

## Des médicaments non anti-arythmiques peuvent-ils avoir un effet préventif sur la fibrillation auriculaire ?

### Non-antiarrhythmic drug therapy for the prevention of atrial fibrillation?

L. Fauchier\*, N. Zannad, N. Clementy, B. Pierre, P. Cosnay, D. Babuty

*Service de Cardiologie et Laboratoire d'électrophysiologie cardiaque, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau, Tours, France*

*\*Faculté de Médecine, Université François Rabelais, Tours, France*

#### Résumé

L'absence de bénéfice net avec les stratégies de contrôle du rythme sur celui de la fréquence cardiaque en cas de fibrillation auriculaire (FA) pourrait être liée aux effets indésirables des anti-arythmiques classiques. Parallèlement à la recherche pour améliorer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'anti-arythmiques conventionnels, des thérapies ciblant les substrats anatomiques ou le remodelage auriculaire en amont des aspects électriques de la FA ont été proposées comme nouvelle approche de traitement pharmacologique. Ces traitements potentiels de la FA incluent des classes différentes comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2), les statines, les acides gras poly insaturés ou les corticostéroïdes. Sur la base de données expérimentales, des études cliniques ont apporté des informations sur le potentiel de ces traitements sur différentes populations de patients. En cas d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension, les résultats paraissent suffisants pour justifier l'utilisation des IEC ou des ARA2 afin de diminuer le risque de FA, en plus du bénéfice clinique déjà établi par ailleurs. De même, il est probable que l'utilisation de statines lorsqu'elles ont une indication reconnue soit associée à un bénéfice en terme de prévention de la FA. Néanmoins, dans la plupart des situations cliniques, ces données semblent insuffisantes pour justifier des modifications thérapeutiques individuelles majeures et des grands essais contrôlés randomisés avec des critères d'évaluation pertinents restent nécessaires. Leurs résultats permettraient de mieux comprendre certains des mécanismes complexes aboutissant à la FA et de mieux quantifier le rapport bénéfice/risque de ces nouvelles approches thérapeutiques.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Fibrillation auriculaire, Traitement d'amont, Remodelage auriculaire, Système rénine angiotensine aldostérone, Statines

#### Abstract

In atrial fibrillation (AF), the absence of a clear benefit of a rhythm-control strategy over a rate-control strategy seen in recent trials may be due to the fact that many of the usual antiarrhythmic strategy have significant weaknesses. Besides research efforts to improve the efficacy and safety of conventional antiarrhythmic agents, therapies directed 'upstream' of the electrical aspects of AF, towards the underlying anatomical substrate and atrial remodelling, have been proposed as new pharmacological therapeutic approaches. Potential upstream therapies for AF comprise a variety of agents such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB), statins, N-3 polyunsaturated fatty acids and steroids. On the basis of experimental data, clinical studies have provided information on the potential of upstream therapy for the prevention of AF across a broad spectrum of cardiovascular patient groups. In patients with heart failure or hypertension, data are sufficient to support the use of ACEI or ARB as treatment that may decrease the risk of AF beyond their other beneficial effects. Similarly, it is highly possible that the use of statin in patients with a recognized indication may be associated with a benefit against AF. However, in most clinical settings, the evidence appears to be insufficient to drive changes in therapy management per se, and large-scale, randomized controlled trials with adequately defined endpoints are still needed. The results from these trials may help to understand the complex mechanisms that lead to AF, and may clarify the benefit-to-risk ratio of these new therapeutic approaches.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Keywords*: Atrial fibrillation, Upstream therapy, Atrial remodelling, Renin angiotensin aldosterone system, Statins

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lfau@med.univ-tours.fr (L. Fauchier)

## 1. Introduction

Les traitements anti-arythmiques conventionnels de la fibrillation auriculaire (FA), s'ils permettent le maintien en rythme sinusal, ne diminuent pour autant pas la mortalité et ont souvent des effets pro arythmiques et des effets inotropes négatifs. Les médicaments utilisés actuellement pour traiter la FA ont une action directe sur les paramètres électrophysiologiques atriaux. Ces cibles sont aussi la limite de cette approche avec par ailleurs des risques induits au niveau ventriculaire [1]. De nouvelles stratégies de traitement agissant en amont contre le développement de cette arythmie et permettant une prévention avec une sécurité suffisante seraient donc tout à fait avantageuses. La FA est souvent associée à une cardiopathie sous-jacente et/ou à des anomalies auriculaires structurelles de degré variable. La prévention pharmacologique du remodelage est une direction de développement thérapeutique qui vise à prévenir le maintien ou la récurrence de la FA en agissant sur des mécanismes plus ou moins spécifiques à l'arythmie [2].

De nombreux travaux ont détaillé le phénomène de remodelage électro-physiologique et structural de l'oreillette induit par la FA et favorisant sa pérennisation. Ce remodelage atrial implique de nombreux éléments cellulaires, des canaux ioniques aux connexines. Quel que soit le facteur déclenchant de la FA, le remodelage électro-physiologique induit par la tachycardie va survenir et s'ajouter au remodelage structural et aux facteurs favorisant l'arythmie pouvant éventuellement préexister. La place relative du remodelage est sans doute variable par rapport aux modifications structurales préexistantes qui jouent aussi un rôle essentiel. Il est possible que le remodelage soit très prédominant pour le maintien de l'arythmie quand il n'y a pas de cardiopathie sous-jacente alors que son rôle serait plus limité en cas d'atteinte cardiaque préexistante avec des modifications structurales déjà marquées du tissu atrial [3]. La découverte de ces mécanismes permet d'envisager de nouvelles thérapies préventives du premier accès ou des rechutes de la FA. La prévention du remodelage pourrait limiter l'évolution de l'arythmie (récidives précoces après réduction, dysfonction sinusale associée, évolution vers la FA permanente). Tous les mécanismes décrits dans le remodelage sont des cibles thérapeutiques potentielles dont l'importance respective reste cependant mal définie (Fig. 1). L'effet des médicaments anti-arythmiques « classiques » sur ces phénomènes est modeste. Des médicaments déjà bien connus mais pas pour un effet anti-arythmique, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), ou les statines ont démontré des effets qui offrent déjà des éléments de réflexion thérapeutiques intéressants.

## 2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est un élément qui favorise l'incidence de FA, par un effet

de croissance cellulaire des cardiomyocytes et des fibroblastes, résultant en un remodelage qui peut servir de substrat arythmogène. L'étude expérimentale de Nakashima a montré que les ARA2 avaient un effet anti-remodelage atrial [4]. Le captopril ainsi que le candesartan avaient un effet similaire de prévention du remodelage précoce, alors que l'angiotensine II majorait le remodelage induit. Il existe de plus une modification de répartition des récepteurs AT1 et AT2 chez les patients en FA [5]. Les effets des IEC sur le stretch atrial, la fibrose voire l'apoptose ont aussi été évoqués pour expliquer leur bénéfice anti-arythmique.

Deux études cliniques ont sans doute contribué à révéler à beaucoup d'entre nous ces « effets anti-arythmiques des médicaments non anti-arythmiques », par suite élargis et réunis sous le terme de traitement d'amont de la FA (ou « *upstream therapy* »). Dans l'étude Trace concernant le trandolapril chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche post-infarctus, le risque de développer une FA était diminué de 55 % sous IEC [6]. L'autre essai randomisé, publié par Madrid, évaluait la prévention des récurrences de FA après cardioversion électrique par irbesartan en plus d'un traitement par amiodarone chez 154 patients [7]. À la fin du suivi de neuf mois, le rythme sinusal persistait chez 80 % des sujets sous l'association irbesartan et amiodarone contre 55 % seulement pour ceux sous amiodarone seule. Le niveau tensionnel était comparable dans les deux groupes, et la différence survenait principalement dans les deux premiers mois, ce qui laisse penser que l'effet n'est pas lié à des modifications structurales majeures.

La méta-analyse de Healey concernant 56 000 patients inclus dans 11 essais randomisés a objectivé une baisse de 28 % de FA sous IEC ou ARA2, avec un bénéfice similaire pour les deux classes thérapeutiques, paraissant plus important pour les patients avec dysfonction systolique que pour ceux avec hypertension artérielle [8]. L'ensemble

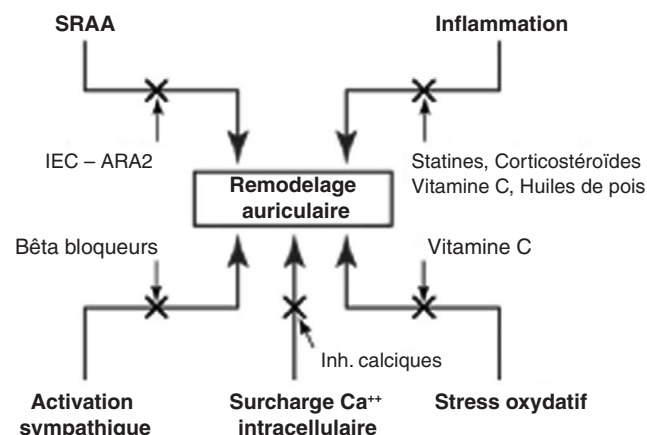


Fig. 1. Mécanismes à l'origine du remodelage auriculaire prédisposant à la fibrillation auriculaire. Différentes approches de traitement pharmacologiques peuvent inhiber chacun de ces mécanismes de développement. ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2869441>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2869441>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)