la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire,
 - ils ralentissent le déclenchement spontané des stimulateurs ectopiques et ralentissent la conduction de l'impulsion.
- Les agents de classe III bloquent les canaux potassiques. Ils retardent la repolarisation et augmentent la durée du potentiel d'action et la période réfractaire des fibres cardiaques.
- Les agents de classe IV sont des inhibiteurs calciques. Ces agents bloquent des canaux calciques et suppriment l'activité électrique des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire.
- Les agents de classe V ne rentrent pas clairement dans les catégories I à IV. Ces agents fonctionnent selon des mécanismes inconnus ou d'autres mécanismes (p. ex., digoxine réduit l'activité électrique par le nœud AV et par une stimulation du système para-symphatique).

La classification de Vaughan Williams des médicaments antiarythmiques

Classe	Médicaments	Modifications Potentiel d'action (PA)	Modifications ECG	Canaux			Récepteurs				Effets cliniques					
				Ca ⁺⁺	Na ⁺	K ⁺	α	β	Ach	Ado	Pro Arythmogénicité	Toxicité Extra Cardiaque	FVG	FC		
IA	Quinidine				M	M	L			M		H	M			
	Procaïnamide Disopyramide				M	M				M		M	H	M	↓↓	
IB	Lidocaïne				L							L	M			
	Mexilétine				L							L	M			
IC	Propafénone				H				M			M	L	↓↓↓	↓	
	Flecaïnide				H							H	L	↓↓↓		
II	β-bloquants								H			L	L	↓	↓↓↓	
III	Dronedaronne			L	L	H	M	M	M		L	H	H	↓	↓	↓
	Amiodarone			L	L	H	M	M	M		L	H	H	↓	↓	↓
	Sotalol					H			M		H	L	L			
	Ibutilide					H					H	L	L			
	Dofetilide					H					H	L	L			
IV	Vérapamil			M								L	L	↓↓↓	↓	
	Diltiazem			M								L	L	↓	↓	
Divers (V)	Adénosine Digoxine									indirect	▲	L	L	↑		↓

Puissance relative de l'antagonisme élevée (H) modérée (M) faible (L)

Changement de l'ECG du au blocage des: canaux Ca⁺⁺ (●) Canaux Na⁺ (●) canaux K⁺ (●) on-A u: (●)

Ach= acétylcholine Ado= adénosine FVG= fonction ventriculaire gauche FC = fréquence cardiaque (effet bradycardisant)

15

Tableau 3. Classification de Vaughan Williams des médicaments antiarythmiques

Cardioversion :

En cardioversion, des médicaments antiarythmiques sont utilisés, ou un choc électrique est délivré au cœur pour rétablir rapidement le rythme sinusal. Ce choc peut être délivré à l'extérieur, par un défibrillateur, ou à l'intérieur par un dispositif similaire à un stimulateur cardiaque, appelé défibrillateur cardiovertteur implantable (12).

Ablation par cathéter cardiaque :

L'ablation de l'arythmie par cathéter cardiaque est exécutée en utilisant l'électrothérapie. Un cathéter d'électrode est enfilé jusqu'au site dans le cœur d'où l'arythmie provient, et l'énergie de radiofréquence est appliquée à la région. Cette énergie détruit le tissu identifié comme responsable de l'arythmie (12).

NB : La cryoablation existe aussi comme alternative à la radiofréquence

Implantation d'un stimulateur cardiaque :

Un stimulateur cardiaque artificiel est un dispositif utilisé pour compenser une stimulation électrique inadéquate du cœur en fournissant une source externe de stimulation. Le stimulateur cardiaque se compose d'une batterie au lithium et de fils qui sont cousus dans l'oreillette droite du patient, le ventricule droit, ou les deux, au besoin. Les stimulateurs cardiaques sont employés pour accélérer la fréquence cardiaque dans les patients présentant des bradycardies dangereuses ou pour corriger le bloc cardiaque (12).

Implantation d'un défibrillateur cardiovertteur :

Comme le stimulateur cardiaque, un défibrillateur cardiovertteur implantable est un petit appareil qui est connecté au cœur pour délivrer des signaux électriques au besoin. Cependant, en plus du courant de bas niveau pour corriger la bradycardie, le défibrillateur est capable d'émettre des courants plus forts et peut également choquer le cœur pour corriger des arythmies plus sévères telles que la fibrillation ventriculaire, la tachycardie ventriculaire, et la fibrillation atriale. Ces dispositifs sont employés pour les patients qui ont souffert de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire, dont les antécédents suggèrent qu'ils sont à risque, aussi bien que chez les patients pour lesquels la fibrillation atriale n'est pas bien contrôlée (21).

Chirurgie :

L'ablation cardiaque de cathéter a largement remplacé la chirurgie comme traitement de choix. Le traitement chirurgical avec isolation chirurgicale des foyer arythmogènes était la seule technique d'ablation disponible avant la disponibilité et la validation de l'ablation par cathéter. La technique classique d'ablation chirurgicale de la FA est l'intervention de Cox/Maze III, qui consiste à réaliser plusieurs lignes de section/suture dans les parois des oreillettes afin d'obliger l'impulsion à se diriger du nœud sinusal à nœud auriculo-ventriculaire. Pour les patients qui n'ont pas répondu à la

pharmacothérapie ou à l'ablation du cathéter cardiaque, cependant, la chirurgie peut toujours être une option.

2) Définition et description de la Fibrillation Atriale (FA)

La fibrillation atriale a été décrite pour la première fois par William Harvey en 1628 sous le nom de "fibrillation auriculaire" et était considérée comme une dissociation entre le pouls périphérique et le rythme cardiaque. Elle a ensuite été reconnue comme un pouls irrégulier reflétant une conduction anormale, le premier rapport de cas ayant été publié dans les années 1900 (22).

Au cours des cent dernières années, la fibrillation atriale (FA) est l'arythmie qui a été la plus étudiée parmi tous les autres troubles du rythme cardiaque.

Dans la FA, on a certainement une grosse part de patients qui sont malades sans le savoir et qui vont être soit dépistés lors de la consultation d'anesthésie en péri-opératoire, soit décompensés de façon parfois durable par la chirurgie. **La FA silencieuse (même si non symptomatique) va générer des AVC et du déclin cognitif. Les patients peuvent avoir une perte d'autonomie liée à une FA non diagnostiquée.**

Dans cette partie, seront décrites la définition (a), les facteurs de risque (b), la physiopathologie (c), les manifestations cliniques (d), les conséquences de la fibrillation atriale (e), le diagnostic (f) et les traitements de la FA (g).

a) Définition

Pour rappel, l'**arythmie cardiaque** désigne toute variation par rapport au rythme sinusal normal du rythme cardiaque. Les arythmies peuvent résulter de défauts de **génération** d'impulsion, de **conduction** d'impulsion ou d'une combinaison des deux. Les arythmies sont classées en fonction de la **fréquence** et de la **régularité** du rythme cardiaque ainsi que de la source de l'impulsion électrique.

Les arythmies peuvent être **asymptomatiques** mais peuvent affecter la capacité du cœur à pomper le sang vers le corps, avec des symptômes allant de légers à **mortels**.

Les tachycardies supraventriculaires, y compris la fibrillation atriale, proviennent du tissu atrial au-dessus des ventricules.

La fibrillation atriale (FA) est un type de **tachyarythmie supraventriculaire** couramment observé qui se caractérise par une activation auriculaire non coordonnée entraînant une **réponse ventriculaire irrégulière** (23).

Lors de la fibrillation atriale, les oreillettes tremblent de manière erratique et ne fournissent pas de pompage efficace, ce qui entraîne un remplissage ventriculaire incomplet et une réduction du débit cardiaque. Le frémissement atrial inefficace entraîne également une stagnation du sang dans les oreillettes, en particulier dans l'appendice atriale gauche, ce qui peut entraîner des complications thromboemboliques, telles qu'un accident vasculaire cérébral (AVC).

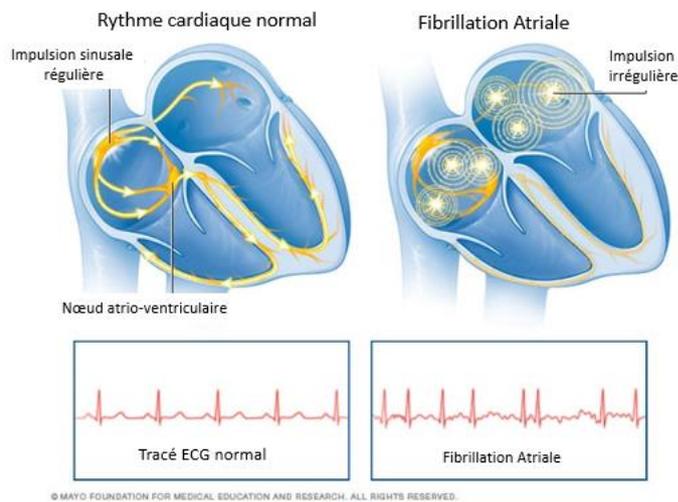


Figure 5. Illustration de la fibrillation atriale

La prévalence de la FA varie de 1 à 2 % dans la population générale à 10-12 % chez les personnes âgées de 80 ans et plus. Il s'agit de l'arythmie la plus fréquente chez l'homme, et son incidence augmente avec l'âge. Selon le Global Burden of Disease, la prévalence de la FA est estimée à 33,5 millions d'individus, puisqu'elle touche 2,5 à 3,5 % de la population dans plusieurs pays.

La prévalence de la fibrillation atriale est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, mais en raison de la plus grande espérance de vie des femmes, le nombre de cas absolu est équivalent chez les hommes et chez les femmes (24).

La FA devrait affecter 14 à 17 millions d'européens en 2030 avec 12 000 à 215 000 nouveaux cas par an. En France, on estime qu'entre 500 000 à 1 million de personnes souffrent de FA (soit 1% de la population générale), avec une prévalence plus importante au sein de la population âgée (25).

Les FA peuvent être classées en fonction de la durée de l'épisode :

1er épisode de FA (FA de novo)	FA non diagnostiquée auparavant, quelle que soit la durée de l'arythmie ou la présence et la sévérité des symptômes.
Paroxystique	Régressant spontanément ou avec intervention dans les 7 jours ou moins, et généralement dans les 24 heures suivants le début de l'épisode. Cette forme de fibrillation atriale est souvent récidivante.
Persistante	FA continue durant plus de 7 jours. Ils nécessitent alors une voire plusieurs cardioversions électriques ou médicamenteuses.
Permanente	Lorsque le retour à un rythme sinusal n'est pas possible, que la cardioversion n'ait pas été tentée ou ait échoué. La fibrillation atriale est devenue chronique.

Tableau 4. Classification des fibrillations atriales

On parle aussi de FA de **longue date**, lorsqu'elle a une durée d'au moins 1 an.

La FA progresse habituellement d'épisodes paroxystiques espacés vers des épisodes plus fréquents, puis vers la FA persistante et la FA permanente.

La FA de novo (new onset), de courte durée retourne en rythme sinusal (conversion naturelle) plus facilement que les FA paroxystiques récidivantes.

Lorsque la fibrillation atriale est présente de façon prolongée, il devient moins probable que la conversion spontanée se produise et la cardioversion devient plus difficile. La fibrillation atriale de longue date qui ne répond pas à la cardioversion est considérée comme permanente. Cependant, la fibrillation atriale « permanente » n'est pas nécessairement permanente dans le sens littéral parce qu'elle peut toujours être éliminée avec succès par ablation chirurgicale ou cathéter (23).

Ce système de classification n'est pas appliqué aux patients présentant la fibrillation atriale secondaire à la **chirurgie cardiaque**, à l'**infarctus aigu de myocarde**, à la **péricardite**, à la **myocardite**, à l'**hyperthyroïdie**, ou à la **maladie pulmonaire aiguë**. Généralement, dans ces situations, la fibrillation atriale se termine par le traitement de la pathologie sous-jacente et peut ne pas se reproduire à moins que la ou les condition(s) pathologique(s) sous-jacente(s) se reproduise(nt) (26).

L'histoire naturelle de la FA débute habituellement par des épisodes paroxystiques, définis par des épisodes de courte durée cédant spontanément dans les 7 jours (habituellement dans les premières 48 heures). Certains patients vont présenter des épisodes de FA paroxystique indéfiniment, mais une grande partie d'entre eux va évoluer vers la forme persistante, définie comme des épisodes de FA durant plus de 7 jours et nécessitant une intervention médicale (cardioversion électrique ou médicamenteuse) pour restaurer le rythme sinusal. Si la stratégie de contrôle du rythme échoue ou n'est pas ou plus souhaitée par le patient et/ou le médecin, la FA est définie comme permanente. L'inexorable progression de la FA paroxystique vers la FA persistante puis permanente reflète le remodelage électrophysiologique et structurel progressif survenant au niveau du tissu atrial, rendant les sources de l'arythmie plus stables, facilitant ainsi son caractère soutenu.

Les mécanismes impliqués dans l'initiation et le maintien de la FA et ceux impliqués dans la transition de la forme paroxystique à la forme persistante sont mal connus.

La **fibrillation atriale (FA)** est associée à des risques :

- de **mortalité accrue** et de **morbidity** périopératoires,
- de **mortalité tardive**,
- d'**événements cardiovasculaires** récurrents chez les patients de chirurgie cardiaque,
- d'**hospitalisation prolongée** après une chirurgie.

Les études sur les aspects histologiques et électrophysiologiques de la maladie ont permis de mieux la comprendre, d'améliorer les possibilités thérapeutiques et, de fait, d'améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, des questions cruciales concernant la formation et la perpétuation de la maladie restent sans réponse.

b) Facteurs de risque

Il est épidémiologiquement prouvé que la FA est corrélée à plusieurs facteurs qui, individuellement ou en combinaison, favorisent le développement initial de l'arythmie et les épisodes qui caractérisent la maladie.

Il ne fait aucun doute que le vieillissement constitue le principal facteur responsable de la pathogenèse de l'arythmie (que ce soit en FA classique ou en FAPO). En outre, l'hypertension artérielle, l'obésité, le diabète et les facteurs génétiques ont également été confirmés par les études de Framingham comme étant des facteurs prédisposants importants de la maladie, tandis que de multiples régimes alimentaires semblent jouer un rôle protecteur en réduisant la survenue de la FA (27).

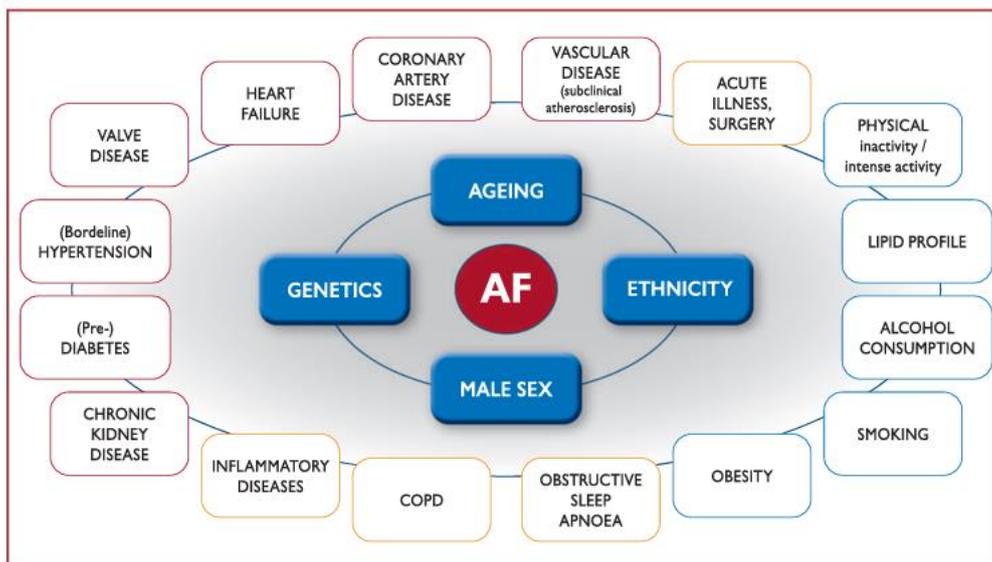


Figure 6. Facteurs de risque pour l'incidence de la fibrillation atriale (28)

Un certain nombre de pathologies est associé à un risque accru de développer une fibrillation atriale. Certains des facteurs les plus fréquents indépendamment associés à la fibrillation atriale sont l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), les cardiopathies valvulaires, l'accident vasculaire cérébral, l'hypertrophie de l'oreillette gauche, un fonctionnement anormal de la valvule sigmoïde aortique ou de la valvule mitrale, une hypertension systémique traitée, un âge avancé, l'obésité et l'apnée obstructive du sommeil (12). Les patients subissant une intervention chirurgicale, plus particulièrement thoracique et cardiaque, sont exposés **au risque de fibrillation atriale post-opératoire**, qui sera abordée en détail dans une section ultérieure.

Le tableau ci-dessous regroupe les étiologies et les facteurs de risque de la fibrillation atriale (26) :

Type de facteur de risque ou étiologie	Pathologie
Augmentation de la pression auriculaire	Maladie de la valvule mitrale ou tricuspide Maladie myocardique Anomalies de la valvule sigmoïde Hypertension pulmonaire ou systémique Tumeurs intracardiaques ou thrombi
Ischémie auriculaire	Athéromatose coronaire
Maladie auriculaire inflammatoire ou infiltrante	Péricardite Amylose Myocardite Fibrose des oreillettes induite par l'âge

Substances	Alcool Caféine
Troubles endocriniens	Hyperthyroïdie Phéochromocytome
Changements du tonus autonome	Augmentation de l'activité parasympathique Augmentation de l'activité sympathique
Post-opératoire	Chirurgie cardiaque, pulmonaire ou œsophagienne
Causes neurogènes	Hémorragie sous-arachnoïdienne AVC majeur, non hémorragique
Autre	Maladie cardiaque congénitale Fibrillation atriale familiale Idiopathique (fibrillation atriale isolée) Obésité Apnée obstructive du sommeil

Tableau 5. Facteurs de risque de la fibrillation atriale

c) Physiopathologie

La physiopathologie de la fibrillation atriale est multifactorielle, et une meilleure compréhension du mécanisme a été acquise au cours de la dernière décennie. Cependant les mécanismes restent complexes et variables d'une personne à l'autre.

La dépolarisation auriculaire normale entraîne des contractions synchrones de chaque oreillette éjectant le sang dans les ventricules, qui le propulsent à leur tour dans la circulation générale (ventricule gauche) ou pulmonaire (ventricule droit). Cela se fait au rythme régulier de 60 à 100 battements par minute (au repos).

Dans la fibrillation atriale, plutôt que d'avoir une dépolarisation normale et des contractions synchrones, **les oreillettes se contractent de manière anarchique et ne pompent pas le sang efficacement, entraînant un remplissage ventriculaire incomplet et une réduction du débit cardiaque.**

La fibrillation atriale se caractérise par des dépolarisations désorganisées, rapides et irrégulières survenant entre 350 et 600 fois par minute. La fréquence ventriculaire est généralement beaucoup plus lente, habituellement entre 100 et 160 ppm (pulsations par minute), mais elle peut être supérieure à 200 ppm ou inférieure à 100 ppm. Cette variation de la réponse ventriculaire dépend des propriétés de conduction du nœud AV. Dans la plupart des cas, le nœud AV limite la conduction pendant la fibrillation atriale car le nœud AV est normalement incapable de conduire plus de 200 à 230 impulsions par minute (12).

NB : Dans de rares maladies, telles que le syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), la fréquence ventriculaire peut être supérieure à 300 ppm en cas de fibrillation atriale, et cela peut entraîner une fibrillation ventriculaire et le décès. Cela survient en raison de la présence d'un court-circuit ou voie accessoire, qui conduit l'activité électrique autour du nœud AV et évite ainsi ses effets limitatifs sur le nombre d'impulsions pouvant être transmis aux ventricules.

Les fibrillations atriales peuvent survenir par épisodes entres lesquels le rythme du cœur est régulier. En principe, la durée d'un épisode de FA est supérieure à 30 secondes.

Les conséquences physiopathologiques de la fibrillation atriale sont (29):

- **perte de la fonction de transport de l'oreillette ;**
- **perte de la fonction chronotrope (accélération à l'effort) du nœud sinusal ;**
- **risque d'insuffisance cardiaque (par la tachycardie prolongée) ;**
- **risque thromboembolique par stase atriale gauche et embolie artérielle (dans la circulation systémique, pas dans la circulation pulmonaire).**

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer le développement de la fibrillation atriale. Elle semble être due à la coexistence de foyers ectopiques rapides (au niveau des veines pulmonaires) et d'un tissu atrial anormal capable de maintenir l'arythmie (multiple walvelets). Le remodelage atrial, les variations du système nerveux autonome et l'inflammation semblent également contribuer à l'initiation et au maintien de l'arythmie. L'hypertrophie des fibres auriculaires avec une micro-fibrose a été décrite comme la principale anomalie histologique.

Des modifications physiopathologiques sont liées à la FA. On peut distinguer celles qui engendrent la FA (maladie cardiaque structurelle) et celles qui sont la conséquence de la FA (remodelage électrique). **La FA engendre la FA, c'est un phénomène qui s'autoalimente.**

La physiopathologie de la fibrillation atriale reste complexe mais rejoint les principes de l'arythmogénèse, à savoir une initiation par l'association concomitante de trois facteurs (Triangle de Coumel) :

- **Un trigger : les foyers de décharge ectopiques**
 - le plus souvent une extrasystole particulièrement précoce (provenant en particulier des veines pulmonaires) ;
- **Un substrat : les phénomènes de micro-rentrée**
 - remodelage fibreux atrial secondaire à une surcharge en pression et/ou en volume de l'oreillette gauche, lit de mécanismes de « réentrées » électriques ;
- **Une innervation : le système nerveux autonome**
 - une ambiance autonome favorisante (certaines FA sont dites vagales, c'est-à-dire démarrant le plus souvent en périodes vagales, d'autres plus adrénériques) (30).

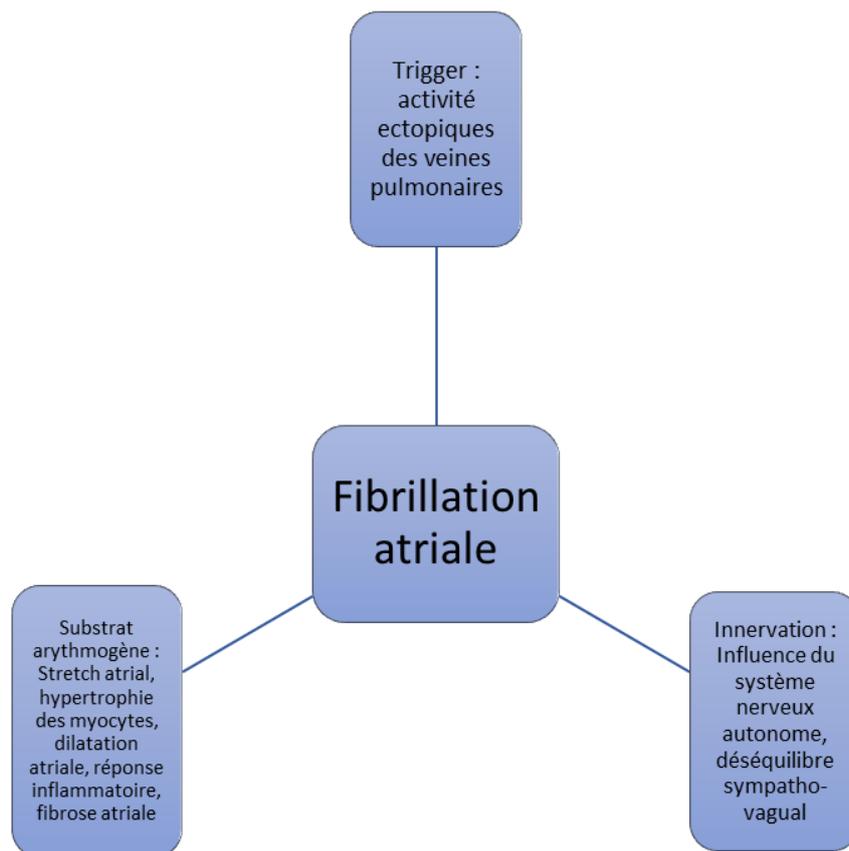


Figure 7. Physiopathologie de la fibrillation atriale

Le trigger :

Les mécanismes cellulaires de l'activité focale pourraient impliquer à la fois l'automaticité locale et les circuits de réentrée. La zone focale à l'origine de la FA est appelée « site ectopique ». Il a généralement subi des modifications tissulaires. Ces foyers arythmogènes apparaissent préférentiellement au niveau des veines pulmonaires.

Les foyers ectopiques atriaux sont la conséquence d'anomalies des flux calciques intra cellulaires.

C'est en 1998 qu'a été démontré pour la première fois le rôle majeur des veines pulmonaires et de l'oreillette gauche dans la genèse de la fibrillation atriale.

Bien que le mécanisme électrophysiologique exact n'ait pas été parfaitement précisé : activité déclenchée, ré-entrée ou automaticité anormale, il existe des arguments montrant que les veines pulmonaires sont capables d'hyperautomaticité.

Les cellules responsables seraient des résidus de tissu myocardique embryonnaire, elles sont décrites comme des manchons de tissu musculaire pénétrant dans les veines pulmonaires (expliquant la possible arythmogénicité de cette zone) avec une architecture chaotique. Il a également été démontré dans deux études que ces cellules avec des caractéristiques de fibres plus grandes chez les patients avec antécédents de FA par rapport au groupe sans arythmie (31,32). Les électrogrammes enregistrés dans les veines pulmonaires présentent des potentiels d'action doubles et souvent fractionnés.

Les doubles potentiels d'action reflètent l'activation auriculaire à distance ainsi que l'activation des manchons auriculaires à l'intérieur des veines pulmonaires.

Le fractionnement des électrogrammes peut être attribué aux caractéristiques anisotropes du myocarde auriculaire dans les veines pulmonaires. Cette structure anisotrope, associée à l'observation que la période réfractaire est plus courte à l'extrémité distale des veines pulmonaires qu'à l'extrémité proximale, peut expliquer la survenue fréquente d'un bloc de conduction dans les veines pulmonaires. Les caractéristiques anisotropes des veines pulmonaires peuvent renforcer la capacité d'un foyer à activer les veines pulmonaires et l'oreillette et à provoquer une fibrillation auriculaire (33).

Des activités focales similaires aux veines pulmonaires ont été décrites dans d'autres structures cardiaques : le sinus coronaire, la veine cave supérieure et le ligament de Marshal (30).

Le substrat arythmogène :

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont montré que quel que soit la cause initiale et les déclencheurs, la fibrillation atriale cause des altérations des propriétés électriques atriales (remodelage électrique). Ces altérations mènent à des changements de la durée du potentiel d'action, des périodes réfractaires effectives et de la vitesse de la conduction, ce qui facilite l'apparition de multiples ondes de réentrée.

La période réfractaire dépend de la durée du potentiel d'action, qui est lui-même gouverné par les propriétés intrinsèques des courants ioniques du tissu atrial. Les propriétés de conduction sont déterminées principalement par les canaux sodiques et les connexines. Les réductions du courant entrant et les augmentations des courants sortants réduisent la période réfractaire et permettent ainsi de promouvoir la fibrillation atriale. L'augmentation de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ promeut l'activité ectopique liée à des post-dépolarisations, qui peut également jouer un rôle dans la maintenance de la fibrillation atriale. **L'activation des canaux mécano-sensibles par le stretch peut faciliter à la fois l'activité ectopique et le phénomène de réentrée.**

Plusieurs mécanismes ont été envisagés pour jouer un rôle dans le développement de la FA, par le biais du remodelage électrique et structurel du tissu auriculaire.

Parmi eux, la fibrose a fait l'objet d'études approfondies qui ont confirmé son rôle significatif dans ce processus.

La fibrose désigne le dépôt accru de protéines de la matrice extracellulaire dans le tissu interstitiel du myocarde, dû à la prolifération excessive de fibroblastes en réponse à des conditions pathologiques. Les fibroblastes sont responsables du soutien structurel et du maintien de l'homogénéité du tissu cardiaque. Au cours du processus fibrotique, les fibroblastes se différencient en myofibroblastes, cellules qui ont été étudiées pour leur effet sur la réduction de la vitesse de conduction dans le myocarde, favorisant un substrat arythmogène.

Parmi les signaux biochimiques qui ont été identifiés pour induire la différenciation des fibroblastes, le TGF- β joue un rôle prépondérant et agit comme médiateur de la transcription des gènes des myofibroblastes.

En outre, l'angiotensine II et l'endothéline 1 qui se lient aux récepteurs couplés aux protéines G présentés par les fibroblastes cardiaques, ont été reconnus comme des médiateurs de la fibrose par l'activation d'une cascade de signalisation qui favorise la transcription des gènes de la fibrose.

Outre les fibroblastes, il a été démontré que de nombreuses cellules inflammatoires sont impliquées dans le processus pro-fibrotique :

- Les macrophages : lors d'une lésion cardiaque, de nombreux monocytes sanguins infiltrent le myocarde et se différencient en macrophages. Ils produisent de multiples facteurs de croissance pro-fibrotiques (IL-10, TGF-bêta, IGF-1 et PDGF), des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-alpha, ROS) et des protéases qui contribuent au remodelage de la matrice.
- Lymphocytes : après une lésion myocardique, les cellules T peuplent le tissu cardiaque en réponse à la signalisation des cytokines. Au cours de la période de lésion chronique, les cellules Th2 prennent le pas sur les cellules Th1 en tant que principal phénotype de cellules CD4+ dans le tissu myocardique. Les cellules Th2 présentent une activité pro-fibrotique significative. Elles le font principalement en sécrétant de l'IL4 et de l'IL13, des molécules qui stimulent la sécrétion de collagène, soit en activant la TGF-bêta, soit en recrutant des monocytes sur le site de la lésion.
- Les mastocytes : dans des conditions d'ischémie cardiaque et de surcharge de pression, les mastocytes se multiplient et dégranulent des médiateurs inflammatoires et fibrotiques préformés (par exemple, TGF-bêta-1, TNF, IL-1).

L'augmentation de la population de fibroblastes/myofibroblastes présents dans le tissu fibrotique et le dépôt accru de matrice extra-cellulaire perturbent la continuité des faisceaux myocardiques, interférant avec la formation des jonctions gap entre les cardiomyocytes. Cette évolution conduit à des anomalies de conduction, ralentissant la vitesse de conduction et formant finalement des blocs de conduction unidirectionnels. De plus, les myofibroblastes forment des canaux de communication avec les cardiomyocytes, altérant leurs propriétés électrophysiologiques, donnant lieu à des foyers focaux et à des phénomènes de ré-entrée (27).

La forte activité liée à la fibrillation atriale peut mener à une surcharge calcique du myocyte et dans certains cas peut mener à l'initiation de la perte de myocytes atriaux par apoptose.

Cette perte de myocytes est typiquement accompagnée par un remplacement par du tissu fibreux.

L'apoptose liée à la fibrillation atriale induit une faible réponse inflammatoire, incluant la cicatrisation et la réparation tissulaire qui peuvent mener à un remodelage structural et électrique atrial. Ainsi, une partie de ce remodelage cellulaire est irréversible (34).

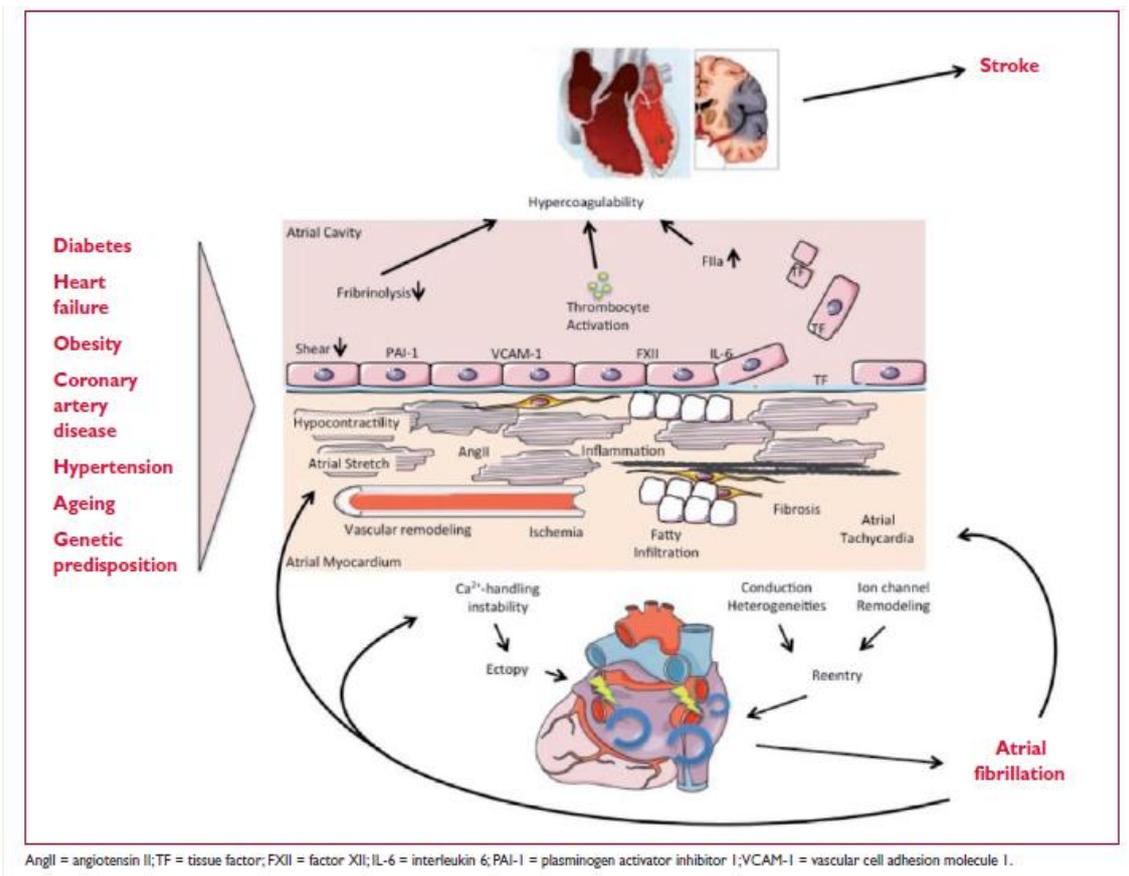


Figure 8. Etiologies et facteurs favorisant le passage en FA d'après les recommandations européennes 2016 (23)

L'innervation :

Les oreillettes sont innervées par les nerfs parasympathiques et sympathiques alors que les ventricules sont principalement innervés par les nerfs sympathiques.

Les canaux ioniques transmembranaires à l'origine des courants ioniques responsables du potentiel d'action cardiaque constituent les premiers effecteurs des effets électrophysiologiques du système nerveux autonome. Des récepteurs sensibles aux influx du système nerveux autonome modifient le rythme cardiaque normal et le rythme cardiaque pathologique en interférant avec le fonctionnement des pompes et des canaux.

Au cours de la fibrillation atriale, la pression de remplissage cardiaque augmente pendant que la pression sanguine artérielle diminue : **on a une augmentation de l'activité sympathique pour assurer la stabilité hémodynamique adéquate.** Aussi bien le tonus sympathique que le tonus vagal peuvent être arythmogènes à l'étage auriculaire, mais ce sont probablement plus les variations dynamiques du système vago-sympathique que le niveau absolu de stimulation de l'un ou l'autre des deux bras du système qui conduisent à la survenue d'une fibrillation atriale. Les FA peuvent être vagales ou adrénérergiques (35,36).

Les fibrillations atriales vagales sont en général des fibrillations auriculaires paroxystique sur cœur sain, dans un contexte de bradycardie progressive, avec des accès qui débutent la nuit, après un repas ou après une consommation d'alcool.

Les fibrillations atriales adrénérergiques surviennent en période d'effort, de stress ou d'émotions, et fréquemment chez des patients présentant une cardiopathie sous-jacente.

Si ces deux types de fibrillation auriculaire sont aujourd'hui reconnus, il n'est pas toujours aisé, chez un malade donné, d'identifier avec certitude des facteurs vagues (ou au contraire adrénériques) tant les interactions du système nerveux autonome sont complexes au cours du nyctémère. De plus, les deux modes de présentation peuvent coexister chez le même patient, rendant l'anamnèse trompeuse (36).

Si le système nerveux autonome est clairement impliqué dans les arythmies auriculaires, il n'est probablement qu'un facteur de modulation, la survenue d'une arythmie auriculaire impliquant par ailleurs la présence d'un facteur déclenchant (l'extrasystolie, le foyer auriculaire) et la présence d'un substrat adéquat pour le maintien de l'arythmie (36).

NB : Ces dernières années, l'aspect génétique a été intégré comme un facteur de risque de fibrillation atriale. Selon les études, 30 à 40% des fibrillations atriales isolées sont des fibrillations atriales familiales.

L'investigation de familles avec des syndromes arythmiques a permis d'identifier des mutations et des polymorphismes au niveau de gènes impliqués dans la variabilité électrophysiologique cardiaque, dans la réponse aux stress exogènes et dans le contrôle de l'excitabilité cardiaque (37,38).

d) Manifestations cliniques

On estime que 25% des patients atteints de fibrillation atriale sont asymptomatiques. Chez ces patients, la fibrillation atriale est seulement découverte à l'occasion d'un examen de routine ou lors d'exploration quand le patient consulte pour une autre pathologie.

Pour les 75% restants, les symptômes de la fibrillation atriale varient et dépendent de l'état cardiaque sous-jacent du patient ainsi que de la rapidité et de l'irrégularité de la fréquence ventriculaire.

Beaucoup de patients présentent une fibrillation atriale associée à des palpitations, une douleur de poitrine, et/ou les symptômes d'insuffisance cardiaque tel que la fatigue, des étourdissements et un essoufflement ou une dyspnée. Ces symptômes surviennent particulièrement chez les patients présentant une fréquence ventriculaire rapide (par exemple, 140 à 160 bpm).

Le signe caractéristique de la fibrillation atriale à l'examen clinique est une fréquence irrégulière (pouls irrégulier). Les contractions ventriculaires rapides entraînent une diminution du volume d'éjection systolique. Il en résulte un « déficit pulsé » dans lequel le pouls mesuré au poignet n'est pas aussi rapide que la fréquence ventriculaire au niveau du cœur. D'autres signes de fibrillation atriale incluent les pulsations veineuses jugulaires irrégulières et l'intensité variable sur le premier bruit de cœur (15).

Ainsi, la FA peut notamment donner lieu à :

- Anxiété
- Pouls irrégulier ou accéléré
- Palpitation cardiaques (cognement dans la poitrine)
- Inconfort, douleur
- Etourdissement
- Sueur
- Nausée

- Dyspnée
- Fatigue, sensation de faiblesse générale

e) Conséquences de la fibrillation atriale

La fibrillation atriale peut évoluer d'une forme paroxystique vers une forme persistante ou permanente. Environ 8% des patients présentant une fibrillation atriale paroxystique évoluent vers une forme persistante (39).

Ce ratio augmente en présence d'une oreillette gauche (OG) dilatée, d'infarctus du myocarde ou de pathologie valvulaire.

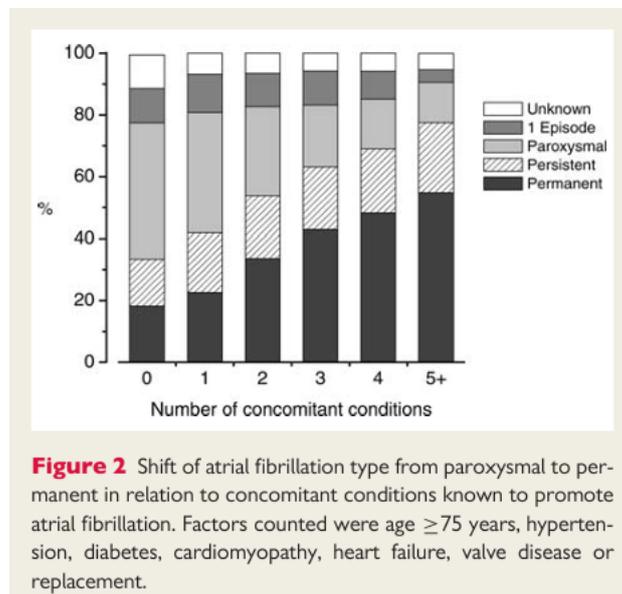


Figure 9. Evolution de la fibrillation atriale paroxystique en fibrillation atriale permanente en fonction de conditions concomitantes

La fibrillation atriale peut entraîner de graves conséquences hémodynamiques dues à une diminution du débit cardiaque ou une thromboembolie. Le risque de ces complications dépend d'un certain nombre de facteurs, y compris la fréquence ventriculaire, les pathologies concomitantes telles que l'hypertension, et l'insuffisance cardiaque, et l'âge du patient.

Le taux de mortalité des patients présentant la fibrillation atriale est environ deux fois celui des patients avec un rythme sinusal normal.

Réduction du débit cardiaque :

Lorsque les oreillettes fibrillent au lieu de se contracter comme elles le devraient, elles ne peuvent pas envoyer une quantité de sang suffisante dans les ventricules. Ce remplissage ventriculaire faible peut réduire le volume systolique ventriculaire jusqu'à 20 %. La réduction du débit cardiaque est plus grave chez les patients âgés et chez ceux qui présentent une insuffisance cardiaque sous-jacente. Le débit cardiaque baisse également avec une fréquence ventriculaire plus rapide. La diminution du

débit cardiaque expose les patients à un risque accru d'hypotension, d'insuffisance cardiaque congestive, d'ischémie myocardique et d'infarctus (40).

Thromboembolie et accident vasculaire cérébral (AVC) :

La perte de contractilité auriculaire associée à une réponse ventriculaire rapide entraîne une vidange inadéquate des oreillettes. Outre la réduction du débit cardiaque, cela entraîne une stagnation du sang dans les oreillettes. L'accumulation de sang dans les oreillettes augmente le risque de formation de thrombi auriculaires et d'embolie, passage d'un caillot formé dans l'oreillette en dehors du cœur. Si un thrombus quitte l'oreillette gauche et se déplace jusque dans l'aorte et au cerveau, il peut entraîner un AVC. Si, à la place, il se déplace vers un bras ou une jambe, il peut bloquer la circulation sanguine et entraîner d'autres complications (par ex., ischémie aiguë ou gangrène). La FA est une cause majeure d'AVC, les embolies cardiogènes étant responsables de 20 à 25 % de tous les AVC.

Le risque d'AVC chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire est cinq à sept fois supérieur à celui des personnes ne présentant pas de fibrillation atriale. Les patients ayant une fibrillation atriale chronique liée à une valvulopathie mitrale d'origine rhumatismale (forme la plus fréquente de fibrillation atriale valvulaire) ont plus de risque de voir apparaître un caillot et une embolie. Les individus atteints de fibrillation atriale idiopathique ou exclue âgés de moins de 60 ans avec un échocardiogramme normal et sans autre facteur de risque, ont un risque d'AVC faible d'environ 1 % par an (41).

Les facteurs de risque d'AVC chez les patients atteints de fibrillation atriale comprennent :

- Antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie
- Âge supérieur à 75 ans
- Sténose de la valvule mitrale
- Hypertension artérielle
- Diabète sucré
- ICC
- Fraction d'éjection du VG ≤ 35 %
- Prothèse valvulaire cardiaque.

Une anticoagulation (préférentiellement par nouveaux anticoagulants oraux) est donc recommandée en cas de risque significatif (CHADSVASC ≥ 2 chez l'homme et ≥ 3 chez la femme), mais peut être initiée lorsque le CHADSVASC ≥ 1 chez l'homme et ≥ 2 chez la femme, en l'absence de risque hémorragique majeur.

Fibrillation atriale

Score CHA₂DS₂VASC



Score CHA ₂ DS ₂ VASC	points
C Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
H Hypertension artérielle	1
A₂ Age ≥ 75 ans	2
D Diabète	1
S₂ AVC/AIT/événement embolique	2
V Pathologie vasculaire (coronaropathie, infarctus, artériopathie périphérique ou plaque aortique)	1
A Age 65-74 ans	1
Sc Sex category (féminin)	1

Lip GY et al. Chest 2010

Figure 10. Score CHADSVASC

f) Diagnostic

Les nouvelles recommandations ont largement insisté sur l'importance du dépistage car la FA méconnue - et a fortiori asymptomatique - est à risque de complications thromboemboliques et de mortalité beaucoup plus élevé. Il est donc recommandé (28) :

- Un dépistage opportuniste chez les patients de plus de 65 ans par la prise du pouls ou la réalisation d'un ECG une piste en pouvant utiliser les objets connectés. Il est également recommandé chez les patients porteurs de pacemaker de bien vérifier l'absence de FA sur les mémoires holter.
- Un ECG systématique chez les patients qui ont plus de 75 ans ou qui sont à risque d'accident vasculaire cérébral.
- Il est bien souligné de bien informer les patients sur la signification et les implications du traitement si l'on détecte une FA.

On fait un diagnostic de fibrillation atriale principalement grâce aux caractéristiques mises en évidence par l'**électrocardiographie**, abordée en détail aux pages suivantes. Le tableau ci-dessous présente les examens diagnostiques de la fibrillation atriale permettant de déterminer les causes possibles et les conséquences hémodynamiques de l'arythmie.

Procédure diagnostique	Examens/utilisations spécifiques
Antécédents et examen physique	<p>Déterminent l'apparition, la fréquence, la durée et les facteurs déclenchants</p> <p>Déterminent les pathologies sous-jacentes.</p> <p>Évaluent les symptômes.</p> <p>Déterminent les signes cliniques caractéristiques</p>

Électrocardiographie	Identifie les ondes de fibrillation atriale, l'absence d'ondes P. Évalue la fréquence et le rythme ventriculaires Détece d'autres anomalies cardiaques
Radiographie pulmonaire	Détece les pathologies pulmonaires. Évalue le système vasculaire pulmonaire
Échocardiographie	Détece/évalue : Les cardiopathies valvulaires La taille des oreillettes gauche et droite La fonction et la taille du VG La fonction et la taille du VD L'hypertension pulmonaire Les thrombus dans l'oreillette gauche Les maladies péricardiques
Analyses de sang	Fonction thyroïdienne Fonction rénale Fonction hépatique
Autres examens	Test de marche de 6 minutes Épreuve d'effort Enregistrement Holter ou d'événements Échocardiographie transœsophagienne Études électrophysiologiques

Tableau 6. Diagnostic de la fibrillation atriale

Électrocardiographie :

L'électrocardiogramme (ECG) est le principal outil utilisé pour diagnostiquer et différencier les arythmies. Il enregistre les courants électriques de la dépolarisation et de la repolarisation cardiaques sous forme d'ondes spécifiques. La figure ci-dessous montre ces ondes, qui comprennent l'onde P, le complexe QRS, le segment ST, l'onde T et l'onde U (42).

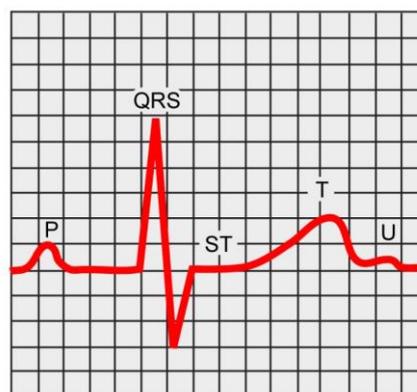


Figure 11. ECG

Électrocardiogramme normal

L'onde P représente la dépolarisation auriculaire, c'est-à-dire la propagation d'un stimulus électrique dans les oreillettes entraînant la contraction auriculaire. Lorsqu'un patient a un rythme sinusal normal, chaque battement cardiaque commence par une dépolarisation auriculaire, et un électrocardiogramme normal montre clairement une onde P précédant chaque complexe QRS. La figure ci-dessous montre un ECG normal.

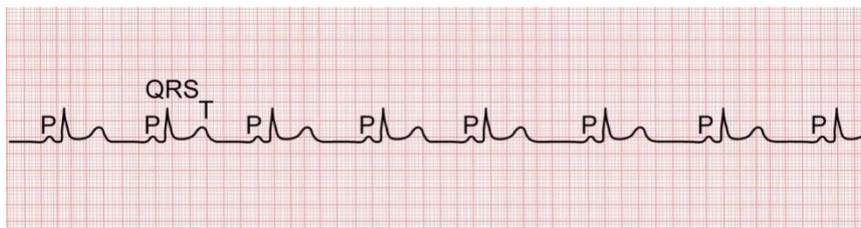


Figure 12. ECG normal

Le complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire au fur et à mesure que le stimulus se déplace dans les ventricules, entraînant une contraction ventriculaire. Le segment ST et l'onde T représentent la repolarisation ventriculaire, c'est-à-dire le retour du muscle ventriculaire à l'état de repos. L'onde U représente la dernière phase de la repolarisation ventriculaire. Cette succession d'ondes se répète lors de chaque dépolarisation et repolarisation du tissu cardiaque, suivies par la contraction et la relaxation, respectivement. L'activité électrique produit les signaux qui composent le tracé de l'ECG.

En principe, les ondes de repolarisation auriculaire n'apparaissent pas sur l'ECG en raison de leur faible amplitude et du fait qu'elles surviennent simultanément avec la dépolarisation ventriculaire et sont ainsi masquées par le complexe QRS qui a une amplitude plus élevée (42).

Électrocardiogramme pendant la fibrillation atriale :

Un ECG obtenu pendant un épisode de fibrillation atriale peut être utilisé pour identifier des tracés typiques d'une fibrillation atriale. Celle-ci se caractérise par **un rythme ventriculaire extrêmement irrégulier**. Les ondes de fibrillation atriale caractéristiques, ou ondes F, sont de petites ondes irrégulières d'amplitude et de morphologie variables. Comme indiqué dans la figure ci-dessous, elles prennent la place des ondes P observées avant chaque complexe QRS sur un tracé sinusal normal. La fréquence des ondes F est comprise entre 350 et 600 ppm. Chez certains patients, les petites ondes F, rapides et fines, peuvent être détectées uniquement à l'aide d'un dispositif spécial de fils électriques pour cet examen ; sans ceux-ci, une ligne plate ou variant seulement légèrement est observée entre les complexes QRS irréguliers. En cas de fréquence ventriculaire très rapide, il est également possible que les ondes F ne soient pas visibles, mais une fréquence ventriculaire très irrégulière en l'absence d'ondes P distinctes suggère une fibrillation atriale (42).

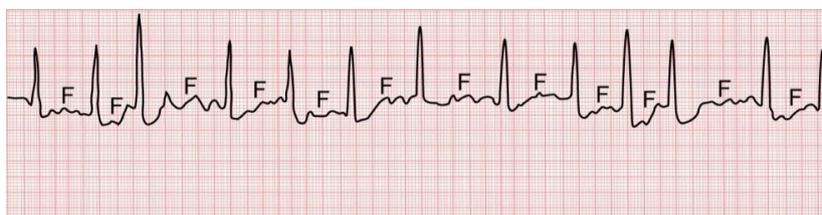


Figure 13. ECG chez un patient pendant une fibrillation atriale

g) Traitement

La cardioversion externe et interne, les traitements médicamenteux et de nombreux types de procédures d'ablation par cathéter sont actuellement utilisés pour contrôler la fibrillation atriale.

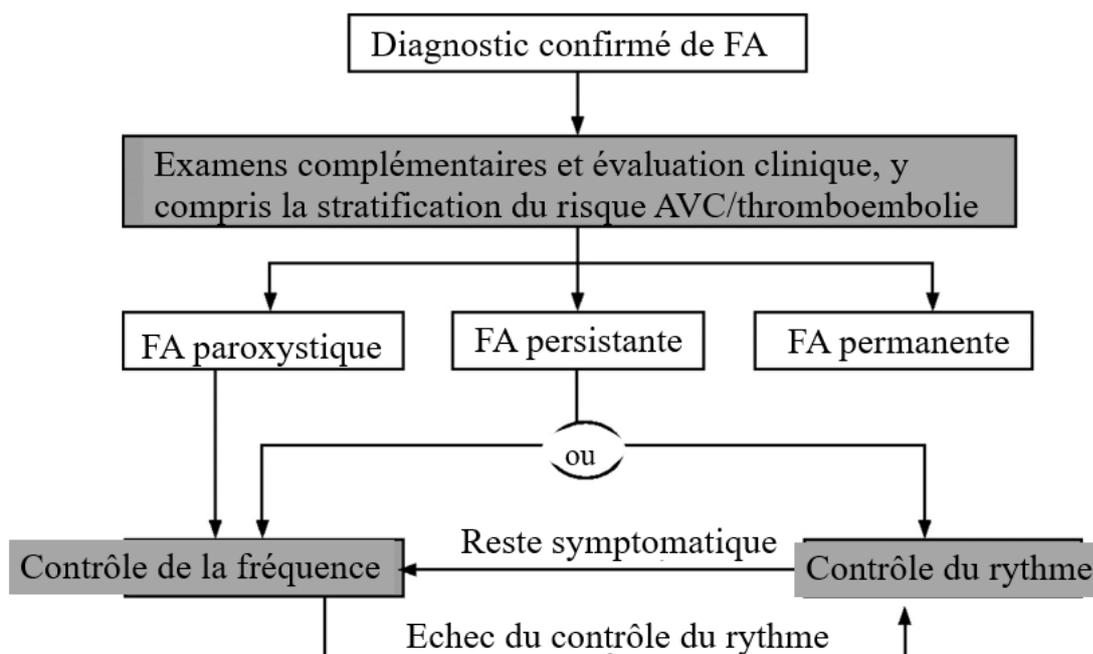
Le traitement actuel de la fibrillation atriale repose sur des approches pharmacologiques ou non pharmacologiques qui visent à rétablir le rythme sinusal ou à prévenir la récurrence des épisodes paroxystiques. Le traitement de l'étiologie de la fibrillation atriale reste un élément important car il peut favoriser les récurrences, soit par l'émergence d'autres foyers, soit par la réactivation du foyer précédemment ablaté.

Les objectifs du traitement de la fibrillation atriale comprennent les éléments suivants :

- **Contrôler la fréquence ventriculaire,**
- **Rétablir et maintenir le rythme sinusal,**
- **Empêcher une thromboembolie.**

C'est une prise en charge holistique, ABC étant l'acronyme de « Atrial fibrillation Better Care », avec (28) :

- A pour "Anticoagulation/avoid stroke", c'est à dire utilisation des scores de risques de complications thromboemboliques et hémorragiques et bonne utilisation des traitements anticoagulants ;
- B pour "Better management", c'est à dire contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque ;
- C pour "Cardiovascular and Comorbidity optimization", c'est à dire identification et corrections des facteurs de risques et de comorbidités.



R I Dewar, and G Y H Lip Heart 2007;93:25-28

Figure 14. D'après Dewar et al, 2007 (43) : Diagnostic de la Fibrillation Atriale et stratégie de traitement

La prise en charge des patients avec une FA comprend deux types d'interventions : **le contrôle de la fréquence cardiaque et/ou du trouble du rythme et la prévention des événements thromboemboliques.**

Le contrôle du rythme consiste à essayer de retrouver un rythme sinusal tandis que le contrôle de la fréquence cardiaque consiste à essayer de ralentir la fréquence cardiaque sans forcément retourner à un rythme sinusal (en général inférieur à 110 bpm).

Les stratégies utilisées pour atteindre ces objectifs sont individualisées pour chaque patient selon ses symptômes, sa fréquence ventriculaire, les pathologies sous-jacentes et d'autres facteurs.

Dans la population générale, une différence nette n'a pas été montrée, sur le plan pronostique, entre ces deux stratégies.

Dans l'étude AFFIRM (44), étude contrôlée randomisée en réanimation, le nombre d'hospitalisations a été plus élevé dans le groupe de contrôle du rythme que dans le groupe de contrôle de la fréquence, et les effets indésirables des médicaments ont également été plus nombreux dans le groupe de contrôle du rythme. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude RACE (45).

Cependant une méta analyse (46) a inclus toutes les études comparant les 2 stratégies. L'analyse des 8 plus grosses études réalisées ne permet pas de conclure. Il n'y a pas de différence significative sur la mortalité, les AVC ischémiques ou les embolies systémiques.

Les options thérapeutiques décrites dans cette section sont celles qui sont recommandées par les directives de l'ACC/AHA/ESC de 2016 (23) ainsi que les recommandations de l'ESC élaborées en collaboration avec EACTS de 2020 (28) pour la prise en charge des patients atteints de fibrillation atriale. La pratique clinique peut varier selon la région du monde, les besoins des patients, les préférences cliniques et d'autres facteurs.

D'après les recommandations européennes actuelles (23), lorsque la FA est bien tolérée, il est recommandé une stratégie basée sur **le contrôle de la fréquence (« rate control »)**.

Une anticoagulation curative est recommandée après 48 heures d'arythmie persistante.

Ce délai correspond à la formation d'un thrombus intra auriculaire. En raison d'un changement du régime de pression dans l'oreillette (le flux devient turbulent), les thrombi intra auriculaires se forment avec un risque embolique significatif à partir de 48h et nécessitent une anticoagulation curative. Elle repose sur les traitements anti-thrombotiques, anticoagulants (AVK : Anti-Vitamine K, NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux) ou aspirine.

Contrôle pharmacologique de la fréquence

La fréquence ventriculaire des patients présentant une fibrillation atriale aiguë peut être contrôlée pharmacologiquement avec une série de médicaments ou grâce à des thérapies non pharmacologiques telles que l'ablation du noeud atrioventriculaire utilisant la chaleur produite par l'énergie de radiofréquence ou la cryoablation.

Le contrôle de la fréquence ventriculaire est important pour gérer des symptômes et empêcher le développement de la cardiomyopathie induite par la tachycardie.

Chez les patients présentant une fibrillation atriale persistante ou permanente, les directives ACC/AHA/ESC (23) recommandent de mesurer la fréquence ventriculaire au repos et de la contrôler à l'aide de substances pharmacologiques. En l'absence de **préexcitation**, l'administration intraveineuse (IV) de bêta-bloquants (landiolol, esmolol, métoprolol ou propranolol) ou d'inhibiteurs calciques non

dihydropyridiniques (vérapamil ou diltiazem) est recommandée afin de ralentir la réponse ventriculaire à la fibrillation atriale en phase aiguë, tout en étant prudent chez les patients atteints d'hypotension ou d'insuffisance cardiaque.

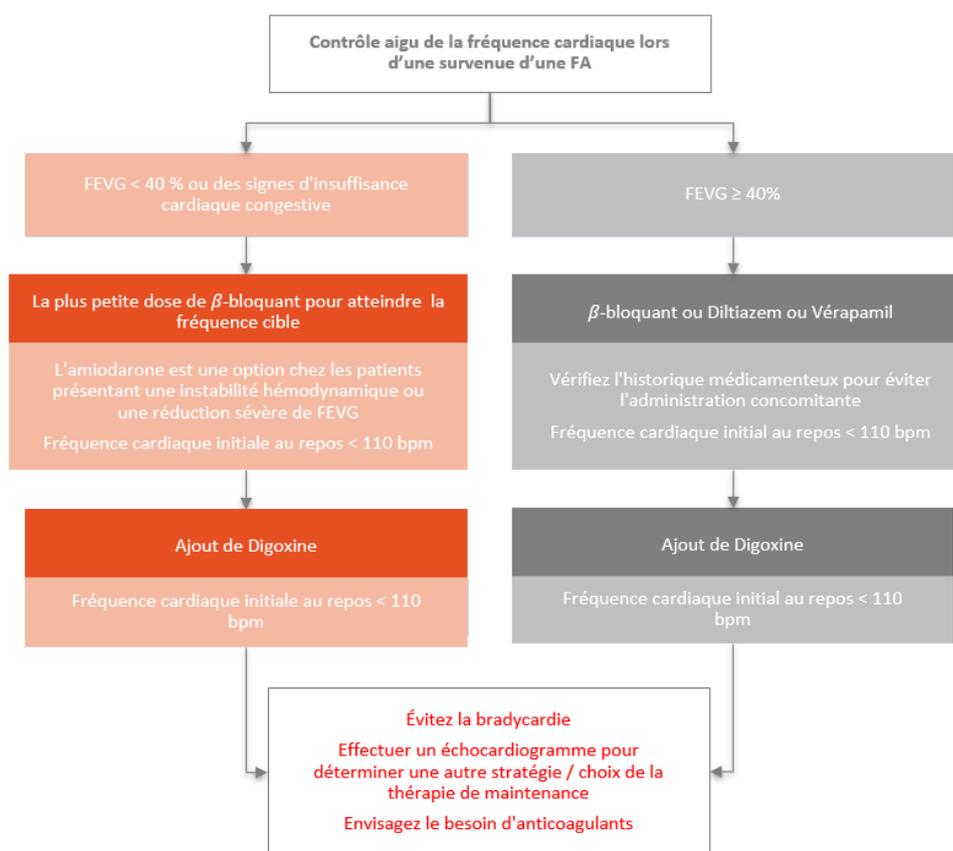


Figure 15. Prise en charge de la FA selon les recommandations de l'ESC de 2016 (23)

Recommandations pour le contrôle de la fréquence cardiaque	Classe ^a	Niveau ^b
Les bêta-bloquants, le diltiazem ou le vérapamil sont recommandés pour contrôler la fréquence cardiaque chez les patients atteints de FA avec une FEVG ≥ 40%	I	B
Les bêta-bloquants et/ou la digoxine sont recommandés pour contrôler la fréquence cardiaque chez les patients atteints de FA avec une FEVG < 40%	I	B
Une thérapie associant différents agents* de contrôle de la fréquence cardiaque devrait être envisagée si un seul agent n'atteint pas la fréquence cardiaque cible nécessaire	IIa	C
Une fréquence cardiaque au repos < 110 bpm (c'est-à-dire une fréquence raisonnable) devrait être considérée comme la fréquence cardiaque initiale cible pour la thérapie contrôle	IIa	B
L'ablation du nœud atrioventriculaire doit être considérée pour le contrôle de la fréquence cardiaque chez les patients qui ne répondent pas ou sont intolérants à une thérapie intensive de contrôle de la fréquence et du rythme, en acceptant que les patients deviennent dépendants d'un stimulateur cardiaque.	IIa	B
Chez les patients présentant une instabilité hémodynamique ou une dépression sévère du FEVG, l'amiodarone peut être considéré pour le contrôle aigu de la fréquence cardiaque	IIb	B

Figure 16. Prise en charge de la FA selon les recommandations de l'ESC de 2020 (28)

Les patients hémodynamiquement stables peuvent être traités par voie orale. De l'amiodarone ou de la digoxine en IV peuvent également se révéler appropriées pour contrôler la fréquence dans certains cas, et ce, malgré leur toxicité significative. La digoxine peut se révéler efficace chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de troubles du VG. Il faut parfois associer plusieurs médicaments pour contrôler la fréquence cardiaque.

Tous ces médicaments peuvent entraîner une bradycardie et un bloc cardiaque (BC), tout spécialement chez les personnes âgées. Chez certains patients, une bradycardie asymptomatique peut exiger un entraînement permanent.

	Administration intraveineuse	Posologie par voie orale	Contre-indication
Bêta-bloquants			
Tartrate de métoprolol	2,5 - 5 mg en bolus ; jusqu'à 4 doses	25 - 100 mg (2 fois/jour)	En cas d'utilisation d'un bêta1-bloquant lors d'asthme
Succinate de métoprolol XL	NA	50 - 400 mg (1 fois/jour)	En cas d'insuffisance cardiaque aiguë et d'antécédents de bronchospasmes sévères
Bisoprolol	NA	1,25 - 20 mg (1 fois/jour)	
Aténolol	NA	25 – 100 mg (1 fois/jour)	
Esmolol	500 mcg/kg en dose de charge sur 1min ; suivis d'une perfusion de 50 - 300 mcg/kg/min	N.A.	
Landiolol	Patient sans dysfonction cardiaque : 100 mcg/kg en dose de charge optionnelle sur 1 min ; suivis d'une perfusion de 10 - 40 mcg/kg/min Patient avec dysfonction cardiaque : perfusion continue de 1 - 10 mcg/kg/min	N.A.	
Nebivolol	N.A.	2,5 – 10 mg (1 fois/jour)	
Carvedilol	N.A.	3,125 - 50 mg (2 fois/jour)	
Inhibiteurs calciques non-dihydropyridines			
Vérapamil	2,5 - 10 mg en dose de charge sur 5 min	40 mg (2 fois/jour) jusqu'à 480 mg (à libération prolongée) 1 fois/jour	En cas d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite
Diltiazem	0,25 mg/kg en dose de charge sur 5 min, puis 5 – 15 mg/h	60 mg (3 fois/jour) jusqu'à 360 mg (à libération prolongée) 1 fois/jour	Adapter la dose si insuffisance hépatique & rénale
Digitaliques			
Digoxine	0,5 mg en bolus (0,75 – 1,5 mg sur 24 h en divisant les doses)	0,0625 – 0,25 mg (1 fois/jour)	Un niveau plasmatique haut est associé à une augmentation de la

			mortalité Vérifier la fonction rénale avant de démarrer et adapter la dose chez les patients insuffisants rénaux chroniques
Digitoxine	0,4 – 0,6 mg	0,05 – 0,1 mg (1 fois/jour)	Un niveau plasmatique haut est associé à une augmentation de la mortalité

Autres

Amiodarone	300 mg dilués dans 250 mL de dextrose 5% sur 30 - 60 min (par voie veineuse centrale préférentiellement), suivis de 900 – 1200 mg sur 24 heures dilués dans 500 – 1000 mL et administrés par voie veineuse centrale	200 mg (1 fois/jour) après la dose de charge 3 x 200 mg par jour pendant 4 semaines, puis 200 mg quotidiennement (en réduisant les autres antiarythmiques en fonction de la fréquence cardiaque)	En cas de troubles de la thyroïde, excepté absence d'alternative thérapeutique
------------	---	---	--

Tableau 7. D'après les recommandations 2020 de l'ESC (28) Médicaments utilisés pour la prise en charge de la fibrillation atriale

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants inhibent l'activité des bêtarécepteurs dans le cœur et dans d'autres tissus. Dans le système cardiovasculaire, les bêtarécepteurs stimulés par les catécholamines augmentent la fréquence et la puissance des contractions cardiaques. Ils augmentent également la fréquence de conduction des impulsions électriques. Les bêta-bloquants ralentissent la fréquence cardiaque (en réduisant la fréquence sinusale), réduisent la contractilité myocardique, augmentent la fréquence de la dépolarisation ectopique spontanée, ralentissent la conduction dans les oreillettes et le nœud AV et augmentent la période réfractaire fonctionnelle du nœud AV. Les bêta-bloquants sont des médicaments de classe II dans la classification de Vaughan Williams pour les antiarythmiques.

L'esmolol et le propranolol sont des bêta-bloquants indiqués aux États-Unis et/ou en Europe dans le contrôle de la fréquence ventriculaire chez les patients atteints de fibrillation atriale. Le landiolol est un bêta-bloquant indiqué en Europe et au Japon dans le contrôle de la fréquence ventriculaire chez les patients atteints de fibrillation atriale. Le métoprolol est un autre bêta-bloquant parfois utilisé pour traiter la FA.

Landiolol :

Landiolol est indiqué dans :

- Tachycardies supraventriculaires, en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire, ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.

- Tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée

Le landiolol doit être utilisé par voie intraveineuse dans un environnement permettant une surveillance hémodynamique. Le dosage de landiolol doit être titré de façon individuelle.

Il faut commencer la perfusion intraveineuse en administrant une dose de charge de 100 microgrammes/kg pendant une minute, suivie d'une perfusion continue de 10 à 40 microgrammes/kg/min (poids du patient en kg).

Dans le cas où un effet bradycardisant rapide (en moins de 2 à 4 minutes) n'est pas désiré, il est possible de débiter l'administration avec la perfusion d'entretien de 10 à 40 microgrammes/kg/min et d'atteindre l'effet recherché en 10 à 20 minutes (poids du patient en kg).

L'hypotension et la bradycardie sont les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par landiolol.

Esmolol :

L'esmolol est indiqué dans le contrôle rapide de la fréquence ventriculaire chez les patients souffrant de fibrillation atriale ou de flutter auriculaire dans des circonstances péri-opératoires, post-opératoires ou d'autres circonstances urgentes où il est souhaitable de contrôler la fréquence ventriculaire à court terme à l'aide d'un médicament à action brève.

L'esmolol est administré par voie intraveineuse dans la TSV, avec une dose titrée, en utilisant la fréquence ventriculaire comme guide. Une dose de charge initiale de 500 microgrammes/kg perfusée sur 1 minute est administrée, suivie d'une perfusion d'entretien de 50 microgrammes/kg/minute au cours des 4 minutes suivantes. La perfusion d'entretien peut être poursuivie à 50 microgrammes/kg/minute ou augmentée progressivement jusqu'à 200 microgrammes/kg/minute, selon la réponse de la fréquence ventriculaire à l'administration du médicament. Les perfusions d'entretien peuvent être poursuivies pendant 24 heures au maximum car il existe trop peu de données au-delà de cette période.

Les événements indésirables associés à l'esmolol peuvent comprendre une hypotension, une ischémie périphérique, une bradycardie, des douleurs thoraciques, une syncope, un œdème pulmonaire et un bloc cardiaque. La plupart des effets indésirables observés dans des essais cliniques étaient sans gravité et réversibles à l'arrêt du traitement.

Propranolol :

Le propranolol est indiqué pour contrôler la fréquence ventriculaire chez les patients atteints de fibrillation atriale et présentant une réponse ventriculaire rapide. Comme le propranolol a une biodisponibilité variable, la dose est individualisée selon la réponse. La dose recommandée pour le traitement de la fibrillation atriale est de 10 à 30 mg administrée trois à quatre fois par jour. Les événements indésirables associés au propranolol comprennent l'hypotension, la bradycardie, le bloc cardiaque et l'ICC.

Métoprolol :

Le métoprolol oral est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angor et de l'insuffisance cardiaque. Le métoprolol en IV est indiqué dans l'infarctus du myocarde. Le métoprolol IV est indiqué en Europe dans le traitement de la fibrillation atriale et figure dans les directives

ACC/AHA/ESC comme option thérapeutique. Il est utilisé en traitement aigu et chronique. Pour les épisodes aigus, un bolus IV de 2,5 à 5 mg sur deux minutes pouvant être renouvelé deux fois est recommandé. Pour la fibrillation atriale non aiguë et l'entretien chronique, 25 à 100 mg sont administrés par voie orale deux fois par jour.

Les événements indésirables associés au métoprolol comprennent l'hypotension, l'essoufflement, la bradycardie, le bloc cardiaque, l'ICC, la syncope, les douleurs thoraciques, la respiration sifflante (bronchospasme) et la dyspnée.

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques inhibent l'entrée du calcium dans les cellules ou bloquent la mobilisation du calcium dans les réserves intracellulaires. Ces actions entraînent le ralentissement de la conduction sino-auriculaire, et de la **conduction auriculoventriculaire (AV)** et la relaxation des muscles lisses artériels et du muscle cardiaque.

Les trois classes d'inhibiteurs calciques sont les dihydropyridines, les phenylalkylamines et les benzothiazépines. Les dihydropyridines sont principalement utilisées pour traiter l'hypertension artérielle car elles réduisent la résistance vasculaire générale et la pression artérielle, mais elles ne sont pas efficaces dans le traitement des arythmies. Les deux autres classes, connues sous le nom de non-dihydropyridines, sont utilisées pour traiter les arythmies et l'angor. En raison de leurs effets sur la conduction du nœud AV, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques ralentissent généralement la fréquence ventriculaire chez les patients atteints de FA.

Les deux inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques utilisés dans le traitement de la fibrillation atriale sont le diltiazem (classe des benzothiazépines) et le vérapamil (classe des phenylalkylamines).

Diltiazem

La perfusion de diltiazem est indiquée dans le traitement de la fibrillation atriale, du flutter auriculaire et de la tachycardie supraventriculaire paroxystique.

Pour la fibrillation atriale aiguë, le diltiazem est administré à une dose de charge en IV de 0,25 mg/kg sur deux minutes. Si la réponse est inadéquate, cette dose est suivie de 0,35 mg/kg de poids corporel réel administré sur deux minutes. Pour une réduction continue de la fréquence cardiaque, une perfusion de 10 mg/heure peut être maintenue pendant 24 heures maximum.

Les effets indésirables du diltiazem comprennent l'hypotension, les réactions au niveau du site la perfusion, les bouffées de chaleur et l'arythmie.

Vérapamil

Le vérapamil est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor et est également utilisé dans le traitement de la fibrillation atriale.

La posologie recommandée pour le traitement d'un épisode aigu de fibrillation atriale est comprise entre 0,075 et 0,150 mg/kg en IV sur deux minutes. Pour la fibrillation atriale non aiguë et le traitement d'entretien, la dose habituelle est de 120 à 360 mg par jour par voie orale en plusieurs doses.

Les effets indésirables associés au vérapamil comprennent l'hypotension, la bradycardie, le bloc cardiaque et l'insuffisance cardiaque. Le vérapamil administré comme traitement chronique peut interagir avec la digoxine entraînant une **toxicité digitalique**.

Digoxine

La digoxine est un glucoside cardiaque dérivé de la plante *Digitalis lanata* (digitale laineuse). La digoxine agit en inhibant l'enzyme NaK-ATPase, qui fait sortir les ions de sodium des cellules cardiaques et y fait entrer les ions de potassium.

La digoxine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et pour contrôler le taux de réponse ventriculaire au repos chez les patients atteints de fibrillation atriale chronique. La digitale est également utilisée chez les patients présentant une fibrillation atriale aiguë ou non et une insuffisance cardiaque.

La dose recommandée pour les épisodes aigus est de 0,25 mg en IV toutes les deux heures jusqu'à 1,5 mg, suivie d'un traitement d'entretien de 0,125 à 0,375 mg par jour par voie intraveineuse ou orale. La dose recommandée dans la FA non aiguë est de 0,5 mg par jour par voie orale et pour un traitement d'entretien, elle est de 0,125 à 0,375 mg par jour par voie orale. Les effets indésirables associés à la digoxine comprennent la toxicité digitalique, le bloc cardiaque et la bradycardie.

Amiodarone

L'amiodarone est principalement classé comme médicament de classe III dans la classification de Vaughan Williams pour les antiarythmiques. Son effet antiarythmique est dû à la prolongation de la durée du potentiel d'action des cellules myocardiques et de la période réfractaire, ainsi qu'à l'inhibition alpha- et bêta-adrénergique non compétitive, avec plusieurs effets sur la perméabilité des canaux ioniques. En raison de sa toxicité éventuellement mortelle, l'amiodarone est uniquement indiqué dans les arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital.

L'amiodarone peut être utilisé pour contrôler la fréquence ventriculaire chez les patients atteints de fibrillation atriale lorsque les autres traitements sont inefficaces ou contre-indiqués. Dans les épisodes aigus, une perfusion intraveineuse de 150 mg est administrée sur 10 minutes, suivie d'un traitement d'entretien en IV de 0,5 à 1 mg/minute. Pour la FA non aiguë, on peut administrer l'amiodarone par voie orale à 600 mg ou 800 mg par jour pendant une semaine, ou à 400 mg par jour pendant 4 à 6 semaines. Pour un traitement d'entretien, il est administré par voie orale à 200 mg par jour.

Les effets indésirables comprennent une toxicité pulmonaire, une hypotension, une ICC, une bradycardie, une exacerbation de l'arythmie, des **dépôts cornéens**, une **photosensibilité**, un dysfonctionnement thyroïdien, une **neuropathie optique**, des troubles gastro-intestinaux (GI), une constipation, une phlébite et un allongement de l'intervalle QT.

Le tableau ci-dessous répertorie les caractéristiques des médicaments utilisés pour contrôler la fréquence cardiaque dans la fibrillation atriale.

Contrôle non pharmacologique de la fréquence

Selon les directives ACC/AHA/ESC 2016, le contrôle non pharmacologique de la fréquence est une option thérapeutique pour le contrôle de la fréquence lorsque les méthodes pharmacologiques ne parviennent pas à rétablir une fréquence ventriculaire normale.

Les méthodes de contrôle de la fréquence non pharmacologique comprennent :

- Entraînement ventriculaire,
- **Ablation du nœud AV** avec implantation d'un stimulateur permanent.

Entraînement ventriculaire

Comme les impulsions ventriculaires entraînées par le dispositif d'entraînement sont également conduites de façon rétrograde dans le nœud AV, l'entraînement ventriculaire avec un pacemaker peut prolonger la période réfractaire du nœud AV en augmentant le nombre de battements qu'il conduit chaque minute. L'entraînement ventriculaire, à environ la fréquence ventriculaire moyenne pendant la conduction AV spontanée, peut réguler le rythme ventriculaire pendant la fibrillation atriale. Cette option peut se révéler utile pour les patients ayant une fréquence ventriculaire très irrégulière ou pour ceux qui développent une bradycardie de repos pendant le traitement médicamenteux.

Ablation du nœud auriculo-ventriculaire

L'ablation du nœud AV élimine la connexion électrique entre les oreillettes et les ventricules. L'ablation du nœud AV peut être réalisée soit par intervention chirurgicale soit de manière non invasive à l'aide de la radiofréquence. Aucune impulsion provenant de l'oreillette n'atteint les ventricules une fois que le nœud AV est retiré, à moins qu'un court-circuit auriculo-nodal anormal (voie accessoire) ne soit présent. Un contrôle de la fréquence très efficace peut être obtenu grâce à l'ablation du nœud AV et avec l'implantation conjointe d'un pacemaker permanent chez les patients symptomatiques ou ceux présentant une cardiomyopathie entraînée par la tachycardie liée à la FA. Cette option convient aux patients dont la réponse ventriculaire pendant la fibrillation atriale n'est pas adéquatement contrôlée à l'aide du traitement médicamenteux.

Les limitations de l'ablation du nœud AV comprennent la nécessité permanente d'un traitement anticoagulant, une perte de la synchronie AV et une dépendance à vie à un pacemaker. Les patients sont également exposés au risque de mort subite due à des torsades de pointes ou à une fibrillation atriale en cas de panne du pacemaker.

Contrôle du rythme avec une cardioversion

Les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë, une hypotension ou un angor exacerbé provoqués par une fibrillation atriale peuvent nécessiter une cardioversion immédiate afin de rétablir le rythme sinusal. Les patients atteints d'une FA persistante peuvent également choisir d'être traités par cardioversion dans un contexte non urgent. La cardioversion peut être réalisée avec des chocs électriques ou un traitement médicamenteux. Un traitement anticoagulant doit être administré avant la cardioversion afin de réduire le risque de thromboembolie.

Cardioversion électrique

La cardioversion électrique est réalisée avec des chocs biphasiques à courant continu. Un inconvénient de la cardioversion électrique est qu'elle nécessite une sédation consciente ou une anesthésie.

Cardioversion pharmacologique

Bien qu'aucune étude comparative, randomisée concluante des cardioversions électrique et pharmacologique n'ait été réalisée, la cardioversion pharmacologique semble être moins efficace que la cardioversion électrique. La cardioversion pharmacologique est plus efficace lorsqu'elle est réalisée dans les sept jours après apparition de la FA.

Les antiarythmiques ayant une efficacité prouvée dans la cardioversion lorsqu'ils sont administrés dans les sept jours suivant la FA comprennent la flécaïnide, la dofétilide, la propafénone et l'ibutilide. L'amiodarone constitue également une option. Seuls la dofétilide, l'amiodarone et l'ibutilide se sont révélés efficaces lorsqu'ils sont administrés plus de sept jours après apparition de la FA. Le tableau ci-dessous, qui suit la discussion sur le maintien du rythme sinusal, répertorie les antiarythmiques utilisés dans la cardioversion.

Maintien du rythme sinusal

Nombre de patients atteints de FA paroxystique ou persistante doivent prendre un traitement antiarythmique prophylactique pour maintenir leur rythme sinusal une fois qu'il a été rétabli électriquement ou pharmacologiquement ou qu'il est retourné à la normale spontanément. Un traitement d'entretien peut empêcher les symptômes ou une cardiomyopathie d'apparaître et d'améliorer la fonction hémodynamique. Avant de commencer à prendre un antiarythmique, les patients doivent prendre un traitement pour toute pathologie sous-jacente associée à la fibrillation atriale.

Les patients atteints d'une FA paroxystique qui sont en rythme sinusal peuvent être traités par propafénone ou flécaïnide en ambulatoire. Du sotalol peut être utilisé si l'intervalle QT initial est inférieur à 460 ms, si les électrolytes sériques sont normaux et si aucun facteur de risque d'arythmie liée à des médicaments de la classe III n'est présent. L'amiodarone et la dofétilide sont recommandés comme alternatives thérapeutiques. Lorsqu'une monothérapie est inefficace, une association thérapeutique d'un bêta-bloquant, de sotalol ou d'amiodarone avec un médicament de la classe IC peut être tentée.

La dronédarone et le vernakalant sont deux nouveaux antiarythmiques. La dronédarone a été conçue pour fournir une efficacité antiarythmique similaire à celle de l'amiodarone tout en évitant les effets indésirables de celle-ci sur les fonctions pulmonaire et thyroïdienne. Deux vastes essais randomisés ont trouvé que la dronédarone était significativement plus efficace qu'un placebo pour maintenir le rythme sinusal chez les patients ayant des antécédents de FA. Les événements indésirables pulmonaires, thyroïdiens et hépatiques n'ont pas augmenté de manière significative chez les patients traités par dronédarone. Aucune étude comparant directement la dronédarone et l'amiodarone n'a été réalisée.

Vernakalant est un nouveau médicament ayant une activité bloquant les canaux potassiques et sodiques agissant principalement sur les oreillettes. Un essai randomisé de phase 3 a démontré qu'il était efficace pour convertir rapidement la fibrillation atriale en rythme sinusal, tout spécialement chez les patients avec une FA de courte durée. Le vernakalant a été bien toléré dans l'essai, étant donné que seuls quatre événements indésirables graves (2 hypotensions, 1 bloc AV et 1 choc cardiogène) ont été signalés chez trois patients.

Le tableau ci-dessous présente des informations sur les antiarythmiques utilisés pour la cardioversion et le maintien du rythme sinusal.

Médicament	Utilisations recommandées	Voie d'administration	Effets indésirables
Dofétilide (Etats-Unis uniquement)	Cardioversion Alternative au maintien du rythme sinusal (commencé à l'hôpital).	Orale Orale	Allongement de QT, torsades de pointes.
Flécaïnide	Cardioversion dans les 7 jours. Maintien du rythme sinusal.	Orale, IV Orale	Hypotension, flutter auriculaire avec fréquence ventriculaire élevée.
Ibutilide	Cardioversion Alternative au maintien du rythme sinusal.	IV Orale	Allongement de QT, torsades de pointes.
Propafénone	Cardioversion dans les 7 jours. Maintien du rythme sinusal.	Orale, IV Orale	Hypotension, flutter auriculaire avec fréquence ventriculaire élevée.
Amiodarone	Cardioversion Alternative au maintien du rythme sinusal.	Orale, IV Orale	Toxicité pulmonaire, hypotension, ICC, bradycardie, exacerbation de l'arythmie, dépôts cornéens, photosensibilité, dysfonctionnement de la thyroïde, neuropathie optique, troubles gastro-intestinaux (GI), constipation, phlébite (IV) et allongement de l'intervalle QT.
Sotalol (non pour la cardioversion)	Maintien du rythme sinusal (intervalle QT < 460 ms, électrolytes normaux, aucun facteur de risque de pro-arythmie).	Orale, IV (à l'exception des États-Unis uniquement)	Torsades de pointes, insuffisance cardiaque, bradycardie, exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou bronchospastique.

Tableau 8. Médicaments utilisés pour le contrôle du rythme cardiaque dans la fibrillation atriale

Prévention de la thromboembolie

Comme nombre de patients atteints de fibrillation atriale sont exposés à un risque accru de thromboembolie et d'AVC, un traitement antithrombotique est recommandé, sauf chez les patients atteints d'une FA exclue ou de contre-indications au traitement anticoagulant. Le choix du traitement dépend des bénéfices et risques relatifs du patient par rapport à l'AVC et à l'hémorragie.

L'aspirine est recommandée pour les patients présentant un risque faible à modéré de thromboembolie et d'AVC. La warfarine est recommandée pour les patients présentant un risque modéré à élevé d'AVC.

Dans la pratique

Malgré les diverses recommandations européennes en cardiologie et chirurgie cardiaque sur la prise en charge de la fibrillation atriale, **les pratiques actuelles en réanimation ne sont pas encore alignées avec celles-ci.**

Dans une enquête réalisée auprès de réanimateur français (47), on voit que dans 77% des cas, le but est d'obtenir une cardioversion pharmacologique et seulement dans 19%, il y a une stratégie de contrôle de la fréquence.

Dans les 77% de cardioversion pharmacologique, 100% des cas se font avec de l'amiodarone.

Dans les 19% de stratégie de contrôle de la fréquence, on voit que c'est encore à 65% avec de l'amiodarone contre 21% avec les bêta-bloquants (la première ligne dans les recommandations).

Il y a une part très importante de l'amiodarone dans les pratiques françaises, qui peut s'expliquer par l'ancienneté de cette molécule et sa facilité d'utilisation mais qui ne colle pas avec les recommandations actuelles.

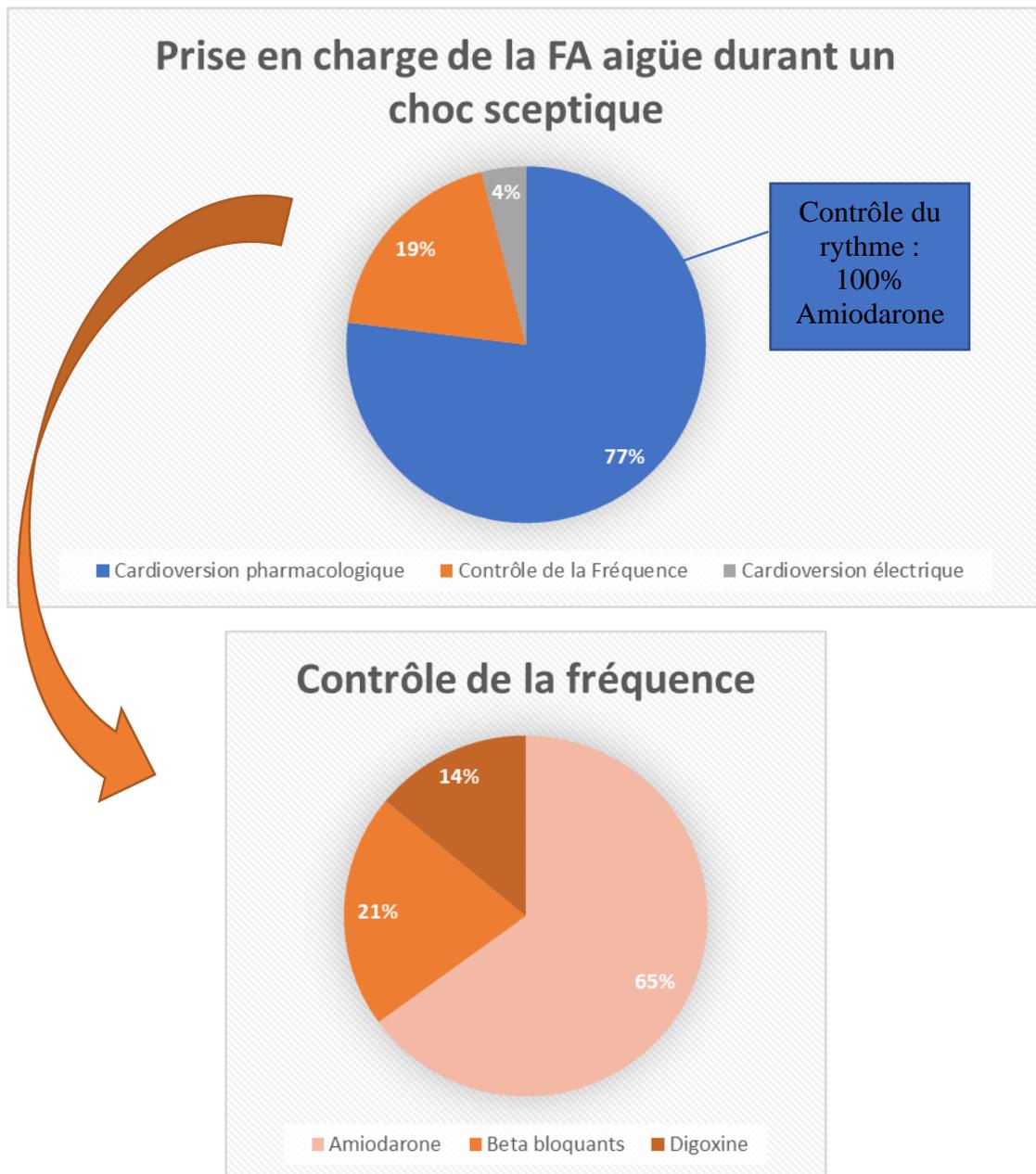


Figure 17. Enquête sur les pratiques des réanimateurs pour la prise en charge d'une FA aigüe

3) Définition et description de la Fibrillation atriale post-opératoire

La FA postopératoire, définie comme l'apparition d'une nouvelle FA dans la période postopératoire immédiate, est un problème clinique important, avec une incidence maximale entre le 2e et le 4e jour postopératoire. Les changements intra- et postopératoires affectant les déclencheurs de la FA et le substrat auriculaire préexistant peuvent accroître la vulnérabilité auriculaire à la FA. De nombreux épisodes de FA postopératoire se terminent d'eux-mêmes et certains sont asymptomatiques, mais la FA postopératoire a été associée à un risque quatre à cinq fois plus élevé de FA récurrente au cours des cinq années suivantes (28).

En chirurgie cardiaque, l'incidence des arythmies supra ventriculaires (tachycardie et fibrillation atriale) avoisine 20 à 30% (jusqu'à 40% des chirurgies de pontages aorto-coronariens, 50% en cas de chirurgie valvulaire).

La survenue de cette arythmie augmente le risque de complications emboliques postopératoires, les durées de séjours, les coûts de prise en charge. C'est également un facteur indépendant d'AVC, d'embolies systémiques et de déclin cognitif.

La fibrillation atriale (FA) constitue donc un événement grave et fréquent en chirurgie cardiaque, associé à une morbi mortalité importante. Les recommandations actuelles préconisent une stratégie de contrôle du rythme basée sur l'utilisation de traitements bradycardisants (23,28).

En contexte péri opératoire la prise en charge de cette arythmie repose sur l'utilisation de bêtabloquants par voie injectable.

Trois bêtabloquants sont actuellement utilisables par voie intra veineuse : l'aténolol, l'esmolol et le landiolol.

Dans cette partie, seront décrites la définition (a), les facteurs de risque (b), la physiopathologie (c), la prévention de la fibrillation atriale post-opératoire et péri-opératoire (d), les conséquences de la FAPO (e) et le traitement de la fibrillation atriale post-opératoire (f).

a) Définition

La fibrillation atriale post-opératoire (FAPO) décrit l'apparition de l'arythmie pendant une intervention en cours.

Elle se définit par un épisode de plus de 30 secondes, documenté sur tracé électrocardiographie qui va nécessiter un traitement spécifique et/ou une anticoagulation et/ou entraîner un allongement de la durée d'hospitalisation (48).

La FAPO est un événement fréquent dont l'importance clinique a longtemps été sous-estimée. Déclenchée par les conditions particulières de la période opératoire, elle peut révéler une cardiopathie sous-jacente.

Ce phénomène est particulièrement important chez les patients qui subissent une chirurgie cardiaque. Sa prévalence peut atteindre 40 à 60 % après chirurgie cardiothoracique mais elle varie selon le type de chirurgie, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Survenue de fibrillation atriale post-opératoire en réanimation

Population de réanimation	Sous-groupe	Incidence de FA
Réanimation Chirurgicale non cardiaque	Chirurgie générale non-cardiaque	5%-9%
	Chirurgie du poumon	8%-22%
	Chirurgie thoracique	10%-23%
	Œsophagectomie	22%
	Chirurgie non thoracique	10%
Réanimation médicale	Réanimation polyvalente	10%-20%
	Choc septique	17%
Réanimation Chirurgicale Cardiaque	Post-opératoire de chirurgie cardiaque	10%-65%

Tableau 9. Survenue de fibrillation atriale post-opératoire en réanimation d'après Kanji et al, 2008 (49)

NB : Les chiffres de survenue varient en fonction des études pour une question de définition (durée de FA par exemple).

La FAPO survient le plus souvent dans les 2-4 premiers jours post-opératoires avec un pic vers la 24-36ème heure (7).

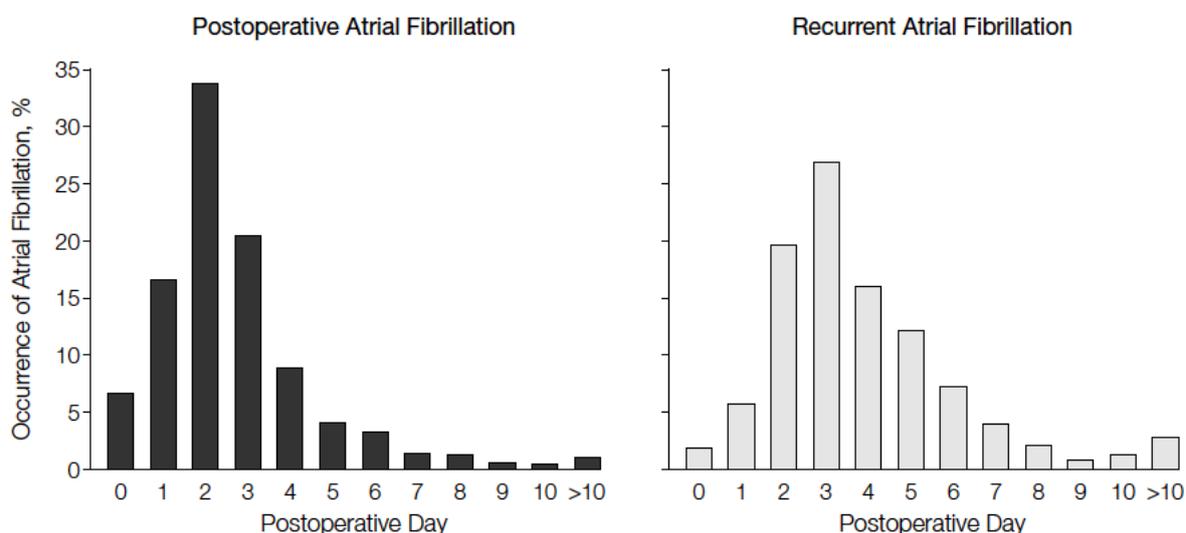


Figure 18. Pic de survenue de la FAPO

Les facteurs de risque de survenue de la FAPO sont assez similaires à ceux de la FA en cardiologie médicale, ce qui renforce l'hypothèse que la survenue d'une FAPO est fortement déterminée par la préexistence d'un substrat pour la FA (avec des remodelages structuraux et des anomalies des propriétés électrophysiologiques) (50).

Le pic de survenue dans les quatre premiers jours suivant la chirurgie souligne l'importance de facteurs liés à la chirurgie, tels que l'inflammation, l'hypertonie sympathique et le stress oxydatif. Enfin, il semble que certains facteurs génétiques puissent être importants. Quand plusieurs de ces conditions sont réunies, un seul facteur déclenchant suffit à générer une FAPO.

Elle augmente la morbidité (instabilité hémodynamique, accidents vasculaires cérébraux), la durée de séjour à l'hôpital, le coût des soins et la mortalité globale hospitalière et à plus long terme. Sa prise en charge représente donc un réel enjeu de santé publique et concerne au premier chef les anesthésistes-réanimateurs (51).

Le lien entre la survenue d'une FAPO et celle d'un accident vasculaire cérébral à un an est particulièrement documenté, notamment pour la chirurgie non cardiaque, ce qui justifie un suivi spécialisé en cardiologie (48).

De nombreux épisodes de FA postopératoire se terminent d'eux-mêmes et certains sont symptomatiques, mais la FA postopératoire a été associée à un risque quatre à cinq fois plus élevé de FA récurrente au cours des cinq années suivantes (28). En effet, la FAPO est un phénomène paroxystique : 50 % des patients sont de nouveau en rythme sinusal après 24 h, 90 à 95 % sont réduits au septième jour suivant l'épisode initial. On parle de FAPO persistante au-delà du septième jour. Le taux de récurrence de ces épisodes paroxystiques est élevé : 40 % des patients récidivent au moins une fois, 20 % présenteront deux épisodes ou plus. Le pic de survenue de la FAPO se situe entre le second et le quatrième jour postopératoire (51).

b) Facteurs de risque

On distingue schématiquement deux catégories de facteurs de risques de survenue d'une FAPO : les facteurs chroniques liés au patient et les facteurs aigus liés à la chirurgie.

Tous les mécanismes de FAPO ne sont pas clairement résolus, mais classiquement, une cardiopathie est fréquemment impliquée.

Parfois non connue, l'existence d'une cardiopathie sous-jacente a ainsi été décrite comme facteur de risque de FAPO, qu'elle soit secondaire à une hypertension artérielle systémique, une valvulopathie, et/ou une cardiopathie ischémique.

La FAPO est souvent liée à un remodelage des oreillettes, avec comme conséquence des zones hétérogènes de vitesse de conduction du potentiel d'action et/ou des circuits de réentrées. Des altérations des canaux ioniques ont également été documentées comme substrat favorable à l'apparition de FAPO (48).

Le facteur pré-opératoire le plus régulièrement associé à un risque accru de FA après une chirurgie cardiothoracique est un **âge d'au moins 60 ans**.

D'autres facteurs de prédisposition comprennent les suivants :

- Hypertension artérielle
- Diabète
- Obésité
- Sexe masculin
- Antécédents de FA
- Syndrome métabolique
- Hypertrophie de l'oreillette gauche
- Dysfonction diastolique
- Hypertrophie du ventricule gauche
- Prédisposition génétique.

D'autres facteurs pouvant contribuer à une FA post-opératoire sont les lésions auriculaires peropératoire et post-opératoire, l'inflammation et le stress oxydatif. Les lésions du tissu auriculaire peuvent provoquer des changements des propriétés électrophysiologiques auriculaires entraînant une fibrillation atriale, comme souligné dans la figure ci-dessous.

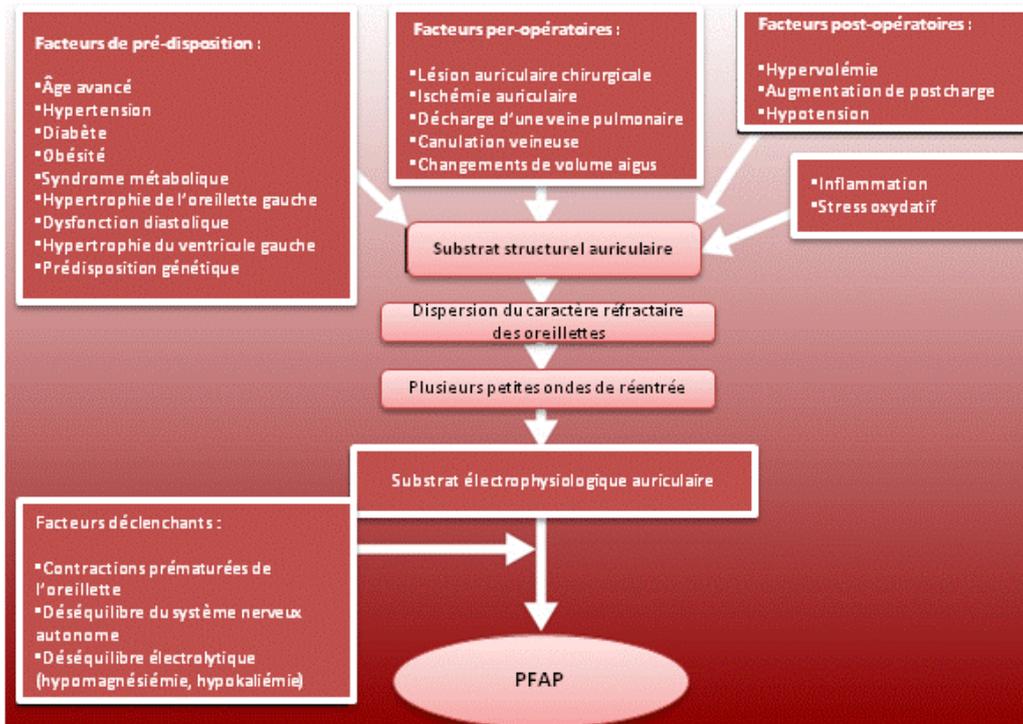


Figure 19. Facteurs de risques et pathogénèse de la FAPO d'après Echahidi et al, 2008 (6)

Les facteurs aigus liés à l'intervention chirurgicale sont liés à l'inflammation systémique, à l'activation sympathique, et au stress oxydant. Les nombreuses situations conduisant à l'activation sympathique sont autant de situations à contrôler pendant la période péri opératoire (hypovolémie, anémie, hypoxie, douleur, hypothermie, hypoglycémie). Le risque de FAPO dépend donc des antécédents individuels en plus de l'agression chirurgicale, et c'est un ensemble de facteurs qui peut faire passer la courbe de risque de FAPO au-dessus du seuil de déclenchement (48). Enfin, le type d'intervention chirurgicale intervient dans l'incidence de la survenue de FAPO.

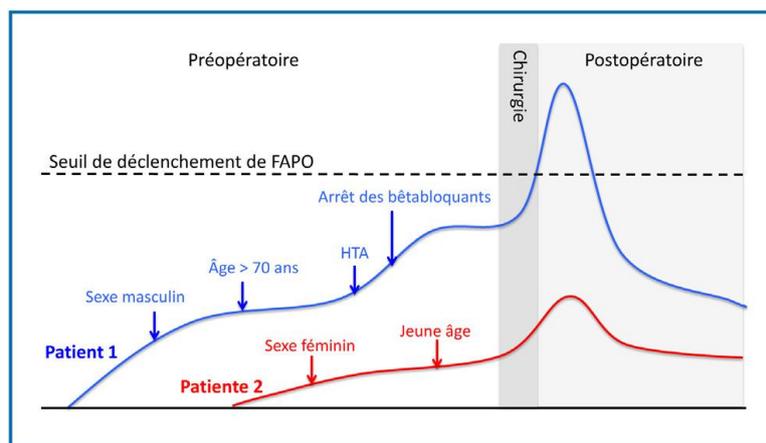


Figure 20. Illustration du parcours de 2 patients opérés le même jour d'une même chirurgie (48)

Dans la figure ci-dessus, les deux patients sont opérés de la même chirurgie mais présentent des facteurs de risque différents. Le patient 1 dépasse le seuil de déclenchement et fera une FAPO comme complication péri opératoire à l'inverse de la patiente numéro 2.

c) Physopathologie

Les mécanismes d'apparition de la FAPO sont classiques d'une fibrillation atriale et sont multiples (illustrés en **Figure 8. Etiologies et facteurs favorisant le passage en FA d'après les recommandations européennes 2016** (23)) :

- On a un phénomène d'étirement de la paroi de l'oreillette qui va générer de l'arythmie et une libération du facteur tissulaire qui va être générateur de thrombose (en plus de la perte de systole auriculaire)
- Dans le tissu de l'oreillette, on va également avoir des remaniements qui sont liés à l'inflammation, à la production et à l'accumulation d'acide gras. Cela va entraîner un remodelage de celle-ci et notamment de la fibrose.
- On va avoir, du fait de ces remaniements, des anomalies de recaptage du calcium qui vont entraîner des phénomènes de réentrées.

Ces anomalies au niveau des canaux calciques est certainement un des paramètres les plus importants dans la FAPO. Le recaptage du calcium est très arythmogène et va être exacerbé par l'ischémie de reperfusion, par le processus inflammatoire et la dysfonction du SNA lié à la chirurgie (23).

Devant la survenue d'une FAPO, le praticien est confronté à une double décision : réduire ou non la FA et anticoaguler efficacement ou non le patient. Dans la mesure où le traitement est difficile et que sa survenue est un facteur de mauvais pronostic, il est fondamental d'envisager dans un premier temps sa prévention (52).

d) Prévention de la fibrillation atriale post-opératoire et péri-opératoire

En raison de sa fréquence, de son pronostic et de ses coûts, la prévention de la FAPO est fortement recommandée (53).

D'un point de vue épidémiologique, la prévention systématique d'un événement morbide est logique dès lors que la prévalence dépasse 20 % dans la population. Les rapports bénéfices/risques et coût/efficacité sont alors favorables. Ainsi, la chirurgie cardiaque et la chirurgie thoracique d'exérèse pulmonaire justifient certainement la mise en place d'une stratégie de prévention de la FAPO basée sur plusieurs mesures simples (51).

D'après les recommandations de l'ESC de 2020 (28) et les recommandations formalisées d'experts de la SFAR/SFCTCV (54), la stratégie de prévention de la FAPO doit être la suivante :

Traitement des facteurs associés :

Tous les facteurs susceptibles d'aggraver l'hypertonie sympathique doivent être prévenus : hypovolémie, anémie, douleur, hypoxie, hypoglycémie. Les troubles hydroélectrolytiques doivent être contrôlés. L'hémodynamique du patient doit être optimisée.

Il est également important d'identifier les patients avec un risque accru de développer une FA post-opératoire.

Il est recommandé la poursuite ou la continuité du traitement par bêtabloquant (voir l'initiation). L'arrêt d'un traitement par bêtabloquants peut provoquer un syndrome de sevrage caractérisé par un risque majeur d'arythmies périopératoires.

Dans une étude de 2004 publiée au JAMA, dont le but était de valider un indice de risque multicentrique pour la fibrillation auriculaire après chirurgie cardiaque, **celle-ci a montré que le fait de ne pas reconduire précocement les bêta-bloquants en post-opératoires chez des patients précédemment exposés est un facteur de risque de survenue de FA (7).**

Il est donc recommandé de poursuivre le traitement bêtabloqueur du patient jusqu'au matin de l'intervention. De même, la réintroduction post-opératoire précoce du traitement par bêtabloquants est très probablement déterminante dans la prévention de la FAPO (51). Le recours à la forme intraveineuse doit être préféré dans toutes les situations où le praticien juge la réintroduction orale dangereuse ou incertaine (saignement postopératoire modéré actif, instabilité hémodynamique, nausées et vomissements postopératoires, absence de reprise franche du transit).

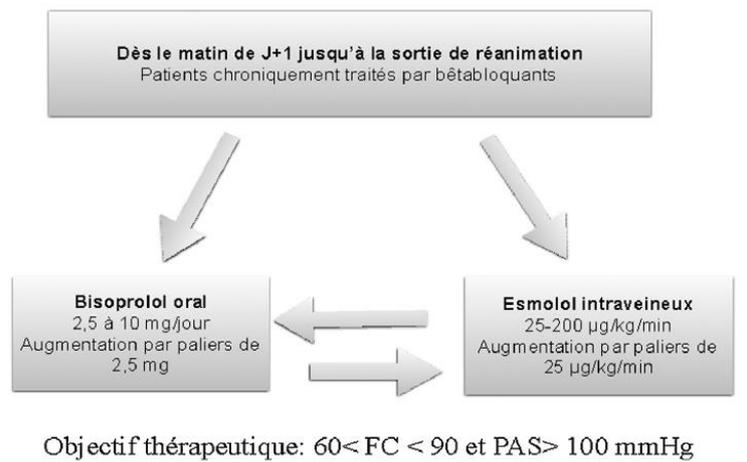


Figure 21. Algorithme d'optimisation périopératoire précoce du traitement bêtabloquant chez des patients chroniquement traités, d'après Fornier et al, 2017 (51)

Un bêtabloquant bêta1 cardioselectif dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque oral ou intraveineux à demi-vie courte est administré selon l'état clinique du patient et toujours selon le principe de la titration. L'objectif thérapeutique est une fréquence cardiaque cible comprise entre 60 et 80 battements/min sans apparition d'une hypotension artérielle.

L'efficacité de la prévention de la FAPO a été clairement démontrée par 2 méta-analyses.

L'étude de Burgess et al, datant de 2006 (55) a conclu au bénéfice de la stratégie de prévention par bêta-bloquant introduit au décours de la chirurgie ou poursuivi immédiatement en post-opératoire chez les patients traités de manière chronique.

L'étude d'Arsenault et al, datant de 2013 (53) et portant sur plus de 17 000 patients, confirment également le bénéfice des bêtabloquants introduits en post-opératoire pour la prévention de la FAPO.

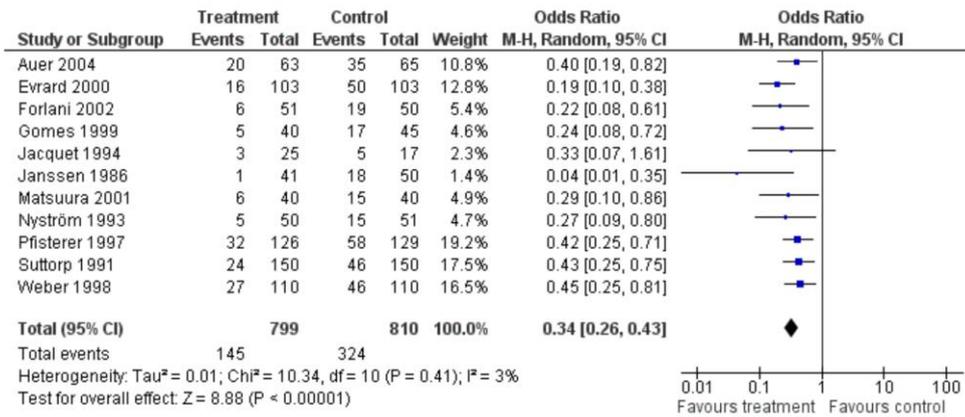


Figure 22. Effet d'un bêta-bloquant (Sotalol) introduit en post-opératoire

Dans une méta-analyse regroupant 9 études randomisées versus placebo, Li et al. (56) ont regardé le bénéfice du **landiolol**, introduit en postopératoire immédiat à la dose de 0,5-10 µg/kg/min pendant 48-72h postopératoires dans la prévention de la FAPO. Ils ont montré un bénéfice à l'exposition au landiolol en prévention de la FAPO. La limite de cette méta-analyse est qu'elle portait exclusivement sur une population japonaise et pourrait ne pas être extrapolable à un collectif caucasien.

L'amiodarone est également recommandé en complément ou seul dans la prévention de la FAPO. Cependant, l'amiodarone présentait un moindre bénéfice préventif versus bêta-bloquant dans les deux méta-analyses (53,55).

Une supplémentation en sulfate de magnésium peut être considéré en cas de contre-indication, cependant l'efficacité du sulfate de magnésium dans la prévention de la FAPO est controversée. Burgess et al. (55) ne montraient pas de bénéfice d'une supplémentation systématique en magnésium sans confirmation d'une hypomagnésémie avérée en postopératoire, les auteurs soulignant la futilité de ce dernier lorsqu'une prévention par bêtabloquant était effectuée.

Preoperatively		Recommendations for postoperative AF		
<ul style="list-style-type: none"> Optimize haemodynamics Correct electrolyte imbalance (including Mg²⁺) Identify patients at increased risk for postoperative AF 		Recommendations	Class ^a	Level ^b
Pharmacological postoperative AF prophylaxis: <ul style="list-style-type: none"> Continue/initiate beta-blocker and/or consider amiodarone If contraindicated, i.v. Mg²⁺ Other AADs in selected patients 		Perioperative amiodarone or beta blocker therapy is recommended for the prevention of postoperative AF after cardiac surgery. ^{1390,1492}	I	A
		Long-term OAC therapy to prevent thromboembolic events should be considered in patients at risk for stroke with postoperative AF after non-cardiac surgery, considering the anticipated net clinical benefit of OAC therapy and informed patient preferences. ^{1404,1405,1408,1409}	IIa	B
		Long-term OAC therapy to prevent thromboembolic events may be considered in patients at risk for stroke with postoperative AF after cardiac surgery, considering the anticipated net clinical benefit of OAC therapy and informed patient preferences. ^{1404,1405,1408,1409}	IIb	B
		Beta-blockers should not be used routinely for the prevention of postoperative AF in patients undergoing non-cardiac surgery. ¹⁴¹⁰	III	B
If drug prophylaxis is contraindicated, consider: <ul style="list-style-type: none"> Perioperative posterior pericardiotomy Biatrial pacing 	Not indicated <ul style="list-style-type: none"> Statins PUFAs Digoxin Steroids CCBs 			

© ESC 2020

Figure 23. Recommandation de l'ESC de 2020 sur la prévention de la FAPO

e) Conséquences de la fibrillation atriale post-opératoire

Il est important de prévenir les FAPO car cela a de grosses conséquences sur le devenir du malade. Dans une méta-analyse datant de 2011, on en conclue qu'après un seul épisode de FA post opératoire, on augmente la mortalité à 1 an et également la mortalité à 4 ans (57).

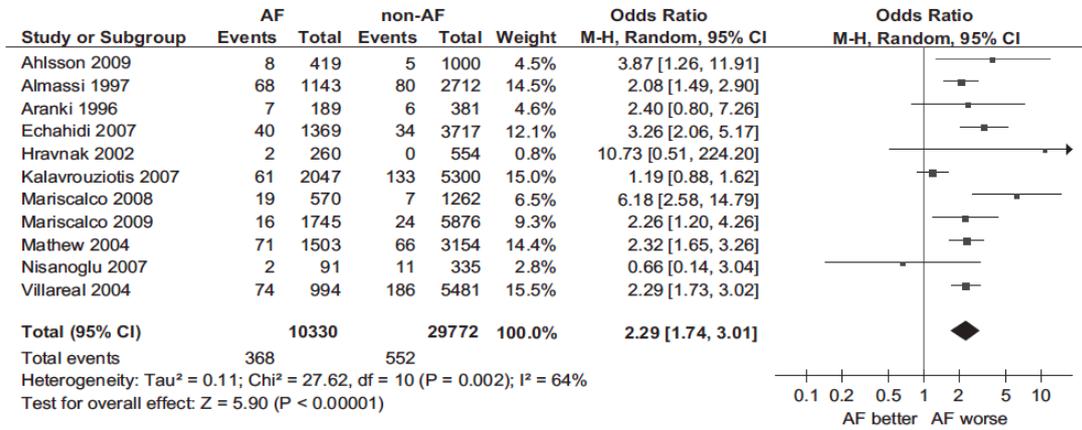


FIGURE 2. Short-term mortality risks associated with new-onset atrial fibrillation. AF, Atrial fibrillation; M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

Figure 24. Mortalité à court terme après un 1^{er} épisode de FA

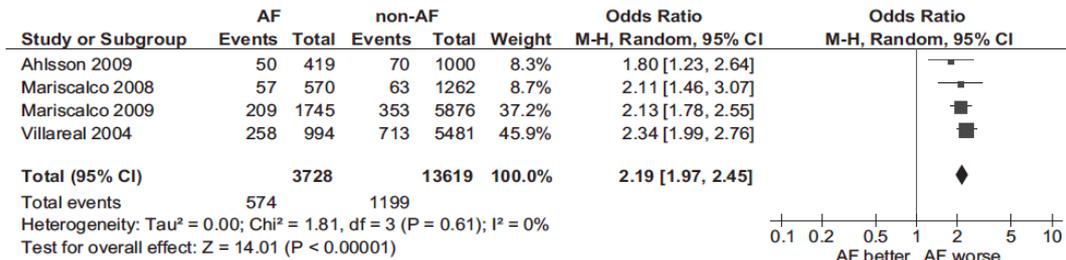


FIGURE 3. Four-year mortality risks associated with new-onset atrial fibrillation. AF, Atrial fibrillation; M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

Figure 25. Mortalité à 4 an après un 1^{er} épisode de FA

Dans une autre étude datant de 2004 (58), on peut voir que l'on multiplie par deux la mortalité et le risque d'AVC, et on complexifie le flux de patient dans les réanimations car la durée de séjour est également augmentée.

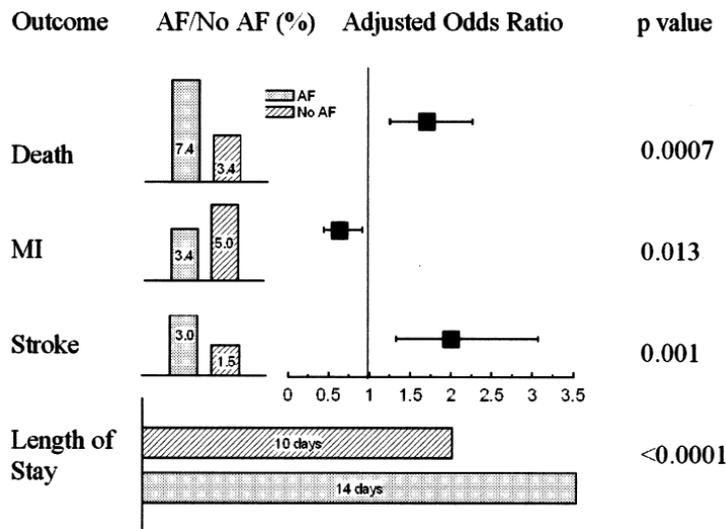


Figure 26. Conséquence après un 1^{er} épisode de FAPO

En termes d'économie de santé, la FA constitue un vrai problème de santé publique en chirurgie cardiaque. En raison de sa fréquence en période péri opératoire, son coût a une incidence non négligeable.

L'impact de la FA postopératoire sur les ressources hospitalières est considérable, les dépenses annuelles estimées aux États-Unis dépassant le milliard de dollars et la durée des séjours à l'hôpital augmentant de trois à quatre jours en présence de FA (59).

f) Traitement de la fibrillation atriale post-opératoire

En premier lieu, **il convient de se poser la question de la tolérance de la FA**. En effet, la stratégie de prise en charge dépend de la tolérance hémodynamique de la FAPO. Schématiquement, il existe 3 stratégies différentes en fonction du patient :

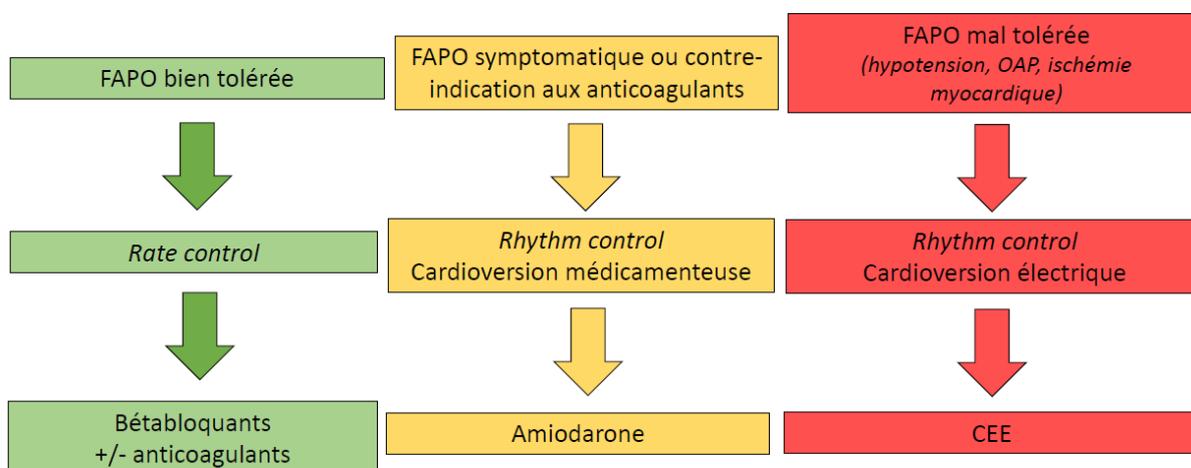


Figure 27. Stratégie de prise en charge de la FAPO en fonction de la tolérance hémodynamique

Un accès de FA mal toléré sur le plan hémodynamique avec une chute du DC associée à une hypotension réfractaire nécessite d'être réduite par un choc électrique externe en urgence.

Cependant la majorité des passages en FA sont bien tolérés, avec des répercussions minimales sur l'état clinique du patient.

En pratique, la prise en charge d'une FAPO chez un patient stable comporte 4 étapes essentielles :

1. Chercher et corriger les facteurs favorisants ou déclenchants (hypoxémie, désordre électrolytique)
2. Traitement de la FA : la stratégie recommandée est celle du ralentissement de la fréquence cardiaque (« rate control »)
3. Chercher une complication postopératoire sous-jacente telle qu'un choc septique
4. Discuter une anticoagulation curative en fonction de la balance bénéfique / risque hémorragique (propre à la chirurgie).

Une anticoagulation efficace et prolongée d'au moins 4 semaines après le retour en rythme sinusal est impérative dès que la fibrillation atriale postopératoire persiste plus de 48 heures.

Chez un patient symptomatique et/ou une stratégie de contrôle de la fréquence a échoué, une stratégie de contrôle du rythme est mise en place (28).

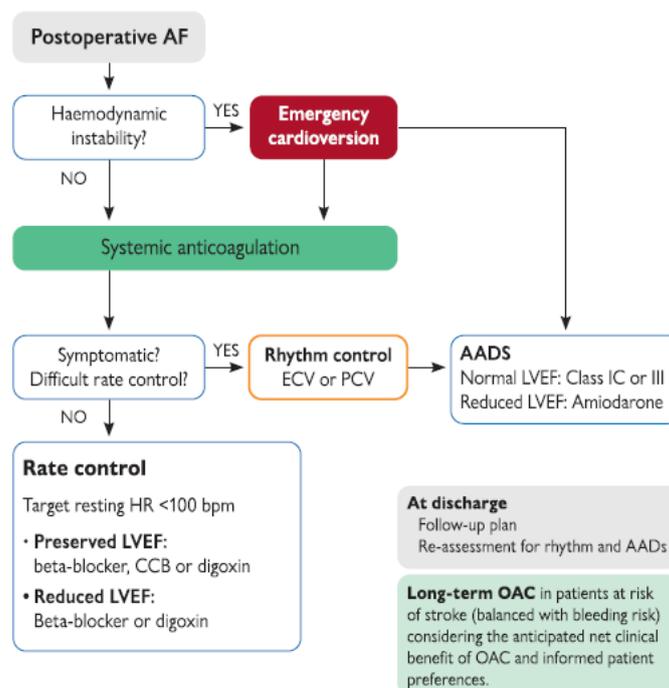


Figure 28. Recommandation de l'ESC de 2020 sur la prise en charge de la FAPO

Contrôle pharmacologique de la fréquence

Les bêta-bloquants à action brève constituent le traitement de choix pour contrôler la fréquence. En effet, ils occupent une place prépondérante dans la prévention et le traitement de la fibrillation atriale postopératoire (51).

Les bêta-bloquants utilisés pour rétablir le contrôle de la fréquence comprennent le landiolol, l'esmolol, l'aténolol et le métoprolol. Ces trois médicaments ont un délai d'action rapide.

Le landiolol est indiqué en Europe et au Japon dans la FA post-opératoire et péri-opératoire en raison de son efficacité prouvée, de son délai d'action rapide et de sa durée d'action brève. Le métoprolol en IV est indiqué pour l'infarctus du myocarde aigu, tandis que le métoprolol par voie orale est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angor et de l'insuffisance cardiaque. L'aténolol est indiqué dans l'hypertension artérielle. Ni le métoprolol ni l'aténolol ne sont indiqués dans le traitement de la fibrillation atriale.

Les inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil ont également une action brève, mais ils sont associés à une aggravation de l'ICC et du bloc AV. La digoxine est moins efficace, mais peut être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'amiodarone est recommandé pour les patients ayant un syndrome Wolff-Parkison-White (WPW) (6).

NB : Le syndrome WPW est une fibrillation atriale survenant en association avec une préexcitation, dans laquelle l'influx électrique n'est pas ralenti par le nœud AV.

Le tableau ci-dessous présente des informations sur les médicaments utilisés pour contrôler la fréquence cardiaque dans le traitement de la fibrillation atriale péri-opératoire et post-opératoire.

Médicament	Indication pour la FA post-opératoire / péri-opératoire	Posologie	Bénéfices	Effets indésirables
Bêta-bloquants				
Landiolol	Oui	100 mcg/kg I V s u r 1 min, suivie d'une perfusion continue de 10 à 40 mcg/kg/min. (<80mcg/kg/min.) Ou dose d'entretien seul	Action brève et durée brève. Effet inotrope négatif très peu marqué	Fréquent : Hypotension, bradycardie
Esmolol	Oui	500 mcg/kg en IV sur 1 min., puis 0,05–0,2 mg/kg/min.	Action brève et durée brève.	Bronchospasme, hypotension, bloc AV, peut aggraver une ICC.
Aténolol	Non	1–5 mg en IV sur 5 min., répéter après 10 min., puis 50–100 mg par voie orale deux fois par jour.	Apparition rapide du contrôle de la fréquence.	Bronchospasme, hypotension, bloc AV, peut aggraver une ICC.
Métoprolol	Non	1–5 mg en IV sur 2 min., puis 50–100 mg par voie orale deux fois par jour.	Apparition rapide du contrôle de la fréquence.	Bronchospasme, hypotension, bloc AV, peut aggraver une ICC.
Inhibiteurs calciques				
Vérapamil	Non	2,5-10 mg en IV sur 2 min., puis 80-120 mg par voie orale deux fois par jour.	Action brève.	Bloc AV, peut aggraver une ICC.
Diltiazem	Non	0,25 mg/kg en IV sur 2 min., puis 5-15 mg/heure en IV.	Action brève.	Bloc AV, peut aggraver une ICC.
Digoxine	Non	0,25–1 mg en IV, puis 0,125–0,5 mg/jour en IV ou par voie orale.	Peut être utilisé chez les patients souffrant d'ICC.	Nausées, bloc AV.

Tableau 10. Médicaments utilisés pour contrôler la fréquence dans la fibrillation atriale péri-opératoire et post-opératoire

Contrôle pharmacologique du rythme

Le tableau ci-dessous présente des informations sur les médicaments utilisés pour rétablir le rythme sinusal chez les patients atteints de fibrillation atriale post-opératoire (6).

Médicament	Indication dans la FA post-opératoire	Posologie	Bénéfices	Effets indésirables
Amiodarone	Non	2,5–5 mg/kg en IV sur 20 min., puis 15 mg/kg ou 1,2 g sur 24 heures.	Peut être utilisée chez les patients atteints de dysfonction sévère du VG.	Dysfonctions thyroïdienne et hépatique, torsades de pointes, fibrose pulmonaire, bradycardie, photosensibilité.
Procaïnamide	Non	10–15 mg/kg en IV jusqu'à 50 mg/min.	Les niveaux thérapeutiques sont rapidement atteints.	Hypotension, fièvre, s'accumule en cas d'insuffisance rénale, peut aggraver une ICC, requiert une surveillance des taux médicamenteux.

Tableau 11. Médicaments utilisés pour contrôler le rythme dans la fibrillation atriale post-opératoire

B) Pharmacologie et utilisation clinique d'un bêta-bloquant intra-veineux ultra-court : Le landiolol

Dans un premier temps, nous allons voir les généralités sur les bêta-bloquants (1), la pharmacologie du landiolol (2), puis l'utilisation clinique du landiolol dans le traitement préventif de la FAPO (3) et enfin la description de la méta-analyse que j'ai réalisé concernant le landiolol dans le traitement préventif de la FAPO en chirurgie cardiaque (4).

1) Généralités sur les bêta-bloquants

Les bêtabloquants (BB), également connus sous le nom de bloqueurs bêta-adrénergiques, sont une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs des récepteurs bêta-adrénergiques. Il s'agit d'une des classes thérapeutiques les plus prescrites.

Même s'ils ne sont plus des antihypertenseurs de première ligne, ils restent un pilier de la pharmacologie cardiovasculaire notamment chez les angineux, les insuffisants cardiaques, en cas de troubles du rythme et chez les porteurs de maladies de l'aorte. En plus des indications traditionnelles dans la migraine, la cirrhose hépatique, le glaucome, l'hémangiome de l'enfant et l'hyperthyroïdie, de nouveaux champs thérapeutiques sont explorés chez les cancéreux et les patients souffrant d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (60).

Les BB sont des antagonistes des récepteurs bêta adrénergiques présents dans plusieurs tissus et organes. Le principal mécanisme d'action s'explique par la liaison et le blocage de ces récepteurs (d'où leur nom), qui en conséquence ne sont plus disponibles pour se lier aux catécholamines (noradrénaline, adrénaline).

Il existe deux principaux types de récepteurs bêta-adrénergiques : les récepteurs Bêta-1 et bêta-2.

Lorsqu'elles ne sont pas inhibées, les catécholamines (la noradrénaline) libérées par les nerfs sympathiques se lient aux récepteurs bêta-1 et bêta-2 des cellules cibles. Cela stimule les cellules, entraînant respectivement, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité dans le cœur et la dilatation des bronchioles dans les poumons.

Le tissu cardiaque contient principalement des récepteurs bêta-1, qui sont également situés dans les reins.

En revanche, bien que certains récepteurs bêta-2 soient également présents dans le cœur, **les récepteurs bêta-2 sont plus fréquents dans les poumons, le foie, le pancréas et le muscle lisse artériel squelettique.** Les effets globaux observés avec le bêta-bloquant dépendent en grande partie du type de récepteur qui est inhibé, comme décrit ci-dessous.

L'effet des BB se manifeste en « négatif » des effets de l'activation sympathique, et sera d'autant plus marqué que celle-ci est forte.

Les récepteurs bêta adrénergiques sont des récepteurs couplés aux protéines G de type Gs. La liaison de la noradrénaline entraîne une activation de l'adénylate cyclase (premier médiateur), de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique, deuxième médiateur) et l'activation de la phosphokinase A (troisième médiateur) (60).

L'hétérogénéité de cette classe thérapeutique est liée à la sélectivité du blocage des récepteurs bêta adrénergiques cibles et à une grande variabilité pharmacocinétique entre molécules.

Dans le cœur où se trouvent les récepteurs bêta-1 et bêta-2, la liaison de ces récepteurs par les catécholamines est associée à une **fréquence cardiaque élevée** (FC) et à une **augmentation de la**

contractilité myocardique, tandis que dans les **artères**, les veines et les **bronches** où seuls les récepteurs bêta-2 sont localisés, la liaison des catécholamines provoque une **dilatation** par une **relaxation des muscles lisses** (mécanisme défensif).

En cas d'effort, l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité, accompagnée d'une dilatation des bronches et des vaisseaux, permet de répondre à une demande accrue d'oxygène.

Dans le même temps, le **système vasculaire** et les **bronches** doivent être **dilatés** pour que le patient reçoive le maximum d'**oxygène**. Ceci peut être réalisé en bloquant sélectivement les récepteurs bêta 1 dans le cœur, tout en maintenant la liaison des catécholamines aux récepteurs bêta 2.

Pour un patient dans un état critique, il est important de **réduire la FC** afin de **réduire la consommation d'oxygène** tout en **maintenant la contractilité myocardique**.

Certains agents bloquent les récepteurs bêta-1 et bêta-2, tandis que d'autres bloquent principalement les récepteurs bêta-1 cardiaques. Ces derniers sont appelés agents sélectifs bêta-1 ou cardiosélectifs.

Les bêta-bloquants non sélectifs se lient aux récepteurs bêta-1 et bêta-2, empêchant ainsi la noradrénaline de se lier, ce qui entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité, ainsi qu'une constriction des bronchioles.

Le tableau ci-dessous résume la distribution des récepteurs bêta adrénergiques et l'effet des bêtabloquants (60).

Sous type prédominant	Tissu, organe	Effet des bêtabloquants
Bêta-1	Myocarde : tissu conduction	Chronotrope, Dromotrope et bathmotrope négatifs
	Myocarde : Myocytes	Inotrope et lusitrope négatifs
	Appareil glomérulaire Juxta-	Réduction de la sécrétion de rénine
	Tissu adipeux	Lipolyse
Bêta-2	Artères musculaires	Vasoconstriction
	Bronches	Bronchoconstriction
	Œil	Diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse
	Vessie (relaxation)	
	Utérus gravide (relaxation)	
	Foie, muscle	Diminution de la glycogénolyse
Pancréas	Diminution de la sécrétion d'insuline induite par le glucose	
Bêta-3	Tissu adipeux	Lipolyse

Tableau 12. Distribution des récepteurs bêta adrénergiques et l'effet des bêtabloquants.

2) Pharmacologie du Landiolol

Rapibloc® de sa Dénomination Commune International (DCI), landiolol, a pour principe actif le chlorhydrate de landiolol, une (aryloxy) propanolamine substituée. RAPIBLOC® (landiolol) est un bêta-bloquant cardio-sélectif administré par voie parentérale, caractérisé par une action rapide et de courte durée d'action permettant d'adapter rapidement la dose.

Dans cette partie, seront décrites les indications thérapeutiques (a), l'administration (b), le profil pharmacologique (c) et les contre-indications du landiolol (d).

a) Indications thérapeutiques

Synthétisé pour la première fois en 1991 au Japon, le landiolol est commercialisé en Asie depuis 2002.

L'efficacité cliniquement prouvée du RAPIBLOC® (landiolol) dans la réduction de la fréquence cardiaque a conduit à l'octroi d'une Autorisation européenne de Mise sur le Marché (AMM) en novembre 2016 avec les indications suivantes (61,62) :

- **Tachycardies supraventriculaires**, en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une **fibrillation ou un flutter auriculaire** afin **d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire**, ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.
- **Tachycardie sinusale non compensatoire**, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.
- RAPIBLOC® (landiolol) n'est pas indiqué pour une utilisation chronique.

Le landiolol a été évalué le 25 juillet 2018 par la commission de la transparence de la HAS et a obtenu un avis positif pour l'inscription sur la liste des collectivités dans les indications de l'AMM. Le landiolol a obtenu un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu de niveau V par rapport à la stratégie thérapeutique de prise en charge actuelle (63).

b) Administrations

Le RAPIBLOC® (landiolol) est administré par **injection intraveineuse en bolus** (RAPIBLOC® (landiolol) 20mg) ou en **perfusion continue** (RAPIBLOC® (landiolol) 300mg) après une **dose de charge initiale**. RAPIBLOC® (landiolol) est réservé à une **utilisation péri- ou post-opératoire**, au **bloc**, en service de **réanimation**, en service de **soins intensifs** ou en **situation d'urgence cardiovasculaire**, lorsqu'une **réduction rapide de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle est recherchée**. RAPIBLOC® (landiolol) est **réservé à l'usage hospitalier** (61,62).

c) Profil pharmacologique

L'action des bêta-bloquants dans l'organisme peut être décrite à l'aide de trois paramètres :

- Le **délai d'action** est le délai entre l'administration d'un médicament et l'observation de ses effets thérapeutiques. Le délai d'action est **très court** (quelques minutes) pour les bêta-bloquants administrés par **voie intraveineuse**, alors que la plupart des bêta-bloquants administrés par voie orale nécessitent un certain temps pour agir (Absorption/Distribution).

- La **demi-vie d'élimination** est la période nécessaire entre l'administration d'un médicament et l'élimination de 50% de ce médicament. Les bêta-bloquants avec des demi-vies longues possèdent une durée d'action prolongée.
- La **durée d'action** est la durée pendant laquelle le médicament agit. Les bêta-bloquants à durée d'action plus courte (agents à courte durée d'action) doivent être administrés plus fréquemment pour maintenir un bêta-blocage continu.

Le RAPIBLOC® (landiolol) se caractérise par :

- **Cardio-sélectivité bêta 1 élevée** pour un effet chronotrope négatif marqué (64–66)
- **Impact limité sur la pression artérielle** pour une large utilisation clinique (66)
- **Réduction rapide de la fréquence cardiaque** pour une titration précise (62,66)
- **Demi-vie ultra courte** pour un ajustement de la dose (62,64,66,67)
- **Un schéma posologique simple** (62)

Molécule	Délai d'action	Demi-vie d'élimination	Durée d'action	Cardiosélectivité	Effet hypotenseur
Landiolol	1 min	4 min	15 min	Bêta-1 >>> bêta-2 ; 255	–
Esmolol	1 – 2 min	9 min	10 - 20 min	Bêta-1 >> bêta-2 ; 33	+
Aténolol	2 min	6 à 7 h	12 h	Bêta-1 > bêta-2 ; 4.7	++
Propranolol	< 10 min	4 h	12 h	Non-sélectif	++

Tableau 13. Comparaison entre les différents bêta-bloquant IV

Cardio-sélectivité bêta-1 élevée

L'affinité du Landiolol est représentée par la constante de dissociation à l'équilibre des ligands des récepteurs : K_i . Cette constante est obtenue par calcul de la concentration en ligand à ajouter pour déplacer 50 % des ligands radioactifs fixés sur le récepteur.

Le landiolol est un bêtabloquant « ultra » cardio-sélectif avec une affinité pour les récepteurs bêta1 255 fois plus importante que pour les récepteurs bêta2 (et 8 fois supérieure à celle de l'esmolol) (66).

Cette sélectivité est liée à sa structure stéréochimique : **le Landiolol est un énantiomère S pur** (sans énantiomère R), **qui est responsable d'une activité hautement cardio-sélective** suivie d'un mécanisme efficace de contrôle rapide de la fréquence cardiaque, sans provoquer d'effets indésirables liés à l'énantiomère R.

Sa synthèse permet d'obtenir des composés lévogyres qui expliquent son affinité pour les récepteurs bêta1 (66).

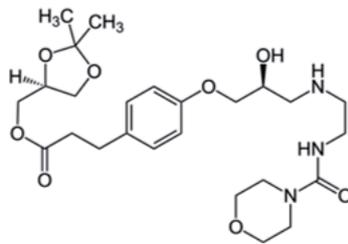


Figure 29. Structure du Landiolol (énantiomère S pur)

Le Landiolol a la cardiosélectivité la plus élevée parmi les bêta-bloquants par voie intraveineuse (tableau ci-dessus), bloquant l'activité adrénérgique des ganglions sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires (AV), ce qui diminue la fréquence cardiaque.

Le blocage des récepteurs bêta-2 :

- provoque une **bronchoconstriction dans le muscle lisse bronchique**, qui peut être mortelle chez les patients souffrant d'**asthme** ou de **broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)**.
- peut interférer avec la sécrétion d'insuline et le métabolisme du glucose dans le pancréas.

Les bêta-bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés chez les patients atteints de **BPCO**. En comparaison aux autres bêtabloquants, le landiolol a une action minime (voire négligeable) sur les voies aériennes supérieures.

NB : Les bêta-bloquants sont peu prescrits chez les patients atteints de BPCO, or une revue systématique de 14 études randomisées avec un suivi de un à sept ans a révélé que les bêta-bloquants chez les patients atteints de BPCO avec des comorbidités cardio-vasculaires réduisaient significativement la mortalité globale (68). La crise d'asthme aiguë reste une contre-indication.

Ainsi, un bêta-1-bloquant cardio-sélectif réduit non seulement la demande myocardique en oxygène pendant l'exercice, mais il respecte également l'hyperémie (vasodilatation = apport en oxygène) coronaire à l'effort médiée par les récepteurs bêta-2, tout en réduisant la fréquence cardiaque de manière sélective.

Impact limité sur la pression artérielle

L'antagonisme des **canaux calciques** et **sodiques** dans le muscle cardiaque contribue à diminuer davantage la contractilité.

Le Landiolol diminue la fréquence cardiaque, mais en même temps, il ne bloque **pas les canaux calciques et sodiques pendant le potentiel d'action des cardiomyocytes**. Il ne **diminue donc pas la contractilité cardiaque** et a un **effet limité** sur la **pression artérielle** (66,69).

De plus, **le Landiolol ne bloque pas les récepteurs bêta-1 dans le rein**. Il a donc un **effet limité sur la production de rénine** et par conséquent, il a un effet limité sur la régulation de la pression artérielle par le rein (70).

Réduction rapide de la fréquence cardiaque

Dans l'étude de Krüml et al (66), qui comparé le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique dans l'administration du bolus de landiolol et d'esmolol chez un groupe de volontaires sains, le délai d'action sur la fréquence cardiaque était **d'une minute pour le landiolol** (versus 2 minutes pour l'esmolol).

Après administration IV, la distribution du landiolol est rapide, limitée au compartiment plasmatique (propriétés hydrophiles du chlorhydrate de landiolol).

Le volume de distribution du Landiolol est de **0,3 L / kg - 0,4 L / kg. (L=litre)**

Chez un homme de 70 kg, les fluides contenus dans son corps sont de 42 L : le volume de distribution du Landiolol varie donc de 21 à 28 L.

Un volume de distribution réduit permet d'atteindre une concentration plasmatique donnée à partir d'une dose plus faible. Moins la distribution dans les tissus est importante, moins les risques de toxicité potentielle sont élevés.

Demi-vie ultra courte

Les bêta-bloquants diffèrent considérablement dans leurs demi-vies d'élimination. Les agents à demi-vie plus longue (restant dans l'organisme pendant une période plus longue) n'ont pas besoin d'être dosés aussi fréquemment que les agents à demi-vie plus courte, mais peuvent être associés à des événements indésirables dont la résolution peut prendre plus de temps.

Les agents ayant des demi-vies plus courtes doivent être dosés plus fréquemment. En situation aiguë, l'avantage des bêta-bloquants à demi-vie courte est qu'ils peuvent être titrés et sevrés plus rapidement que les agents à demi-vie plus longue.

Le titrage consiste à ajuster progressivement la dose d'un médicament jusqu'à l'obtention de résultats optimaux. Les patients réagissent différemment à des doses équivalentes d'antagonistes bêta, de sorte que la posologie doit être individualisée.

De plus, en raison de leurs effets cardiovasculaires, des doses excessives de bêta-bloquants peuvent mettre la vie du patient en danger.

Les agents à demi-vie plus longue peuvent être plus lents à titrer ; ainsi, lorsqu'un **titrage rapide est souhaité**, des agents à **demi-vie plus courte** sont préférés.

Chez les patients gravement malades, les agents administrés par voie intraveineuse à ultra-courte durée d'action présentent un avantage évident, car ils peuvent être arrêtés rapidement en cas d'effets indésirables. **Le Landiolol a un délai d'action rapide et une durée d'action ultra-courte, ce qui signifie que le dosage peut être titré pour optimiser le contrôle de la fréquence cardiaque dans les situations aiguës.** De plus, **le Landiolol a la cardiosélectivité la plus élevée**, de sorte qu'il présente une moindre incidence d'effets indésirables comparé à la classe des bêta-bloquants moins sélectifs (esmolol) ou non sélectifs (propranolol).

La demi-vie du landiolol est extrêmement courte de l'ordre de 3,5 à 4 minutes (62,71).

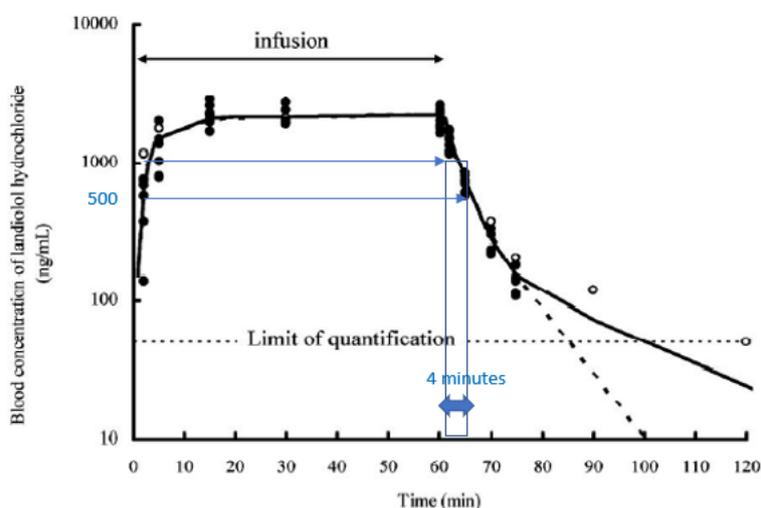


Figure 30. D'après Honda et al, 2008 (71) Concentration sanguine du Landiolol au cours du temps

Les énantiomères R et S sont métabolisés et éliminés par différentes voies.

Contrairement à l'esmolol, le Landiolol est un énantiomère S pur.

Le **Landiolol** est rapidement métabolisé dans le plasma par les pseudocholinestérases et les carboxylestérases, mais contrairement à l'esmolol, il ne produit pas de méthanol.

In vitro, la molécule mère et les métabolites du Landiolol n'ont aucun effet inhibiteur sur les co-enzymes du cytochrome P450 (72).

L'esmolol est métabolisé dans le sang par les estérases et excrété par le rein.

Un schéma posologique simple

RAPIBLOC® (landiolol) 300 mg poudre est reconstitué dans un volume réduit, de 50 ml, permettant l'obtention d'une solution dosée à 6 mg/ml (300mg/50ml), devant être administrée avec une pompe à perfusion ou une pompe à moteur.

RAPIBLOC® (landiolol) 300 mg permet ainsi la prise en charge des patients à la dose nécessaire tout en limitant l'apport de fluide.

RAPIBLOC® (landiolol) 300 mg peut également être reconstitué dans des solutés différents tels que solution de Ringer ou solution de Ringer-lactate, ce qui peut être utile quand la solution NaCl 9 mg/ml (0,9%) n'est pas adaptée à la situation clinique du patient.

RAPIBLOC® (landiolol) 300mg présente un schéma posologique plus simple que BREVIBLOC (esmolol) 10mg/ml ou ESMOCARD (esmolol, générique de BREVIBLOC) 2500mg, avec un schéma unique quand BREVIBLOC (esmolol) et ESMOCARD (esmolol, générique de BREVIBLOC) proposent 4 schémas posologiques.

Par ailleurs, la solution reconstituée à partir de RAPIBLOC® (landiolol) 300mg est dosée à 6mg/ml et permet ainsi de proposer une conversion simple du calcul en microgramme/kg/ml en débit de perfusion par heure, habituellement utilisé par les infirmiers ou cliniciens : la dose de charge 100 µg/kg/min correspond au poids du patient en ml/heure (ex. 70kg = 70ml/heure) et la dose d'entretien correspond au poids du patient divisé par dix en ml/heure (ex. 70kg = 7ml/heure)(62).

La posologie de la forme RAPIBLOC 20 mg/2 ml, solution à diluer injectable diffère de la posologie de la forme RAPIBLOC 300 mg, poudre pour solution pour perfusion (61).

Le dosage de landiolol doit être titré de façon individuelle.

Administrer un **bolus intraveineux** de **0,1 à 0,3 mg/kg**.

Il est conseillé de commencer par un bolus de 0,1 à 0,2 mg/kg.

L'effet bradycardisant peut durer entre 5 à 20 minutes.

Dans le cas où l'efficacité serait insuffisante, augmenter la dose à 0,2 ou 0,3mg/kg.

L'administration par bolus peut être répétée si nécessaire jusqu'à une **dose maximale journalière de 100mg** par jour pour un même patient. Cette dose peut être répartie en 5 à 15 doses par jour (5 fois 20mg par dose par patient correspondant à 5 fois 0,3mg/kg à 15 fois 7mg par dose par patient correspondant à 15 fois 0,1mg/kg).

Pour des durées d'administration plus longues, il est préférable d'utiliser la solution pour perfusion de landiolol préparée à partir de la poudre pour solution à perfuser à reconstituer.

d) Contre-indications

Le tableau ci-dessous regroupe les contre-indications du Landiolol (61,62) :

RAPIBLOC 300 mg		RAPIBLOC 20mg/2ml
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients		
Bradycardie sinusale sévère (moins de 50 battements par minute)		
Maladie du sinus		
Troubles graves de la conduction auriculo-ventriculaire (sans stimulateur cardiaque), blocs auriculo-ventriculaires du second et troisième degré		
Choc cardiogénique		
Hypotension sévère		
Insuffisance cardiaque décompensée lorsqu'elle est considérée comme n'étant pas liée à l'arythmie	Insuffisance cardiaque décompensée	
4Hypertension pulmonaire		
Phéochromocytome non traité		
Crise d'asthme aiguë		
Acidose métabolique sévère et non corrigable		

Tableau 14. Contre-indications du Landiolol

3) Utilisation clinique du Landiolol dans le traitement préventif de la fibrillation atriale péri-opératoire (FAPO)

Lorsque la FAPO survient en période postopératoire, les bêta-bloquants constituent le traitement de référence, recommandé en première intention en chirurgie cardiaque.

Le landiolol a été utilisé en toute sécurité et est recommandé dans les directives japonaises pour contrôler la fréquence cardiaque chez les patients souffrant de fibrillation atriale et de dysfonctionnement cardiaque (73).

Il a été démontré que le landiolol, lorsqu'il est utilisé à faible dose pendant la période postopératoire, réduit l'incidence de la FAPO sans augmentation de l'incidence des effets secondaires par rapport au traitement standard (74,75).

Ces résultats sont cohérents avec la plupart des études rétrospectives réalisées en chirurgie cardiaque ou non cardiaque.

L'effet protecteur du landiolol en prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque a été démontré dans de nombreuses études et a fait l'objet de 4 méta-analyses (56,75–77).

Dans la dernière méta-analyse réalisée (75) (exclusivement chez des patients japonais), 6 études ont été incluses pour un total de 571 patients.

Chaque étude a inclus 60 à 140 patients, âgés de 67 à 71 ans. Quatre des 6 études ont impliqué des patients ayant subi une chirurgie cardiaque impliquant un pontage cardiopulmonaire.

Dans les 6 études, la dose initiale de landiolol était de 2 à 10 µg/kg/min, avec des durées de perfusion allant de 48 à 72 heures.

Dans 4 études, la perfusion de landiolol a débuté pendant la chirurgie, alors qu'elle a débuté en post-opératoire dans 2 études.

L'étude a conclu à l'effet bénéfique du landiolol pour réduire l'incidence de la FAPO par rapport au groupe témoin, respectivement 14 % contre 38 % (P<0,01). Le Landiolol a significativement réduit l'incidence de la fibrillation atriale au cours de la première semaine post-opératoire. L'utilisation de landiolol est associée à une réduction d'environ 2.8 fois moins de survenue de FAPO en postopératoire.

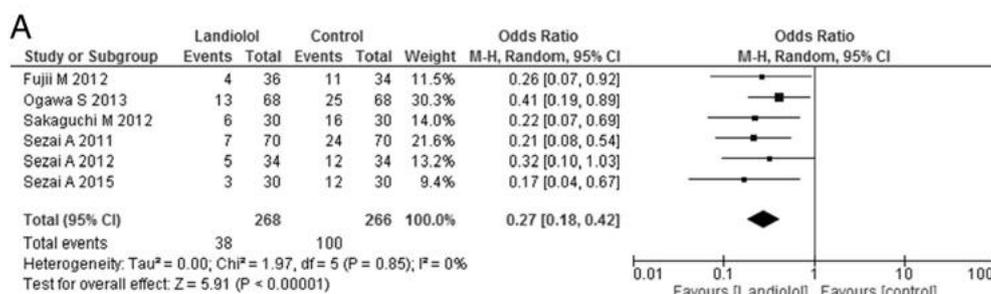


Figure 31. Effets protecteurs du landiolol en prévention sur les accès de passage en FAPO

Les limites de ces données tiennent au fait qu'elles proviennent principalement d'études rétrospectives sur de petits échantillons et qu'elles ont été menées exclusivement sur une population asiatique, plus particulièrement japonaise, alors que nous savons que le phénotype asiatique peut induire une certaine différence dans les résultats par rapport aux non-asiatiques.

Chez les patients non asiatiques, des avantages similaires pourraient être constatés et la réduction de la FAPO par cette stratégie pourrait être associée à un coût inférieur, comme cela a déjà été évalué dans des modèles pharmaco-économiques.

4) Réalisation d'une méta-analyse concernant le Landiolol dans le traitement préventif de la fibrillation atriale péri-opératoire (FAPO) en chirurgie cardiaque

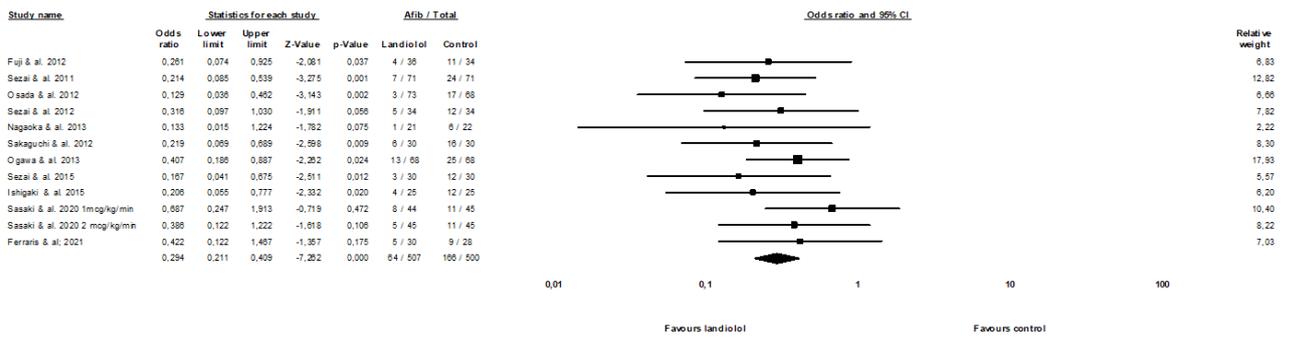
A l'aide du logiciel Comprehensive Meta-analysis, j'ai réalisé une méta-analyse afin d'inclure les dernières études du Landiolol dans le traitement préventif de la FAPO en chirurgie cardiaque.

Les raisons d'exclusions de certaines études étaient : la mauvaise population, le mauvais critère primaire, le mauvais comparateur etc.

J'ai inclus 11 études, représentant 1007 patients :

- Sezai et al, 2011 (78)
- Sezai et al, 2012 (79)
- Fujii et al, 2012 (80)
- Ogawa et al, 2012 (81)
- Osada et al, 2012 (82)
- Sakaguchi et al, 2012 (83)
- Nagaoka et al, 2013 (84)
- Ishigaki et al, 2015 (85)
- Sezai et al, 2015 (86)
- Sasaki et al, 2020 (87)
- Ferraris et al, 2021 (88)

Landiolol for prevention of POAF in Cardiac Surgery



Event: Atrial Fibrillation

En incluant les dernières études RCT du landiolol dans le traitement de la FAPO en chirurgie cardiaque, la méta-analyse conclut à l'effet bénéfique du landiolol pour réduire l'incidence de la FAPO par rapport au groupe témoin.

Cette méta-analyse inclut les mêmes biais au niveau des données (petites études, population asiatique hormis l'étude de Ferraris et al).

C) La valeur économique des bêta-bloquants intraveineux ultracourts

Nous allons voir les généralités sur l'évaluation médico-économique (1), la particularité des coûts hospitaliers (2), l'analyse de l'étude médico-économique du landiolol dans le traitement préventif de la FAPO (3) et enfin la modélisation d'un protocole médico-économique dans le cadre d'un essai clinique de phase III randomisée, basé sur 3 centres français (4).

1) Généralités sur l'évaluation médico-économique

La contrainte financière pèse de plus en plus fortement sur le système de santé sous l'effet du vieillissement et de l'arrivée d'innovations coûteuses qui engendrent une croissance continue des dépenses. Ce contexte suscite un besoin croissant de rationalisation dans l'emploi des ressources affectées à la santé (89).

En 2008 en France, la loi a élargi les missions de la Haute Autorité de Santé (HAS) en y intégrant la possibilité de « *publier des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces* »¹. A cette fin a été créée la « commission évaluation économique et santé publique (CEESP) » de la HAS.

L'évaluation médico-économique (EME) est une discipline dont l'importance est croissante depuis plusieurs années. C'est un outil d'aide à la décision médicale qui ne se résume pas à « choisir la stratégie la moins chère » mais vise plutôt à l'utilisation optimale des ressources disponibles. Elle est centrée sur l'appréciation de l'efficacité.

Très récemment souligné dans le rapport de la mission « Borne » sur la régulation et le financement des produits de santé, les données médico-économiques vont prendre de plus en plus d'importance dans l'évaluation des médicaments ou des dispositifs médicaux (90).

Les évaluations médico-économiques jouent un rôle essentiel dans la prise de décision en matière de soins de santé, car elles aident les parties prenantes à faire des choix éclairés sur l'allocation des ressources. Par exemple, les décideurs politiques peuvent utiliser ces évaluations pour décider des programmes de soins de santé à financer, les compagnies d'assurance peuvent les utiliser pour déterminer les politiques de couverture, et les cliniciens peuvent les prendre en compte lors de la sélection des options de traitement pour les patients individuels.

L'approche médico-économique vise à mesurer l'efficacité d'un produit, d'une procédure ou d'une organisation en rapportant ses résultats aux coûts qu'il ou elle engendre, c'est-à-dire à quantifier simultanément l'ensemble des coûts et des conséquences des stratégies comparées, à savoir (89) :

- leurs effets cliniques, et en particulier les effets sur la mortalité, la morbidité, la qualité de vie des patients
- les coûts de prise en charge

Jusqu'à la naissance de la discipline, seule l'efficacité clinique d'une nouvelle stratégie ou d'une nouvelle thérapeutique servait de critère décisionnel. Maintenant, on se base sur deux approches :

- l'approche médicale qui s'intéresse aux résultats mesurés par l'efficacité thérapeutique et le service médical rendu au regard des autres solutions thérapeutiques proposées et qui en France conduit à n'écartier que les traitements inutiles, nuisibles ou moins efficaces que d'autres
- l'approche budgétaire qui s'intéresse aux dépenses engendrées par le produit et cherche à évaluer la distribution des dépenses et des gains monétaires engendrés au cours du temps pour les différents agents (publics ou privés) concernés par l'entrée d'un produit dans le panier de soins.

¹ Article 41 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2008

Il s'agit donc d'établir la « rentabilité » d'une intervention publique en santé, sans que celle-ci ne soit considérée sous un angle exclusivement financier : les avantages peuvent s'exprimer sous la forme de bénéfices non monétaires, incluant des dimensions comme l'accès aux soins ou l'équité (91).

L'analyse budgétaire permet en effet de s'assurer de la capacité à financer le choix privilégié et également d'identifier les éventuelles évolutions à anticiper dans l'organisation des soins pour mobiliser les économies potentielles ou au contraire prévoir les coûts indirects à couvrir (89).

In fine, réaliser une étude médico-économique revient à identifier un différentiel de coûts (entre la situation A et la situation B) ainsi qu'un différentiel d'effets (ceux qui résultent de la situation A par rapport à ceux résultant de la situation B).

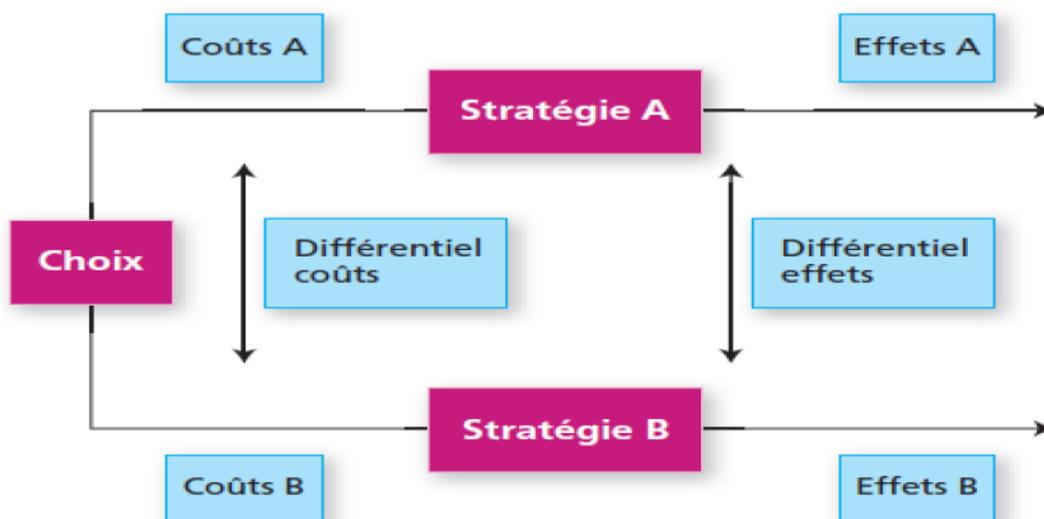


Figure 32. Nature de l'évaluation économique, d'après Lévy P. (91)

Trois grands types d'études composent cet arsenal méthodologique :

- Les études de type "Coût - Efficacité" ont pour but de calculer un écart entre des effets mesurés dans le domaine de la mortalité ou de la morbidité relatifs à la situation A par rapport avec la situation B (il peut s'agir d'un indicateur pharmacologique, biologique ou d'évènements cliniques relevant de la morbi-mortalité), tout en les mettant en regard d'un écart entre les coûts générés par la situation A par rapport à la situation B. Elle s'exprime en unités naturelles.

- Les études de type "Coût - Utilité" cherchent à mesurer un écart entre des effets de type qualitatifs (par exemple 'QUALY' Quality Adjusted Life Year) ramené à l'écart de coûts générés par la situation A par rapport à la situation B. Elle cherche à mesurer l'effet des interventions sur le bien-être des patients.

- Les études de type "Coût - Bénéfice" se fixent de calculer un écart entre des effets de type gestionnaire (économies générées, retour sur investissement, productivité) de la situation A par rapport avec la situation B, parallèlement à l'écart entre les coûts générés par la situation A par rapport à la situation B. Ce type d'étude est peu utilisé dans le domaine de la santé du fait de difficultés réelles ou présumées à pouvoir valoriser en termes monétaires des modifications touchant à la santé des individus.

L'évaluation médico-économique fait extensivement appel aux techniques de modélisation pour l'aide à la décision. Les modèles d'analyse décisionnelle sont particulièrement adaptés à la problématique de l'évaluation économique en santé. La comparaison d'interventions de santé sur un critère d'efficacité nécessite en effet l'intégration d'informations de nature différente et provenant de sources multiples (clinique, économique, épidémiologique, sociologique, biologique,

technologique, etc.). En synthétisant et en intégrant l'ensemble de ces données, le modèle d'évaluation économique permet d'estimer le coût et le résultat attendu des interventions de santé étudiées, y compris en situation d'information imparfaite (données probantes parcellaires ou dispersées entre plusieurs études) (92). On peut notamment citer les modèles de Markov.

La recherche de l'efficacité, c'est-à-dire de la rentabilité médico-économique d'un bien ou d'une stratégie de santé mesurée par son ratio incrémental coût efficacité (ICER) ou son ratio différentiel coût résultat (RDCR) constitue l'objet principal de l'évaluation économique des biens et des stratégies de santé. L'ICER représente une mesure sommaire de la valeur économique d'une intervention par rapport à une autre solution. L'ICER est calculé en divisant la différence des coûts totaux (coût différentiel) par la différence de l'effet choisi (effet différentiel) afin d'obtenir un ratio de "coût supplémentaire par unité supplémentaire d'effet sur la santé".

Cette efficacité ne préjuge toutefois en rien de la capacité à payer des systèmes de santé. Dans l'évaluation médico-économique, en plus de l'efficacité, on parle également de la solvabilité.

L'appréciation de l'accessibilité financière est réalisée à travers l'analyse d'impact budgétaire. Celle-ci va documenter les conséquences budgétaires pour une institution donnée du choix d'une stratégie préventive ou thérapeutique jugée « coût-efficace » (91).

Le tableau ci-dessous présente les principales différences entre les modèles coût-efficacité (MCE) ou coût-utilité (MCU) et les modèles d'impact budgétaires (MIB) en fonction de leur méthodologie : (91)

	MCE ou MCU	MIB
<i>Objectif</i>	Efficience coût-résultat	Capacité à payer des institutions
<i>Indicateur d'efficacité</i>	Indicateurs cliniques QALYs	A travers la balance des coûts engagés et évités
<i>Horizon temporel</i>	Dépendant du contexte médical (espérance de vie des patients)	Dépendant de l'horizon budgétaire des institutions (3 à 5 ans)
<i>Perspective</i>	Sociétale ou payeur public en dernier ressort	Payeur public et institutions concernées (hôpitaux, institutions médico-sociales), etc.
<i>Nature des coûts</i>	Coûts directs et indirects réels (hors transferts)	Coûts budgétaires supportés par les institutions (tarifs)
<i>Actualisation des coûts</i>	Oui	Non
<i>Prise en compte du contexte épidémiologique</i>	Non (point de vue d'un patient représentatif)	Oui (impact de la diffusion de la technique)
<i>Caractéristiques de la population d'intérêt</i>	Représentative au plan national	Représentative de la population traitée par les institutions concernées (sous-populations)
<i>Traitement de l'incertitude – Analyses de sensibilité</i>	Déterministes et/ou stochastiques	Scénarios

Tableau 15. Différences MCE/MCU et MIB

2) Particularités des coûts hospitaliers

Le questionnement de l'impact économique de la modification de la prise en charge des patients est devenu crucial, autant du point de vue des établissements de santé, que du point de vue des décideurs publics (93).

Les hôpitaux, aujourd'hui financés principalement par les groupes homogènes de séjours (GHS), se doivent également d'évaluer au mieux l'impact économique de l'introduction de leurs innovations ou des changements de leurs pratiques quotidiennes, avant de les intégrer dans la routine. Les études économiques, ainsi que les évaluations médico-économiques, se multiplient donc dans les établissements de santé ces dernières années.

Lorsque les stratégies thérapeutiques comparées nécessitent l'utilisation des ressources hospitalières, il est important d'estimer les coûts correspondants de façon correcte et précise, car ils sont généralement bien plus élevés qu'en ambulatoire. Il existe deux méthodes (91):

- Le gross-costing : logique de forfaitisation
- Le micro-costing : logique de décomposition fine des éléments de coût

Dans les pays comme la France où les séjours hospitaliers sont financés de façon forfaitaire (T2A), on peut se référer au coût estimé pour chaque type de séjour.

La tarification à l'activité (T2A) a été introduite par la loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 dans le cadre du plan de modernisation de l'hôpital « Hôpital 2007 ».

Le principe de la T2A est de s'appuyer sur **l'activité réalisée** par les établissements pour les financer. C'est un système de paiement « prospectif », fondé sur un coût défini **a priori** selon la nature des séjours hospitaliers, et non plus sur une autorisation de dépenses.

Le financement à l'activité s'appuie sur le **Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)**, mis en place depuis 1997 par la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et collecté par l'ATIH depuis 2017 qui fournit une description « médico-économique » de l'activité (94). A partir du PMSI, on va définir une liste de Groupes Homogènes de Malades (GHM). Chaque GHM représente un niveau identique de consommation de ressources cliniquement cohérente. A chaque GHM est associé un ou plusieurs Groupe(s) Homogène(s) de Séjours (GHS) qui est un tarif sur la base duquel les établissements hospitaliers sont remboursés par l'assurance maladie (91).

On peut donc faire du « grosscosting » avec une source très utile, le PMSI :

- Il est élaboré sur la base de plusieurs millions de séjours issus de nombreux établissements qui constituent un échantillon
- Cet échantillon permet d'élaborer l'échelle nationale des coûts (ENC) pour les établissements publics et privés

Il y a certaines limites au gross-costing, notamment lorsque la différence entre deux stratégies tient à une réduction marginale (durée de séjour, modification de l'utilisation des ressources).

L'alternative est donc le micro-costing, c'est une technique d'estimation très précise dont les résultats reflètent les ressources exactes consommées pour la prise en charge de chaque patient. Elle consiste en une observation directe et détaillée en temps réel des ressources consommées à chaque étape de la prise en charge d'un patient (traitement, intervention chirurgicale, séjour hospitalier) ou par la mise en œuvre d'une technologie de santé (automate de biologie ...). Ces consommations de ressources sont ensuite valorisées monétairement à partir de diverses sources de données locales ce qui permet de calculer un coût unitaire de prise en charge pour chaque patient (et donc un coût moyen de prise en charge pour l'ensemble d'une population étudiée).

C'est l'approche la plus précise pour estimer le coût réel d'une intervention de santé à l'hôpital (93). Cette approche est lourde à mettre en œuvre et la représentativité est limitée du fait qu'elle est fondée sur un petit nombre de cas.

3) Etude médico-économique du Landiolol dans le traitement préventif de la fibrillation atriale péri-opératoire (FAPO)

Il existe une seule étude médico-économique européenne analysant l'utilisation du Landiolol dans le traitement préventif de la FAPO.

Celle-ci a été réalisée en Allemagne, afin d'analyser le rapport coût-efficacité de l'administration péri-opératoire du Landiolol par rapport aux standards de soins, à la non prévention (placebo) et à l'esmolol pour prévenir et traiter la FAPO (8).

Un modèle d'analyse décisionnelle a été utilisé pour estimer le rapport coût-efficacité de l'administration périopératoire de landiolol par rapport au standard of care (défini comme autres bêta bloquants, autres médicaments par exemple diltiazem ou aucune prévention) pour prévenir la FAPO.

Le modèle économique du landiolol a été conçu sur la base d'une méta-analyse de RCT (Li et al, 2015 (56)) et sur l'étude Sezai et al, 2015 (86) pour les deux populations de patients suivantes : (1) pour les patients ayant subi un mélange hétérogène d'interventions chirurgicales cardiaques (MIX-CS) en général et (2) pour un sous-groupe de patients ayant subi un pontage aorto-coronarien (CABG).

L'objectif du modèle était d'évaluer les avantages de la prévention, exprimés par une réduction des épisodes de FAPO et des complications. Les patients atteints de FAPO présentent une plus grande incidence de mortalité, de morbidité, une durée d'hospitalisation plus longue, y compris en soins intensifs, des réadmissions plus fréquentes et des coûts plus élevés.

L'utilisation des ressources a été déterminée à partir de l'essai clinique, de la littérature et des données des hôpitaux allemands. Les coûts ont été calculés du point de vue des hôpitaux allemands pour l'année 2016. Les résultats ont été exprimés en épisodes de FAPO évités. Les résultats ont été exprimés comme suit (1) moins d'épisodes de FAPO ; (2) économies de coûts ; et (3) le rapport coût-efficacité différentiel (ICER), exprimés en économies par épisode de FAPO évité.

Le modèle a été développé avec un horizon temporel correspondant à la durée du séjour hospitalier et des analyses de sensibilités déterministes ont été réalisées.

La population cible comprenait des patients subissant une chirurgie cardiaque. Dans les essais cliniques disponibles, tous les patients étaient japonais et, dans une large mesure, de sexe masculin. Tous les patients étaient âgés de plus de 60 ans.

Sur la base des études sélectionnées, le landiolol a été associé à une réduction significative des épisodes de FA après une chirurgie cardiaque (risque relatif [RR] = 0,35 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] 0,25-0,48 ; $p < 0,001$) par rapport au groupe témoin.

Le taux de complications chez les patients ayant reçu du landiolol était inférieur à celui des patients ayant reçu du SoC, mais les taux ne différaient pas de manière significative (6,6 % contre 9,3 % ; $p = 0,2900$).

Un taux de mortalité de 0,4 % a été observé chez les patients ayant reçu du landiolol en périopératoire et de 2,4 % dans le groupe témoin ($p = 0,0534$).

L'évaluation des coûts s'est fondée sur l'affectation des coûts aux états de santé. Le type et la fréquence des biens et services médicaux fournis au patient et la valeur monétaire (prix, tarifs et/ou coûts d'opportunité) de chaque unité de biens et services médicaux ont été utilisés pour calculer les coûts directs totaux dans le contexte allemand.

NB : Tous les essais cliniques pertinents ayant été réalisés au Japon, les données relatives à la consommation des ressources dérivées de ces essais (par exemple, la durée d'hospitalisation) n'ont

pas pu être utilisées dans le cadre de la présente évaluation économique de la santé. Il a été nécessaire d'inclure des données allemandes pour refléter la pratique clinique allemande.

L'analyse a recueilli les coûts d'hospitalisation résultant de la chirurgie cardiaque, y compris les coûts de l'unité de soins intensifs et les coûts des complications et de la réadmission à l'hôpital. Tous les coûts ont été tirés de listes de prix publiques, de catalogues de tarifs et de la littérature. En raison de la brièveté de l'horizon temporel du modèle, il n'a pas été nécessaire d'actualiser les coûts.

Pour le groupe de patients MIX-CS, les coûts totaux moyens comprenaient les coûts pondérés de toutes les interventions chirurgicales (pontage aorto-coronarien, chirurgie de la valve cardiaque et chirurgie de l'aorte thoracique), les coûts des complications et les réadmissions à l'hôpital pendant la durée de séjour à l'hôpital. Le coût moyen par patient dans le groupe landiolol a été estimé à 26 583 €. La FA est survenue dans 12,6 % des cas. Par rapport au SOC, la prévention par le landiolol a permis de réduire les coûts de 2 209 € et de réduire la FAPO de 23,4 %.

Une analyse approfondie a montré que la majeure partie de la réduction des coûts était associée à la réduction de la durée d'hospitalisation (-1 504 €).

Dans la sous-population des patients ayant subi un pontage aorto-coronarien, le coût total moyen de la prévention de la POAF par le landiolol a été estimé à 24 161 €. Chez 87,9 % des patients, aucun épisode de POAF n'est survenu ; une FA s'est développée dans 12,1 % des cas. Par rapport au SoC, le landiolol a permis de réduire les coûts totaux de 1 470 € et de réduire la POAF de 21,5 %.

Une fois encore, la majeure partie de la réduction des coûts était associée à la réduction de la durée d'hospitalisation (904 €).

Les économies supplémentaires par FAPO évitée s'élevaient à -6 840 € et une stratégie de prévention avec le landiolol a dominé le SOC.

Dans l'analyse de sensibilité déterministe, Le landiolol est resté la stratégie dominante dans toutes les variations de l'analyse (dans les deux populations).

Cette étude médico-économique présente certaines limites :

- Les essais cliniques disponibles ont été menés au Japon
- La population était majoritairement masculine
- Le modèle est élaboré sur une méta-analyse d'essai RCT
- Il est basé sur des coûts allemands.

4) Modélisation d'un protocole médico-économique dans le cadre d'un essai clinique de phase III randomisé, basé sur 3 centres français.

Dans cette partie, seront décrits l'étude LANDIPROTECT (a) et le protocole médico-économique (b).

a) Etude LANDIPROTECT

Nous avons vu dans les différentes RCT précédentes que le landiolol, un bêta-bloquant injectable à action ultra-courte, présente l'avantage de limiter considérablement les épisodes d'hypotension tout en augmentant l'efficacité thérapeutique dans le traitement de la FAPO en chirurgie cardiaque et non cardiaque. Il a été démontré que le landiolol, lorsqu'il est utilisé à faible dose pendant la période postopératoire, réduit l'incidence de la FAPO sans augmentation de l'incidence des effets secondaires par rapport au traitement standard.

Cependant, ces données proviennent d'études en général unicentriques, sur des petites populations et exclusivement auprès de la population japonaise (or le phénotype asiatique peut induire une certaine différence dans les résultats par rapport aux non-asiatiques).

Si l'utilisation du landiolol est approuvée pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez les patients non asiatiques, il n'existe pas de données sur la prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque.

L'objectif de cet essai de phase III multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo est de confirmer que la perfusion postopératoire de landiolol est associée à une incidence plus faible de FAPO sans excès d'événements indésirables par rapport au SOC dans une population non asiatique après une chirurgie cardiaque avec sternotomie (NCT04607122). (95)

Cette étude a été réalisée dans 3 centres d'Ile de France :

- CMC Ambroise Paré - Neuilly
- HP Jacques Cartier - Massy
- CCN - St Denis

Les investigateurs principaux sont le Dr. Pierre Squara et le Pr. Julien Amour.

L'inclusion des patients s'est terminée 27 juin 2023, avec un total de 400 patients inclus.

Les résultats sont attendus pour 2024.

Critère d'évaluation primaire :

Le critère d'évaluation principal est l'incidence de la FAPO entre l'arrivée et le départ de l'unité de soins intensifs (USI) (maximum 7 jours).

La FAPO est définie comme la survenue d'une fibrillation auriculaire de novo, d'une durée supérieure à 5 minutes (à la lecture systématique de la télémétrie) et/ou nécessitant un traitement médical spécifique et/ou une cardioversion.

Une surveillance continue de la fréquence cardiaque (FC) sera effectuée en USI.

Critère d'évaluation secondaire :

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité de l'administration d'une faible dose de landiolol après une chirurgie cardiaque sur l'incidence de la FAPO et des complications associées, d'évaluer la tolérance et d'effectuer une analyse pharmaco-économique.

Ils comprennent notamment : la durée de l'épisode de FAPO, la nécessité d'une cardioversion ou d'un traitement médicamenteux, la mortalité toute cause confondue dans les 30 premiers jours, la durée de séjour à l'hôpital, l'AVC, l'hémorragie toutes causes confondues, la bradycardie, l'hypotension sévère, le coût du séjour hospitalier (en euros).

Critères d'inclusion :

Ils comprennent :

- Patients âgés ≥ 65 ans,
- Personnes non asiatiques,
- Chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle,
- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≥ 40 %,
- Avoir signé un formulaire de consentement éclairé,
- Affiliation au système de sécurité sociale.

Critères d'exclusion :

Ils comprennent :

Critères d'exclusion préopératoire

- Fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante avant l'intervention chirurgicale,
- Contre-indication préopératoire aux bêta-bloquants,
- Hypersensibilité connue au landiolol,
- Troubles graves de la conduction (bloc de conduction auriculo-ventriculaire),
- Incapacité mentale ou linguistique à comprendre l'étude,
- Patient mourant,
- Patient sous protection des majeurs (tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice),
- Patient inclus ou prévoyant d'être inclus dans un autre protocole de recherche portant sur les médicaments.

Critères d'exclusion postopératoire

- Contre-indication postopératoire aux bêta-bloquants (ex : bradycardie sinusale sévère, hémorragie importante, syndrome de détresse respiratoire aiguë etc).

Design de l'étude :

Un traitement préventif sera perfusé pendant au moins les premières 24 heures après la chirurgie (en réanimation) à chaque patient inclus dans l'étude jusqu'à la dose optimale de bêtabloquant par voie orale.

Une perfusion continue de landiolol à 2 µg/kg/min (1,2 ml/h, pour un patient de 60 kg) dans le groupe Landiolol ou une perfusion continue de sérum physiologique (à 1,2 ml/h pour un patient de 60 kg) dans le groupe Placebo est administrée jusqu'au rétablissement d'un traitement bêtabloquant oral efficace.

Après évaluation des critères d'inclusion et d'exclusion, les sujets seront répartis au hasard dans un rapport 1:1 en utilisant des blocs permutés pour recevoir soit du Landiolol, soit du Placebo (solution saline). Une fois reconstitué, il n'y a aucune différence entre les deux agents (landiolol et solution saline). Une stratification de la randomisation sera prévue en fonction de l'hôpital et de l'âge du patient ($65 \leq \text{âge} \leq 70$ et $\text{âge} > 70$).

Le traitement sera instauré après l'intervention chirurgicale, à l'arrivée à l'USI (Jour 0) en l'absence de contre-indication. Un professionnel de santé « hors protocole » préparera la solution de landiolol ou de placebo.

L'objectif d'une perfusion intraveineuse continue de landiolol est de 2 µg/kg/min (1,2 ml/h pour un patient de 60 kg) ou d'un placebo (solution saline) au même débit de perfusion que le landiolol.

Les modalités de mise en route du traitement sont les suivantes :

- Aucun bolus n'est effectué,
- Perfusion continue en commençant à la dose la plus faible (1 µg/kg/min),
- Augmenter par incréments toutes les 10 à 15 minutes jusqu'à 2 µg/kg/min en maintenant une PAM ≥ 65 mmHg et un FC ≥ 50 /min.

Le relais avec un traitement bêtabloquant oral, bisoprolol (1,25 mg x 2/jour) en première introduction (FC cible < 100 /min) ou avec le bêtabloquant préopératoire du patient en cas de traitement préopératoire, est repris à J1 si possible ou dès que possible.

La durée maximale du traitement intraveineux continu avant le relais des bêtabloquants oraux est de 5 jours, administré exclusivement en réanimation pour des raisons de sécurité.

La perfusion de landiolol doit être diminuée de moitié et réaugmentée progressivement toutes les 15 minutes par paliers de 0,5 µg/kg/min et/ou arrêté temporairement ou définitivement en cas de :

- Bradycardie définie par FC < 50 /min
- Hypotension définie par PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg
- Conduction auriculo-ventriculaire traitée par stimulation
- Augmentation de la noradrénaline > 50 % après l'introduction de la perfusion de landiolol

En cas d'événement FAPO :

Les patients bénéficieront des soins habituels :

- Injection intraveineuse de sulfate de magnésium : 3 g pendant 1 heure
- Traitement intraveineux ou per os par amiodarone selon l'état du patient
- Si FA persiste, cardioversion
- Traitement anticoagulant si nécessaire

L'investigateur doit enregistrer tous les événements indésirables graves et non graves dans le formulaire de rapport de cas (eCRF).

Analyses statistiques :

Les populations à analyser statistiquement seront :

- Population en intention de traiter (ITT) = tous les patients randomisés.
- population en intention de traiter modifiée (ITTm) = tous les patients randomisés sauf les patients sortant de la salle d'opération avec des inotropes et/ou une stimulation permanente.

L'analyse principale sera effectuée sur la population mITT dans le but de minimiser les biais potentiels.

Les variables seront comparées entre les deux groupes (groupe landiolol vs groupe placebo) à l'aide de tests standards : test t de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives ou le test de Fischer pour les variables qualitatives. Les résultats seront présentés sous forme de moyenne \pm écart type si la variable suit une distribution normale et médiane [intervalle interquartile] si la distribution n'est pas normale pour les variables quantitatives.

Les données de l'étude seront collectées électroniquement avec un formulaire électronique de rapport de cas (eCRF) via un navigateur Web. Les données anonymes seront transférées dans l'eCRF au fur et à mesure de leur obtention par les enquêteurs et/ou le personnel désigné par l'investigateur principal.

b) Protocole médico-économique

La FA constitue un vrai problème de santé publique en chirurgie cardiaque. En raison de sa fréquence en période péri opératoire, son coût a une incidence non négligeable.

L'impact de la FA postopératoire sur les ressources hospitalières est considérable, les dépenses annuelles estimées aux États-Unis dépassant le milliard de dollars et la durée des séjours à l'hôpital augmentant de trois à quatre jours en présence de FA (59).

Dans l'étude de Walter et al, le rapport coût-efficacité de l'administration péri-opératoire du Landiolol par rapport aux standards de soins, à la non prévention (placebo) et à l'esmolol pour prévenir et traiter la FAPO (8) est en faveur du landiolol.

Les limites de ces études médico-économiques sont qu'elles sont basées sur des études regroupant uniquement des patients japonais, de faible population et les évaluations coût / efficacité ne sont basés sur le système et les coûts français.

L'objectif de l'étude Landiprotect est de confirmer que la perfusion postopératoire de landiolol est associée à une incidence plus faible de FAPO sans excès d'événements indésirables par rapport au SOC dans une population non asiatique après une chirurgie cardiaque avec sternotomie. Cette étude regroupe 400 patients français, et les coûts hospitaliers sont recueillis lors de l'étude.

Par rapport aux études japonaises existantes, l'étude Landiprotect adopte un design qui diffère par une perfusion plus courte 24h (ou plus si le patient reste en réanimation ou unité de soin continu)

avec un relais précoce avec un bêta-bloquant oral, ce qui correspond davantage au parcours patient en France et en Europe. La dose de 1 à 2 mcg/kg/min est selon les méta-analyses suffisantes et efficaces. Par ailleurs, la sécurité de ces doses chez les patients caucasiens a été confirmée dans l'étude MMELPOAF (88).

Si le résultat du critère primaire de Landiprotect est positif, une étude ancillaire médico-économique sera réalisée afin d'évaluer les avantages de la prévention de la FAPO par le landiolol d'un point de vue monétaire comparé au SOC.

A cette fin, nous avons élaboré un protocole médico-économique.

Objectif de l'étude :

L'objectif de l'étude ancillaire (étude annexe au projet présenté réalisée à l'occasion de la recherche) est de mesurer le rapport cout-efficacité du landiolol dans la prévention de la fibrillation atriale post-opératoire par rapport au standard of care (ici, le placebo qui est une solution saline). Une comparaison des coûts et de l'efficacité des 2 stratégies sera réalisée et évaluée grâce à l'ICER (ou RDCR).

L'étude ancillaire sera basée sur les données de l'étude Landiprotect. Un questionnaire patient pour récolter les données de suivi à long terme (traitement en ville, réhospitalisation à long terme, mortalité etc) sera réalisé.

Pour rappel, la FAPO dans l'étude Landiprotect (étude princeps) a été définie comme la survenue d'une fibrillation auriculaire de novo, d'une durée supérieure à 5 minutes (à la lecture systématique de la télémétrie) et/ou nécessitant un traitement médical spécifique et/ou une cardioversion.

Le design de l'étude principale est une étude de phase III multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo.

Matériel et méthode :

Etude de coût-efficacité :

Le modèle économique du landiolol a été conçu sur la base de l'étude Landiprotect pour les 2 populations de patients suivantes :

- Patient sous perfusion continue à 2 µg/kg/min (1,2 ml/h, pour un patient de 60 kg)
- Patient sous perfusion continue de sérum physiologique (à 1,2 ml/h pour un patient de 60 kg)

Un arbre de décision a été construit, basé sur l'étude de Walter et al (8) :

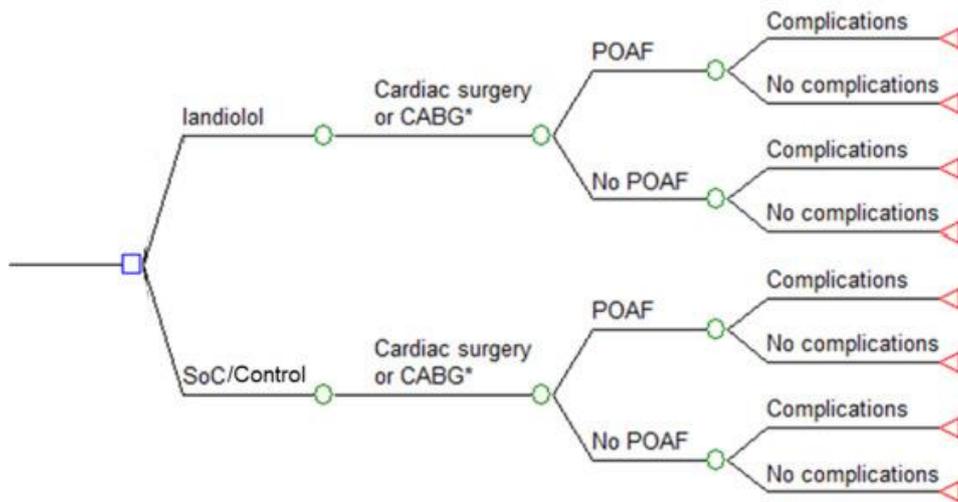


Figure 33. Arbres de décision

L'objectif du modèle est d'évaluer les avantages de la prévention, exprimés par une réduction des épisodes de FAPO et des complications. Les patients atteints de FAPO présentent une plus grande incidence de mortalité, de morbidité, une durée d'hospitalisation plus longue, y compris en soins intensifs, des réadmissions plus fréquentes et des coûts plus élevés.

Selon les recommandations actuelles (Haute Autorité de Santé (92)), les résultats seront présentés en termes de ratio différentiel coût-résultat (RDCR ou ICER = $\Delta C/\Delta E$). L'ICER sera calculé en divisant la différence des coûts totaux (coût différentiel) par la différence de l'effet choisi (effet différentiel) afin d'obtenir un ratio de "coût supplémentaire par unité supplémentaire d'effet sur la santé".

Les coûts totaux ici seront :

- Les coûts liés à la procédure chirurgicale et à l'hospitalisation
- Les coûts des différents traitements
- Les coûts des complications

A l'hôpital, la valorisation des ressources consommées sera réalisée sur la base des données médico-économiques du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Chaque séjour hospitalier en court séjour sera classé via la CIM 10 dans un groupe homogène de séjour (GHS) selon les règles du PMSI T2A, en prenant en compte le diagnostic principal, les diagnostics associés et reliés (comorbidité), l'âge et les actes classants. Pour l'ambulatoire, les consultations médicales, les actes paramédicaux seront valorisés sur la base des cotations de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) dite « résiduelle » pour les soins non repris dans la CCAM. Les actes biologiques seront valorisés sur la base de la cotation de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). Les actes de radiologie et d'exploration fonctionnelle seront valorisés sur la base de la dernière version de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) lorsqu'il s'agira d'actes techniques.

L'effet choisi est l'absence de fibrillation atriale post opératoire.

La perspective utilisée sera celle du système de santé (collective) : coûts pour l'assurance maladie, l'hôpital et le patient.

Nous choisirons de limiter le périmètre de notre analyse aux les coûts sociétaux recensés qui se limiteront au seul décompte des coûts médicaux et non médicaux directs à l'exclusion des pertes de production, dans la mesure où il s'agit d'une population âgée, non active.

L'horizon temporel envisagé est de 6 mois.

Une analyse de sensibilité déterministe sera réalisée à l'aide d'un diagramme de Tornado.

Les analyses coût-efficacité sont sujettes à incertitude quant aux estimations fournies dans le modèle pour l'efficacité, les coûts et les conséquences de la pathologie. Les utilisateurs de l'analyse ont donc besoin d'informations sur la manière dont les conclusions de l'analyse varient en changeant les hypothèses ou les valeurs du modèle. L'analyse de sensibilité reste l'outil le plus approprié pour répondre à cette demande.

Les variables envisagées sont :

- Les coûts d'hospitalisation
- La moyenne de la durée du séjour hospitalier
- Les coûts dans le service de réanimation
- La moyenne de la durée dans le service de réanimation
- La ré-hospitalisation
- Le taux de mortalité
- Le coût des complications
- L'incidence de la FAPO

Recueil et traitement des données de l'étude

Notre étude sera catégorisée RIPH (Recherche Impliquant la Personne Humaine) 3 selon la loi Jardé (96):

« Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique sont celles qui comportent un ou plusieurs actes ou procédures réalisés conformément à la pratique courante et mentionnées dans la liste ci-dessous. L'absence de risques et contraintes liés à la réalisation de ces actes ou procédures détaillés et justifiés dans le protocole s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles des actes et procédures, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ceux-ci et des éventuels produits administrés ou utilisés.

8° Entretiens, observations, tests et questionnaires qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et dont les contraintes et inconvénients apportés à la personne qui se prête à la recherche sont négligeables. »

L'étude ancillaire n'ayant pas été envisagée au préalable, plusieurs démarches seront à effectuer. Les études ancillaires doivent être considérées comme de nouvelles études, bien qu'elles soient liées à une étude parente.

Demande au CPP :

Une nouvelle demande d'avis au même CPP sera à effectuer pour l'enregistrement de l'étude et l'obtention d'un numéro national (97) (98).

L'arrêté du 2 décembre 2016 fixe le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionné au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) (99) :

« Le dossier mentionné à l'article 1er comprend :

I. - Un dossier administratif comprenant les informations suivantes :

1. Un courrier de demande d'avis daté et signé ;

2. Le formulaire de demande d'avis décrit en annexe 1, daté et signé.

II. - Un dossier sur la recherche comportant :

1. *Le protocole de la recherche tel que défini à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, daté et comportant un numéro de version ;*
2. *Le résumé du protocole rédigé en français daté et comportant un numéro de version ;*
3. *Le document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche prévu à l'article L. 1122-1 du code de la santé publique, rédigé en français ;*
4. *Le cahier d'observation de l'étude et/ou questionnaires ;*
5. *(supprimé) ;*
6. *Le cas échéant un document attestant que l'étude a été demandée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, la Haute Autorité de santé, le ministère chargé de la santé ou l'Agence européenne des médicaments ;*
7. *La liste des investigateurs, les curriculum vitae du ou des investigateurs (investigateur principal de chaque site) ;*
8. *La description de l'utilisation (exclusive ou non) le cas échéant, de données extraites de systèmes d'information existants ou de bases d'étude déjà réalisées ;*
9. *Origine et nature des données nominatives recueillies, le cas échéant ; la justification du recours à celles-ci ; le mode de circulation des données, les destinataires des données personnelles traitées ; la durée de conservation des données ; le cas échéant le transfert de données en dehors de l'UE ;*
10. *Le cas échéant, la déclaration de conformité à une méthodologie homologuée de référence par la commission nationale de l'informatique et des libertés. »*

Note d'information aux patients :

Pour réaliser cette étude ancillaire, il faudra envoyer le formulaire de non-opposition à tous les patients.

De plus une note d'information aux patients devra être réalisée (100).

La trame générale proposée a pour objectif de présenter les principales informations attendues dans un document d'information à destination des participants RIPH. Elle devra contenir notamment :

- L'information sur la recherche (le contexte et la justification de la recherche, le déroulement, les bénéfices attendus ou contraintes, les dispositions législatives et réglementaires).
- L'information sur les droits du participant et sur la gestion des données recueillies (le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) apporte des nouvelles obligations quant au contenu de l'information des personnes (art. 13 et 14 RGPD et art. 69 LIL)).

Questionnaire patient :

Pour réaliser le questionnaire, il nous faudra suivre l'arrêté du 21 décembre 2018 fixant le format du résumé du protocole d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP ne comportant que des questionnaires ou des entretiens (101).

Circuit des données :

Notre étude entre dans le cadre de la recherche dans le domaine de la santé sans recueil du consentement (mais son absence d'opposition).

Le traitement des données est encadré par la MR-003 de la CNIL (102) :

« La méthodologie de référence MR-003 encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine pour lesquelles la personne concernée ne s'oppose pas à participer après avoir été informée. Il s'agit plus précisément des recherches non interventionnelles et des essais cliniques de médicaments par grappe. L'information individuelle des patients est obligatoire. Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. »

Présentation des résultats :

Selon les recommandations actuelles (Haute Autorité de Santé (92)), les résultats seront présentés en termes de ratio différentiel coût-résultat (RDCR ou ICER = $\Delta C/\Delta E$).

Les résultats seront présentés par grandes catégories budgétaires (coûts des séjours hospitaliers, coûts des complications etc).

Le modèle final se présentera sous la forme d'un classeur Excel dans lequel l'utilisateur disposera d'une interface lui permettant de procéder à tous les modifications et choix qu'il désire.

Conclusion :

Les essais contrôlés randomisés comparant directement l'intervention évaluée avec les comparateurs pertinents et les méta-analyses de comparaisons directes constituent la meilleure source de preuve de l'efficacité comparative (92).

Notre étude ancillaire sera également constituée de patients français rapportés au système de prise en charge et de financement français.

Un bon niveau de preuve est donc attendu pour cette étude.

Conclusion

L'arythmie cardiaque est un terme général qui se réfère à toute variation du rythme sinusal normal et du rythme cardiaque. Les arythmies peuvent résulter de défauts de **génération d'impulsions**, de **conduction d'impulsion**, ou d'une **combinaison des deux**. Les arythmies sont classées en fonction de la **fréquence** et de la **régularité** du rythme cardiaque ainsi que de la source de l'impulsion électrique. Les tachycardies **supraventriculaires**, y compris la fibrillation atriale, proviennent du **tissu auriculaire** au-dessus des ventricules.

Les arythmies peuvent être si subtiles qu'elles sont presque asymptomatiques. Cependant, quand une arythmie commence à affecter la capacité du cœur à pomper le sang vers le corps, les symptômes peuvent varier de modérés à mortels (12).

La fibrillation atriale est l'arythmie la plus couramment traitée en pratique clinique et l'arythmie la plus courante pour laquelle les patients sont hospitalisés. En effet, La FA est l'arythmie la plus fréquente aux États-Unis et en Europe, affectant environ 2,2 millions de Nord-Américains et 4,5 millions d'Européens. L'augmentation de l'incidence de la Fibrillation Atriale (FA) est une des conséquences du vieillissement de la population. Ainsi, la FA devrait affecter 14 à 17 millions d'européens en 2030 avec 12 000 à 215 000 nouveaux cas par an.

En France, on estime qu'entre 500 000 à 1 million de personnes souffrent de FA (soit 1% de la population générale), avec une prévalence plus importante au sein de la population âgée. En effet, la prévalence est de moins de 0,5% chez les moins de 40 ans, alors qu'elle est de 5% chez les plus de 65 ans et plus de 10% chez les individus de plus de 80 ans (25).

Les facteurs de risque associés à la FA comprennent un âge avancé, l'ICC, les cardiopathies valvulaires, les AVC, les hypertrophies de l'oreillette gauche, les fonctionnements valvulaires anormaux, l'athéromatose coronaire, l'hypertension artérielle, l'obésité et les opérations majeures.

Le risque à vie de développer une fibrillation atriale après l'âge de 40 ans est de 26 % chez les hommes et de 23 % chez les femmes (26).

La FA se caractérise par des dépolarisations irrégulières, rapides et désorganisées survenant entre 350 et 600 fois par minute, généralement avec une fréquence ventriculaire comprise entre 100 et 160 ppm.

Le mécanisme de la FA semble comprendre une réentrée de plusieurs petites ondes, un foyer déclenchant avec un élément d'automatisme, ou les deux.

La fibrillation atriale aiguë est une fibrillation atriale « **de novo** » qui dure moins de 48 heures. La fibrillation atriale **paroxystique** est une fibrillation atriale récurrente qui dure généralement moins de 48 heures et qui se convertit spontanément au rythme normal des sinus. Les épisodes de FA cardioversés (convertis en rythme sinusal) dans les 7 jours sont considérés comme paroxystiques. La fibrillation atriale **persistante** dure plus d'une semaine et nécessite un traitement pour se convertir en rythme sinusal. La fibrillation atriale permanente ne peut pas être convertie en rythme sinusal.

Les symptômes de la FA peuvent comprendre des palpitations, un pouls irrégulier, une hypotension, une congestion pulmonaire, un angor, une dyspnée, une fatigue, une faiblesse et une syncope.

Dans la fibrillation atriale, l'oreillette fibrille de façon erratique et ne fournit pas le pompage efficace, ayant pour résultat un remplissage ventriculaire incomplet et un **débit cardiaque réduit**. La fibrillation atriale inefficace provoque également une **stagnation du sang dans les oreillettes**, en particulier dans l'appendice auriculaire gauche, ce qui peut conduire à la **formation d'un thrombus** et à des complications thromboemboliques telles que l'AVC.

La FA est principalement diagnostiquée par un ECG montrant des ondes F initiales caractéristiques, irrégulières et petites d'amplitude et de morphologie variables qui prennent la place des ondes P (42).

Les buts du traitement de la fibrillation atriale incluent **contrôler la fréquence ventriculaire, restaurer et maintenir le rythme sinusal, et empêcher les complications thromboemboliques**. Les stratégies utilisées pour atteindre ces objectifs sont individualisées pour chaque patient en fonction des symptômes du patient, de la fréquence ventriculaire, des pathologies sous-jacentes et d'autres facteurs (43).

Les médicaments utilisés pour contrôler la fréquence comprennent les bêta-bloquants (landiolol, esmolol, propranolol et métoprolol), les inhibiteurs calciques (diltiazem et vérapamil), ainsi que la digoxine et l'amiodarone. Parmi ces médicaments, l'esmolol, le propranolol et la digoxine sont indiqués aux États-Unis dans la FA. Le landiolol est indiqué en Europe et au Japon.

La FAPO est une complication fréquente après une intervention chirurgicale majeure, particulièrement après chirurgie cardiothoracique. La fibrillation atriale préopératoire est associée à un **risque accru de mortalité** et de **morbidité** et prédispose les patients à un risque plus élevé d'AVC. Elle est également associée à un **allongement de la durée de séjour hospitalier**, un taux de **ré-hospitalisation plus élevé** et, par conséquent, des **coûts de traitement plus élevés**.

L'incidence de FA post-opératoire peut monter jusqu'à plus de 60% pour la chirurgie cardiaque.

Les facteurs de risque associés à une FA post-opératoire comprennent un âge d'au moins 60 ans, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, le sexe masculin, des antécédents de FA, les syndromes métaboliques, les hypertrophies de l'oreillette gauche, les dysfonctions diastoliques, les hypertrophies du ventricule gauche, les prédispositions génétiques, les lésions auriculaires peropératoires et post-opératoires, les inflammations et le stress oxydatif (48,51).

Les **bloqueurs des récepteurs bêta-1-adrénergiques tel que le landiolol réduisent** l'incidence de la **fibrillation atriale post-opératoire** et la **tachycardie supraventriculaire**, et agissent directement contre **l'arythmie** quand elle survient, en contrôlant la fréquence cardiaque, accélérant ainsi la conversion en rythme sinusal.

RAPIBLOC® (landiolol) se différencie principalement des autres bêta-bloquants par sa haute sélectivité bêta-1-adrénergique, par un effet chronotrope négatif marqué et un moindre impact sur la pression artérielle, son métabolisme (estérase plasmatique) et sa très courte demi-vie (4 minutes) qui lui confèrent une rapidité et une courte durée d'action, une possibilité d'adapter le taux de perfusion, propriétés particulièrement recherchées en réanimation et soins intensifs (62).

Le landiolol, utilisé à faible dose dans la période postopératoire, a permis de réduire l'incidence de la FAPO sans augmentation de l'incidence des effets secondaires par rapport au traitement de référence. Les limites des données actuelles tiennent au fait qu'elles proviennent principalement d'études rétrospectives portant sur de petits échantillons et qu'elles ont été menées exclusivement sur une population asiatique (75–77).

Une étude française, Landiprotect, de phase III multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo a pour objectif principal d'établir si l'administration de landiolol à faible dose après une chirurgie cardiaque conduit à une réduction de l'incidence de la FAPO survenant entre l'arrivée et le départ de l'unité de soins intensifs (maximum 7 jours) (95).

Ces nouvelles données permettront peut-être de trouver des avantages similaires aux précédentes RCT et la réduction de la FAPO à l'aide de cette stratégie pourrait être associée à un coût moindre, comme cela a déjà été évalué dans une précédente étude médico-économique.

En effet, La FA constitue un vrai problème de santé publique en chirurgie cardiaque. En raison de sa fréquence en période péri opératoire, son coût a une incidence non négligeable.

L'impact de la FA postopératoire sur les ressources hospitalières est considérable, les dépenses annuelles estimées aux États-Unis dépassant le milliard de dollars et la durée des séjours à l'hôpital augmentant de trois à quatre jours en présence de FA.

C'est pourquoi, à la suite de cette étude si les résultats s'avèrent positif, une étude ancillaire médico-économique sera mise en place. Elle permettra de mesurer le rapport cout-efficacité du landiolol dans la prévention de la fibrillation atriale post-opératoire par rapport au traitement de référence. Entre deux alternatives de soins acceptables et acceptées par les patients et les professionnels de santé, celle qui apporte une qualité égale ou supérieure pour un coût moindre doit être privilégiée.

D'autres études sont en cours pour analyser l'intérêt du Landiolol dans la prévention de la fibrillation atriale :

- L'étude LANDI-POAF qui est une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, réalisée en Autriche, visant à évaluer l'efficacité du landiolol dans la prévention de la fibrillation atriale chez les patients subissant une chirurgie cardiaque (103).
- L'étude FAAC qui est une étude multicentrique française randomisée avec pour but de comparer l'efficacité du landiolol dans la réduction de la fibrillation atriale en rythme sinusal par rapport à l'amiodarone dans la période postopératoire après une chirurgie cardiaque (104).

Actuellement, la prise en charge médicamenteuse et les protocoles de soins utilisés actuellement par les praticiens sont assez éloignés des recommandations internationales. Les bêta-bloquants devraient occuper une place prépondérante dans la prévention et le traitement de la FAPO.

Ces nouvelles données devraient permettre de rassurer les praticiens sur l'utilisation des bêta-bloquants et démontrer leur intérêt dans la prise en charge, que ce soit clinique ou économique, en particulier du Landiolol.

Bibliographie

1. Jean-Max Robin. L'Extraordinaire aventure du traitement des troubles du rythme cardiaque. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier; 2014.
2. Waldmann V, Marijon E. Troubles du rythme cardiaque : diagnostic et prise en charge. *Rev Médecine Interne*. 2016 Sep;37(9):608–15.
3. Le Heuzey et al. La fibrillation atriale : données démographiques [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 9]. Available from: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/03/10.pdf>
4. Cardiologie Pratique [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 9]. La fibrillation atriale : l'épidémie du siècle ? Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0025912-fibrillation-atriale-lepidemie-siecle>
5. Roger et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update [Internet]. 2012 [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>
6. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb;51(8):793–801.
7. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1720–9.
8. Walter E, Heringlake M. Cost-Effectiveness Analysis of Landiolol, an Ultrashort-Acting Beta-Blocker, for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation for the Germany Health Care System. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Apr;34(4):888–97.
9. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Arrhythmia*. 2016 Apr;32(2):75–81.
10. Fromont E. Apprentissage multisource par programmation logique inductive: application à la caractérisation d'arythmies cardiaques. Autre CsOH Univ Rennes 1. 2005;
11. Activation électrique cardiaque : e-cardiogram [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.e-cardiogram.com/activation-electrique-cardiaque/>
12. Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 1.-6. ed. Philadelphia: Saunders; 1980.
13. Klabunde R. Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 257 p.
14. Taboulet P. Potentiel d'action [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.e-cardiogram.com/potentiel-d-action/>
15. Spragg DD, Tomaselli GF. Principles of Electrophysiology. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [cited 2023 Feb 13]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1155973410
16. Taboulet P. Réentrée [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.e-cardiogram.com/reentree/>

17. Francisco-Pascual J, Cantalapiedra-Romero J, Pérez-Rodon J, Benito B, Santos-Ortega A, Maldonado J, et al. Cardiac monitoring for patients with palpitations. *World J Cardiol*. 2021 Nov 26;13(11):608–27.
18. Baudot M. Rôles des canaux ioniques dans les dysfonctions de l'activité du noeud sinusal. 2018.
19. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Le diagnostic des arythmies cardiaques. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/troubles-rythme-cardiaque/diagnostic.html>
20. Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther* [B]. 1975;1(1):115–38.
21. Reiffel JA, Dizon J. The Implantable Cardioverter-Defibrillator: Patient Perspective. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1022–4.
22. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Oct;29(5):1333–40.
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
24. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins : fibrillation atriale. 2014.
25. Mansourati PJ. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) sur la fibrillation atriale. 2016;
26. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): *Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. *Circulation* [Internet]. 2006 Aug 15 [cited 2023 Mar 31];114(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292>
27. Sagrais M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 21;23(1):6.
28. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
29. Société française de cardiologie. *Cardiologie et maladies vasculaires*. Masson, 2007 ; pp 1041–1047, troubles du rythme. Fibrillation atriale.
30. Leenhardt A, Messali A, Moubarak G, Extramiana F. Physiopathologie de la fibrillation atriale : applications à la thérapeutique. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2009 Dec;58:S6–10.
31. Saito T, Waki K, Becker AE. Left Atrial Myocardial Extension onto Pulmonary Veins in Humans: *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(8):888–94.
32. Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep;42(6):1108–14.

33. De Bakker J. Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy. *Cardiovasc Res.* 2002 May;54(2):287–94.
34. Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rücker-Martin C, Krajewska M, Krajewski S, Heimbürger M, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov;34(5):1577–86.
35. Coumel P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 1990 Mar;13(3):209–12.
36. Zimmermann, M., et al. Fibrillation auriculaire et système nerveux autonome. *Rev Med Suisse*, Vol. -11, no. 2427, 2003, pp. 510–512.;
37. Roberts R. Mechanisms of Disease: genetic mechanisms of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006 May;3(5):276–82.
38. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Genet.* 2005 Nov;118(2):179–84.
39. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France: The ALFA Study. *Circulation.* 1999 Jun 15;99(23):3028–35.
40. Falk RH. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;
41. Philip I, Leblanc I, Berroëta C, Mouren S, Chterev V, Bourel P. Fibrillation atriale en anesthésie–réanimation : de la cardiologie médicale à la période périopératoire. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2012 Nov;31(11):897–910.
42. Goldberger AL, Goldberger ZD, Shvilkin A. Goldberger’s clinical electrocardiography: a simplified approach. 8. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. 245 p.
43. Dewar RI, Lip GYH, on behalf of the Guidelines Development Group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation. Identification, diagnosis and assessment of atrial fibrillation. *Heart.* 2007 Jan 1;93(1):25–8.
44. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;
45. Gelder ICV, Kamp O, Timmermans AJM. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;
46. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 Apr;105(4):226–38.
47. Labbé V, Bagate F, Cohen A, Voiriot G, Fartoukh M, Mekontso-Dessap A. A survey on the management of new onset atrial fibrillation in critically ill patients with septic shock. *J Crit Care.* 2021 Feb;61:18–20.
48. Fischer MO, Rebet O, Boisselier C, Dechanet F, Hanouz JL, Gérard JL. Comment prendre en charge une fibrillation atriale postopératoire après chirurgie non cardiaque ? *Prat En Anesth Réanimation.* 2015 Sep;19(4):192–8.
49. Kanji S, Stewart R, Fergusson DA, McIntyre L, Turgeon AF, Hébert PC. Treatment of new-onset atrial fibrillation in noncardiac intensive care unit patients: A systematic review of randomized controlled trials*: *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1620–4.

50. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012 Feb 1;14(2):159–74.
51. Fornier W, Fellahi JL. Fibrillation atriale postopératoire : un événement fâcheux ! *Prat En Anesth Réanimation*. 2017 Apr;21(2):77–84.
52. Philip I, Coregrave N, Sicard J, Dufour G, Rekik M, Leblanc I, et al. Fibrillation atriale : prise en charge périopératoire et conséquences.
53. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Heart Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2013 Jan 31 [cited 2023 Jul 6];2021(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003611.pub3>
54. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire. Réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque adulte sous CEC ou à coeur battant. *Recommandations Formalisées d'experts*; 2021.
55. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006 Nov 13;27(23):2846–57.
56. Li L, Ai Q, Lin L, Ge P, Yang C, Zhang L. Efficacy and safety of landiolol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2015;
57. Kaw R, Hernandez AV, Masood I, Gillinov AM, Saliba W, Blackstone EH. Short- and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 May;141(5):1305–12.
58. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar;43(5):742–8.
59. Steinberg JS. Postoperative atrial fibrillation: a billion-dollar problem**Editorials published in the *Journal of the American College of Cardiology* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar;43(6):1001–3.
60. Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D. Mise au point sur les bêtabloquants en 2020. *Rev Médecine Interne*. 2020 Nov;41(11):741–7.
61. Résumé des caractéristiques du produit - RAPIBLOC 20 mg/2 ml, solution à diluer injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62521323&typedoc=R>
62. Résumé des caractéristiques du produit - RAPIBLOC 300 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67004301&typedoc=R>
63. Haute Autorité de Santé. Avis du 25 juillet 2018 de la commission de la transparence du Rapibloc [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16542_RAPIBLOC_PIC_INS_Avis2_CT16542.pdf
64. Sezai A, Shiono M. The role of β -blockers in cardiac perioperative management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2014;20(4):261–6.

65. Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, Hayashi A, Senokuchi K, Kobayashi K, et al. Development of a highly cardioselective ultra short-acting beta-blocker, ONO-1101. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1992 Jun;40(6):1462–9.
66. Krumpl G, Ulc I, Trebs M, Kadlecová P, Hodisch J. Bolus application of landiolol and esmolol: comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in a healthy Caucasian group. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Apr 1;73(4):417–28.
67. Atarashi H. Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting β -blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Aug;68(2):143–50.
68. Gulea C, Zakeri R, Alderman V, Morgan A, Ross J, Quint JK. Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *Respir Res*. 2021 Feb 23;22(1):64.
69. Sasao J, Tarver SD, Kindscher JD, Taneyama C, Benson KT, Goto H. In rabbits, landiolol, a new ultra-short-acting β -blocker, exerts a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol. *Can J Anesth*.
70. Kakuta et al. A Comparison of Landiolol and Esmolol for Attenuation of Cardiovascular Response and Plasma Renin Activity Against Tracheal Intubation with Laryngoscopy [Internet]. 2005 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2005&index=3&absnum=1168>
71. Honda N, Nakade S, Kasai H, Hashimoto Y, Ohno T, Kitagawa J, et al. Population Pharmacokinetics of Landiolol Hydrochloride in Healthy Subjects. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2008;23(6):447–55.
72. Lamoureux C, Leven C, Sakka M, Le Saos F, Vermeersch V, Carre JL. Methanol detection after esmolol infusion in intensive care unit: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017 Aug 1;75(4):474–6.
73. Fellahi JL, Heringlake M, Knotzer J, Fornier W, Cazenave L, Guarracino F. Landiolol for managing atrial fibrillation in post-cardiac surgery. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*. 2018 Jan;20(Suppl A):A4–9.
74. JCS Joint Working Group. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2014;78(8):1997–2021.
75. Tamura T, Yatabe T, Yokoyama M. Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery using low-dose landiolol: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2017 Nov;42:1–6.
76. Liu S, Bian C, Zhang Y, Jian Y, Liu W. Landiolol Hydrochloride for Prevention of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis: LANDIOLOL FOR PREVENTION OF AF. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014 Jun;37(6):691–6.
77. Sakamoto A, Hamasaki T, Kitakaze M. Perioperative Landiolol Administration reduces Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*. 2014 Apr;31(4):440–50.
78. Sezai A, Minami K, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Wakui S, et al. Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: New evidence from the PASCAL trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jun;141(6):1478–87.

79. Sezai A, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Shiono M, Kunimoto S, et al. Feasibility of landiolol and bisoprolol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;144(5):1241–8.
80. Fujii M, Bessho R, Ochi M, Shimizu K, Terajima K, Takeda S. Effect of postoperative landiolol administration for atrial fibrillation after off pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53.
81. Ogawa S, Okawa Y, Goto Y, Aoki M, Baba H. Perioperative use of a beta blocker in coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Jun;21(3):265–9.
82. Osada et al. Landiolol hydrochloride: prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery. *European Heart Journal*; 2012.
83. Sakaguchi M, Sasaki Y, Hirai H, Hosono M, Nakahira A, Seo H, et al. Efficacy of Landiolol Hydrochloride for Prevention of Atrial Fibrillation After Heart Valve Surgery. *Int Heart J*. 2012;53(6):359–63.
84. Nagaoka E, Arai H, Tamura K, Makita S, Miyagi N. Prevention of atrial fibrillation with ultra-low dose landiolol after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2014;20(2):129–34.
85. Ishigaki D, Arimoto T, Iwayama T, Hashimoto N, Kutsuzawa D, Kumagai Y, et al. Prevention of immediate recurrence of atrial fibrillation with low-dose landiolol after radiofrequency catheter ablation. *J Arrhythmia*. 2015 Oct;31(5):279–85.
86. Sezai A, Osaka S, Yaoita H, Ishii Y, Arimoto M, Hata H, et al. Safety and efficacy of landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery in patients with left ventricular dysfunction: Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery With Landiolol Hydrochloride for Left Ventricular Dysfunction (PLATON) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct;150(4):957–64.
87. Sasaki K, Kumagai K, Maeda K, Akiyama M, Ito K, Matsuo S, et al. Preventive effect of low-dose landiolol on postoperative atrial fibrillation study (PELTA study). *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Nov;68(11):1240–51.
88. Ferraris A, Jacquet-Lagrèze M, Cazenave L, Fornier W, Jalalzai W, Rousseau-Saine N, et al. Microcirculatory effects of landiolol: a double-blind, randomised, controlled study after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2021 Jun;126(6):e212–4.
89. HCAAM. Rapport Annexe - L'évaluation médico-économique. 2016.
90. Agnès Audier, Claire Biot, Frédéric Collet, Anne-Aurélié Epis de Fleurian, Magali Leo et Mathilde Lignot Leloup. Pour un « New Deal » garantissant un accès égal et durable des patients à tous les produits de santé. 2023;
91. Lepen C, Lévy P. L'évaluation_medicco-economique. Concepts et Méthodes [Internet]. Disponible sur: https://www.cesasso.org/sites/default/files/levaluation_medico-economique_levy_et_le_pen.pdf.
92. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020.
93. Guerre P, Hayes N, Bertaux AC. Estimation du coût hospitalier : approches par « micro-costing » et « gross-costing ». *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2018 Mar 1;66:S65–72.

94. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Financement des établissements de santé. Available from: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/article/financement-des-etablissements-de-sante>
95. Landiolol et Saline à Fibrillation auriculaire et Chirurgie cardiaque - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04607122>
96. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
97. ANSM [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Essais cliniques : obtenir un numéro d'enregistrement IDRCB et EudraCT. Available from: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-obtenir-un-numero-denregistrement-idrcb-et-eudract>
98. SI RIPH 2G - Manuel Utilisateur déposant. 2023.
99. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionné au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033553393>
100. Ministère de la santé et de la prévention. Outil d'aide à la rédaction d'un document d'information à l'attention des participants à une recherche impliquant la personne humaine.
101. Arrêté du 21 décembre 2018 fixant le format du résumé du protocole d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ne comportant que des questionnaires ou des entretiens - Légifrance [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000037852311>
102. Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-003-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-sans-recueil-du-consentement>
103. Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002752-20/AT>
104. University Hospital, Caen. Comparison of Two Strategies for the Management of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery : a Randomized Multicenter Clinical Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Jan [cited 2023 Jan 1]. Report No.: NCT04223739. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223739>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : Pietrzak
Prénom : Ludivine

Titre de la thèse :
Apport des bêta-bloquants ultra-courts intra-veineux dans la prévention de la fibrillation atriale post-opératoire et leur impact pharmaco-économique

Mots-clés :
Cardiologie, Chirurgie, Anesthésiste-réanimateur, Bêta-bloquants, Fibrillation Atriale Post-Opératoire, pharmaco-économie

Résumé : La fibrillation atriale post-opératoire (FAPO) est une complication fréquente chez les patients en chirurgie, en particulier en chirurgie cardiaque, et elle est associée à un plus mauvais pronostic. La physiopathologie de la FAPO n'est pas entièrement comprise et plusieurs facteurs périopératoires sont impliqués. La plupart des recommandations ou des directives relatives à la prise en charge des patients subissant une chirurgie cardiaque recommandent l'administration périopératoire de bêta-bloquants pour prévenir et traiter la FAPO. Les patients atteints de FAPO subissent une plus grande incidence de mortalité, de morbidité, une durée d'hospitalisation plus longue, y compris en soins intensifs et des réadmissions plus fréquentes, ainsi que des coûts plus élevés. Cette thèse tente d'apporter des réponses à la question suivante : quel est l'apport des bêta-bloquants ultra-courts intra-veineux dans la prévention de la fibrillation atriale post-opératoire et leur impact pharmaco-économique ? Pour restituer ce travail, nous présentons en première partie une description de la FAPO en chirurgie cardiaque. Puis nous décrivons la pharmacologie et l'utilisation clinique du Landiolol. Enfin nous analysons la valeur économique du landiolol dans la FAPO en chirurgie cardiaque.

Membres du jury :

Présidente, directrice et conseillère de thèse :

Madame PERROY Anne-Catherine, professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseurs et membres extérieurs :

Monsieur BOUVET Olivier, directeur médical chez AOP Oprhan Pharmaceuticals France à Meudon-La-Forêt

Monsieur ROZEC Bertrand, professeur des Universités et Praticien Hospitalier Anesthésie-Réanimation Chirurgicale au CHU de Nantes