



**HAL**  
open science

# Comparaison de deux stratégies de prise en charge de fibrillation atriale en postopératoire de chirurgie cardiaque : étude randomisée multicentrique

Henri Leclair

► **To cite this version:**

Henri Leclair. Comparaison de deux stratégies de prise en charge de fibrillation atriale en postopératoire de chirurgie cardiaque : étude randomisée multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03832243

**HAL Id: dumas-03832243**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03832243v1>**

Submitted on 27 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE – FACULTÉ DE MÉDECINE  
D'AMIENS**

**Année 2022**

**N°2022-60**

**Comparaison de deux stratégies de prise en charge de fibrillation atriale  
en postopératoire de chirurgie cardiaque : étude randomisée  
multicentrique**

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)  
ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

**LE MARDI 06 SEPTEMBRE 2022**

**PAR**

**HENRI LECLAIR**

**PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

**MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Yazine MAHJOURB  
Monsieur le Docteur Stéphane BAR**

**DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Docteur Pierre HUETTE**

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE – FACULTÉ DE  
MÉDECINE D'AMIENS**

**Année 2022**

**N°2022-60**

**Comparaison de deux stratégies de prise en charge de fibrillation atriale  
en postopératoire de chirurgie cardiaque : étude randomisée  
multicentrique**

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)  
ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

**LE MARDI 06 SEPTEMBRE 2022**

**PAR**

**HENRI LECLAIR**

**PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

**MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Yazine MAHJOURB  
Monsieur le Docteur Stéphane BAR**

**DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Docteur Pierre HUETTE**

**À mon Maître et Président du jury,**

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Anesthésie-Réanimation)*

*Chef de Service d'Anesthésie*

*Chef de service de Réanimation Polyvalente*

*Chef du Pôle Anesthésie-Réanimation*

*Assesseur du Troisième Cycle des Études Médicales UFR de Médecine*

*Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques*

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse.

Je ne peux aujourd'hui que vous remercier pour l'enseignement dont j'ai bénéficié au cours de ma formation, et c'est avec sincérité que je vous exprime ma gratitude et mon profond respect.

**À mon Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Anesthésie, réanimation, médecine d'urgence*

*Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

C'est avec respect et une profonde reconnaissance que je vous remercie pour l'accompagnement, la bienveillance et la pédagogie que vous avez eu à mon égard.

Je suis très honoré d'avoir pu grandir à vos côtés, vous êtes un exemple pour nous tous.

**À mon Maître et Juge,**

**Monsieur le Docteur Stéphane BAR.**

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
Anesthésie Réanimation*

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Merci pour ton accompagnement, ton encadrement, ta patience à mon égard.  
C'est toujours avec plaisir et enthousiasme que j'ai pu échanger avec toi, je te remercie pour cet enseignement de qualité dont j'ai pu bénéficier à tes côtés.

**À mon Maître et Directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur Pierre HUETTE**

*Praticien Hospitalier*

*Anesthésie Réanimation - Unité de Réanimation Cardiaque, Thoracique,  
Vasculaire et Respiratoire*

Merci de m'avoir fait confiance pour ce travail.

Tu as su me conseiller et me guider dans la réalisation de cette thèse. C'est un honneur de pouvoir apprendre à tes côtés. Ta capacité de synthèse, ton humanité, ton exigence m'impressionnent et m'inspirent pour ma pratique future

Je tiens à remercier en premier lieu mes proches :

*À ma famille, mes parents, mes frères et sœurs, mes cousins, merci pour le soutien que vous m'avez apporté pendant ces longues années d'études, difficile d'imaginer un tel parcours sans vous. Un socle rempli d'amour sur lequel j'ai pu me reposer, grandir et qui m'a permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.*

*À Alice, merci d'avoir été là ces derniers mois, la vie avec toi est tout simplement plus belle, plus riche, plus intense. Tellement de moments passés avec toi me paraissent hors du temps. Ta façon d'être, de penser, tes réflexions sur la vie, tant de choses chez toi me plaisent et m'attirent. Tu sais me rendre heureux et j'ai hâte d'écrire les plus belles pages de notre histoire. Je t'aime.*

*À mes amis, calaisiens, lillois et d'ailleurs, j'ai souvent pensé à des moments passés ou à venir avec vous pendant les périodes difficiles de ces études, une source de motivation qui reste inépuisable pour moi.*

*On dit souvent qu'il faut être bien entouré pour atteindre ses objectifs, je mesure la chance que j'ai de vous avoir au quotidien, passer du temps ensemble ou avec chacun d'entre vous me rappelle ce qui compte dans la vie et m'a permis de garder le cap au cours de ce long parcours. Aucun doute sur les nombreux souvenirs qui restent à venir avec vous tous.*

*À mes collègues et co-internes, Camille, Yohan, Pierre, Maxime, Paul V, Paul L, Solenne, Cécilia, Azrat, Fanny, Chloé, Hélène, Rima, Thomas, Tristan. Merci d'avoir rendu mon arrivée dans cette spécialité et en Picardie si facile, enchaîner les différents stages à vos côtés a toujours été un plaisir, et bon nombre d'entre vous connaissent mon souhait de continuer à travailler avec eux, merci pour tout.*

## Table des matières

REMERCIEMENTS .....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES : .....	8
I.INTRODUCTION .....	9
II. METHODOLOGIE .....	14
III. RESULTATS .....	22
IV. DISCUSSION.....	31
CONCLUSION .....	35
BIBLIOGRAPHIE .....	36
RÉSUMÉ .....	38
ABSTRACT.....	39

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES:**

**AIT** : Accident ischémique transitoire

**AOD** : Anticoagulant oral direct

**AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**AVK** : Anti-vitamine K

**BPCO** : Bronchopneumopathie obstructive

**CEC** : Circulation extracorporelle

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**ECG** : Électrocardiogramme

**ESC** : European society of Cardiology

**HAS** : Haute Autorité de la Santé

**IMC** : Indice de masse corporelle.

**FA** : Fibrillation atriale

**FAPO** : Fibrillation atriale post-opératoire

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HNF** : Héparine non fractionnée

**HTA** : Hypertension artérielle

**IRnC** : Insuffisance rénale chronique

**POAF** : Postoperative atrial fibrillation i.e. Fibrillation atriale postopératoire

**SCA** : Syndrome coronarien aigu

**TAVI** : Implantation de valve aortique par voie transcutanée

**VG** : Ventricule gauche ou ventriculaire gauche

## I. INTRODUCTION

### 1. *Définition*

La fibrillation atriale est définie par une tachycardie supraventriculaire en lien avec une activité électrique atriale désorganisée à l'origine d'une contraction atriale inefficace. Elle est, accompagnée du flutter atrial, la plus fréquente arythmie cardiaque rencontrée au sein de la population générale ou en période péri opératoire de chirurgie.

Le diagnostic de fibrillation atriale post-opératoire (FAPO) est évoqué en cas d'épisode de fibrillation atriale (FA) une tachycardie supra ventriculaire avec intervalles RR irréguliers ou absence d'ondes P et activation atriales irrégulières sur une tracé ECG 12 dérivations, pendant plus de 30 secondes<sup>(1)</sup>.

Même si la plupart du temps la FAPO est asymptomatique et se résout spontanément, elle reste un facteur de risque non négligeable de morbi-mortalité péri opératoire. En effet, elle est associée à des complications hémodynamiques en réanimation (dépendant de la cadence ventriculaire), aux événements thromboemboliques artériels et au risque de FA persistante (avec un risque cardiovasculaire associé).

### 2. *Épidémiologie*

La fibrillation atriale touchait un peu plus de 30 millions d'individus dans le monde en 2010<sup>(2)</sup>. Il s'agit d'un problème de santé publique important, sachant qu'il existe une prévision d'augmentation importante de la prévalence de la FA. En effet, les données épidémiologiques en Europe et aux États Unis prévoient une multiplication par 2,5 du nombre de patients atteints de cette pathologie à l'horizon des années 2030 <sup>(3)</sup>. Le vieillissement de la population explique notamment une augmentation de son incidence dans les pays développés.

L'incidence de la fibrillation atriale en postopératoire de chirurgie cardiaque reste élevée, de l'ordre de 30% pour la chirurgie de pontage et jusque 40% pour la chirurgie valvulaire<sup>(4)</sup> (incidence de 0,3 à 29 % en chirurgie non cardiaque). Dans la plupart des cas, la première semaine correspond à la période la plus à risque avec un pic d'incidence entre le 2<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> jour post opératoire <sup>(5)</sup>.

### *3. Physiopathologie de la FA*

La FAPO est classiquement en lien avec un remodelage des oreillettes, avec pour conséquences des zones de vitesse de conduction hétérogènes du potentiel d'action et/ou des circuits de réentrées. Tous les mécanismes de FAPO ne sont pas totalement connus.

Il existe différents facteurs déclenchants, ceux liés au patient et ceux liés à la chirurgie.

Parfois non connue, la 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. Naturellement, il est reconnu que les antécédents de FA augmentent également l'incidence des FAPO <sup>(4)</sup>. D'autres facteurs de risques liés au patient de FAPO ont été décrits, comme le diabète, le tabac, l'âge, le sexe masculin, le syndrome d'apnées du sommeil, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la consommation d'alcool, l'hyperthyroïdie, et/ou une surcharge pondérale (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>)<sup>(1,7)</sup>.

Les facteurs aigus liés à l'intervention chirurgicale sont essentiellement liés au stress oxydant, à l'inflammation systémique, ainsi qu'à l'activation sympathique. Les multiples situations conduisant à l'activation sympathique sont autant de situations à contrôler durant la période péri opératoire (hypothermie, hypoxie, anémie, hypoglycémie, hypovolémie, douleur).

Le risque de FAPO dépend donc des antécédents de chaque individu en plus de l'agression chirurgicale, et c'est un ensemble de facteurs et de circonstances qui peuvent mener à la zone de déclenchement d'une FAPO <sup>(4)</sup>.

### *4. Prise en charge de la FA en réanimation*

La FAPO s'accompagne d'une sur morbidité, ainsi que d'un allongement de la durée d'hospitalisation <sup>(4,8)</sup>. Ces complications inhérentes à la FAPO justifient la recherche d'une prise en charge optimale.

Il paraît important de discerner plusieurs situations concernant la prise en charge de la FAPO en réanimation. D'une part la FA mal tolérée sur le plan hémodynamique qui

nécessite une réduction du rythme (cardioversion chimique ou électrique)<sup>(6)</sup>, d'autre part une situation de bonne tolérance hémodynamique où la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque est au premier plan en réanimation, avec comme objectif une cadence ventriculaire inférieure à 110/min.

Les stratégies de contrôle du rythme ou de contrôle de la fréquence cardiaque sont également discutées en réanimation. Bien que codifiée par des recommandations récentes européennes et américaines, en cardiologie, la prise en charge médicamenteuse de cette complication reste controversée en réanimation et la littérature actuelle ne permet pas de privilégier une attitude thérapeutique plus qu'une autre <sup>(7,9)</sup>. L'Amiodarone reste la molécule de première intention pour la réduction du rythme. Ce choix peut être remis en question devant les effets secondaires que peut présenter un traitement par Amiodarone au long cours. Nous l'aborderons au paragraphe 19 de la discussion. Dans les stratégies de contrôle de la fréquence, les bêtabloquants représentent actuellement une molécule de choix.

Néanmoins, une étude a comparé le Landiolol à l'Amiodarone dans la réduction d'une FAPO en rythme sinusal en réanimation <sup>(10)</sup>. Cette étude publiée en décembre 2015 (JCVA) était rétrospective et monocentrique. Elle concernait 55 patients (inclusions de 2012 à 2015), l'objectif principal de l'étude était de comparer l'efficacité des deux traitements dans le retour en rythme sinusal des FAPO dans les 24h après instauration. Une meilleure tolérance hémodynamique et une réduction plus rapide du rythme cardiaque avec le Bêtabloquant étaient retrouvées. Les résultats et le caractère rétrospectif de cette étude justifient une étude randomisée multicentrique prospective.

## 5. Pharmacologie

Selon la classification de Vaughan Williams <sup>(24)</sup>, les Bêtabloquants appartiennent à la classe 2 des anti-arythmiques. Ils agissent par blocage des récepteurs des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  adrénergiques. L'amiodarone appartient à la classe 3 avec pour principal mécanisme le bloc des canaux potassiques (IKr, IKs et /ou IK1).

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
<b>Principal Effet Cellulaire</b>	diminution de la vitesse de conduction ( $\downarrow$ de $V_{max}$ ) dans les cellules à réponse rapide	$\beta$ -bloquants adrénergiques	allongement de la durée des Potentiels d'Action (PA)  augmentation des périodes réfractaires  (surtout pour les cellules à réponse rapide)	- inhibition Calcique  - augmentation des périodes réfractaires (surtout pour les cellules à réponse lente)
<b>Principal Mécanisme de l'Effet</b>	Bloc de INa  (canal sodique rapide)	bloc des récepteurs $\beta_1$ et $\beta_2$ -adrénergiques	bloc de $IK_R$ , $IK_S$ et/ou $IK_1$  (canaux potassiques)	bloc de $ICa_L$  (canal calcique lent)

### *Classification de Vaughan et Williams*

- *Landiolol*

Bêtabloquant intraveineux de délai d'action court (1 minute), de demi-vie d'élimination courte (4 minutes) qui a obtenu l'autorisation sur le marché par l'ANSM en 2018 dans l'indication des tachycardies supraventriculaires en période péri et postopératoire, après un recul de 20 ans d'utilisation au Japon <sup>(11)</sup>. Du fait de sa formulation énantiomère S pur (S-landiolol), le Landiolol, essentiellement utilisé dans les stratégies de contrôle de la fréquence, présente une action inotrope négative limitée par rapport à l'Esmolol (seul autre bêta-bloquant intraveineux commercialisé)<sup>(12)</sup>.

- *Amiodarone*

Anti-arythmique qui agit au niveau de tous les tissus de conduction, qu'ils soient lents (nœud sinusal et nœud atrio-ventriculaire) ou rapides (myocarde auriculaire, myocarde ventriculaire et système His et Purkinje). Son action diminue l'excitabilité, diminue la vitesse de conduction et prolonge la repolarisation dans ces tissus. Essentiellement utilisé dans les stratégies de contrôle du rythme, ce mode d'action correspond principalement aux anti-arythmiques de Classe III qui induit un blocage des canaux potassiques et prolonge la repolarisation des tissus de conduction rapide.

## 6. Rationnel de l'étude

Dans ce contexte, le CHU de Caen mène actuellement une étude prospective et multicentrique coordonnée par le Dr Caspersen, en association avec le Pr Fischer (responsable scientifique de l'étude). Cette étude prévoit d'inclure 350 patients sur 10 centres sur une durée de 24 mois. L'objectif principal de l'étude est de comparer deux groupes pris en charge par Amiodarone ou Landiolol sur la proportion de patients en rythme sinusal à la 48<sup>ème</sup> heure du passage initial en fibrillation atriale en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Cette recherche s'appuie sur l'hypothèse que le Landiolol utilisé de façon intraveineuse permettrait de réduire plus rapidement et fréquemment l'arythmie en rythme sinusal (étude de supériorité), en s'opposant à la composante hyperadrénergique postopératoire <sup>(4)</sup>.

Ce travail de thèse s'intéresse aux données intermédiaires locales d'un seul centre (Amiens) et ne représentent en aucun cas un résultat préliminaire de l'étude FAAC (travail multicentrique). Les résultats finaux de ce travail multicentrique permettront d'apporter des données supplémentaires pour discuter la stratégie anti arythmique concernant la prise en charge de la FAPO. Nous présentons ces données avec accord du coordinateur de l'étude et du responsable scientifique. Sur demande de l'équipe coordinatrice de l'étude, et afin de ne pas influencer le bon déroulement du reste de l'étude multicentrique, les groupes seront présentés en groupe A et groupe B (pas de levée de l'anonymat des groupes dans la partie résultats, discussion et conclusion).

## II. MÉTHODOLOGIE

### 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle, randomisée, en groupe parallèles et multicentrique. Cette étude est réalisée en ouvert puisqu'il n'est pas possible de préparer un placebo pour l'Amiodarone qui présente une forme injectable légèrement colorée (donc reconnaissable), et une forme orale.

### 2. Accord éthique

La « Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales » au sens de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (loi n°2012-300 du 5 mars 2012 et de son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016) a été soumise à l'avis d'un CPP.

### 3. Population

Étaient concernés par cette étude, les patients adultes opérés de chirurgie cardiaque programmée présentant un épisode de fibrillation atriale en réanimation.

Le recrutement est effectué à travers 10 centres : CHU de Caen, CHU de Dijon, CHU de Rouen, CHRU de Lille, CHU d'Amiens, CHU de Brest, Hôpital Henri-Mondor, CHU de Nantes, CHU de Lyon, Hôpital privé Saint Martin.

### 4. Critères d'inclusions

Les critères d'inclusion de l'étude comprennent :

- Patient adulte (>18 ans) hospitalisé en réanimation chirurgicale en postopératoire de chirurgie cardiaque valvulaire aortique, coronaire, de l'aorte ascendante, ou combinée
- Arythmie par fibrillation atriale diagnostiquée par la réalisation d'un électrocardiogramme, persistante plus de 30 minutes
- Patient parlant français affilié au régime de Sécurité Sociale

- Consentement écrit signé par le patient, le proche ou procédure d'inclusion en urgence vitale

## 5. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion comprennent :

- Instabilité hémodynamique indiquant la réalisation d'un choc électrique externe
- Sepsis
- FA lente (< 90/min)
- Patient sous dobutamine
- Antécédent de fibrillation atriale
- Traitement anticoagulant chronique avant la chirurgie
- Contre-indication au traitement A ou au traitement B
- Chirurgie en urgence (< 24 heures), assistance ventriculaire, transplantation cardiaque, TAVI, pose de valve mécanique, remplacement de valve mitrale ou tricuspide
- Refus de consentement
- Mineurs, patients sous protection de justice, femmes enceintes

## 6. Critères d'exclusion

Un patient était sorti de l'étude dans les circonstances suivantes :

- Une maladie intercurrente.
- À la demande du patient lui-même, par refus du suivi protocolaire, ou retrait du consentement éclairé, ou parce qu'il requiert un nouveau médicament ou une nouvelle méthode thérapeutique ayant démontré son efficacité dans cette indication (dans ce cas, la sortie de l'essai intervient dès l'introduction du nouvel agent thérapeutique).

- Par décision des investigateurs coordinateurs qui décident, pour quelque raison que ce soit, d'arrêter l'étude.

## 7. Randomisation

La randomisation est réalisée entre les 2 groupes via un site sécurisé CSONline par la méthode des blocs, de taille différente. Le tirage au sort est stratifié sur le centre, pour raison administrative et de manière à pouvoir exclure les données d'un centre ne respectant pas le protocole, sans compromettre la validité du tirage au sort.

## 8. Design de l'étude

La Figure 1 reprend le plan expérimental de l'étude.

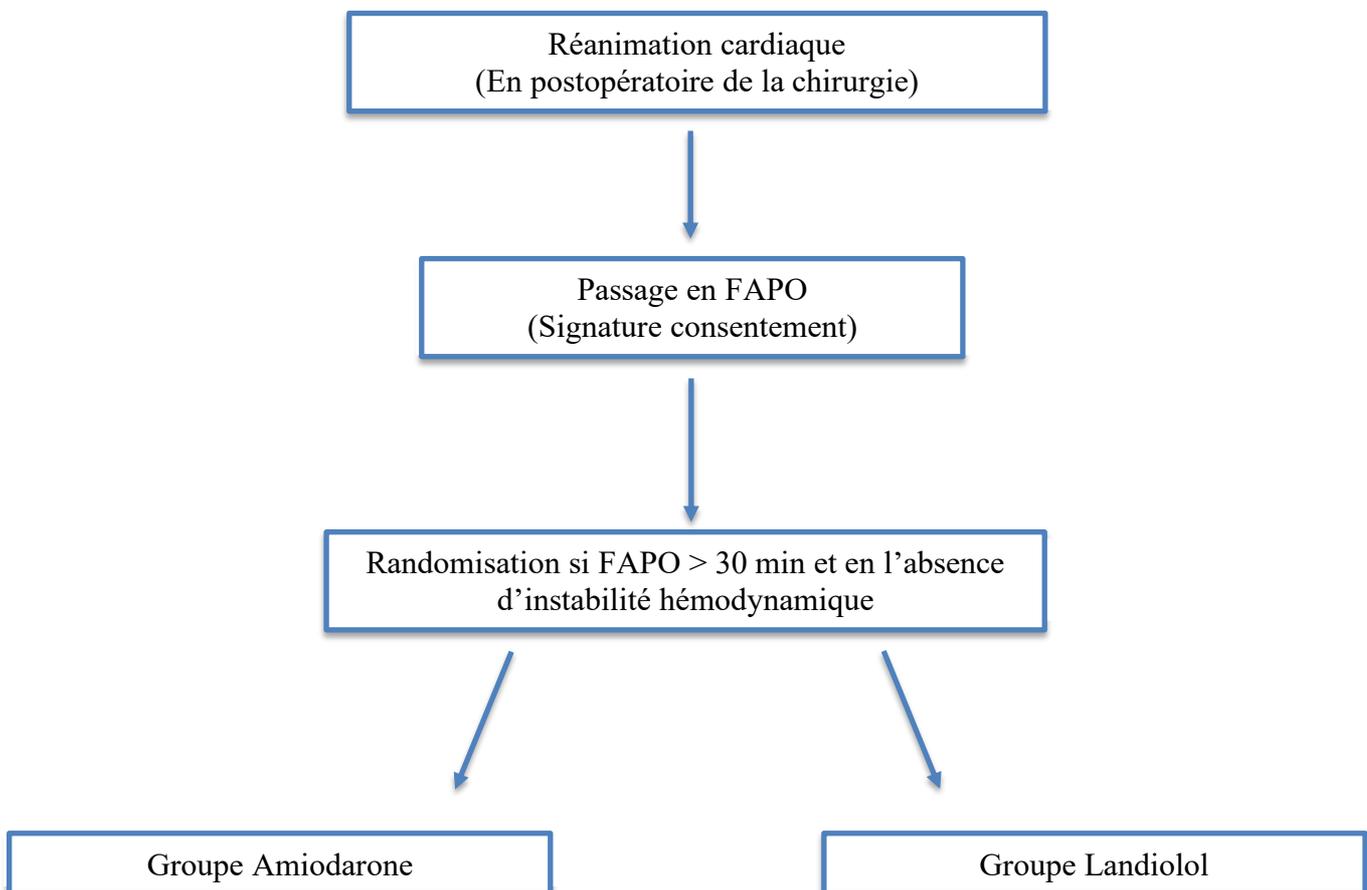


Figure 1 : Plan expérimental de l'étude.

À l'arrivée en réanimation après une chirurgie cardiaque, le patient bénéficie du monitoring habituellement mis en place pour la surveillance (scope ECG, pression artérielle invasive, cathéter veineux central). Pour chaque patient, la randomisation

est effectuée après élimination d'une instabilité hémodynamique concomitante (justifiant la réalisation d'un choc électrique externe en urgence) ou d'une étiologie traitable dans un premier temps (hypovolémie, hypokaliémie, épanchement péricardique), il est randomisé entre 2 groupes :

- Le groupe Landiolol.

Pour ce groupe, un algorithme décisionnel est alors à respecter, selon la figure 2.

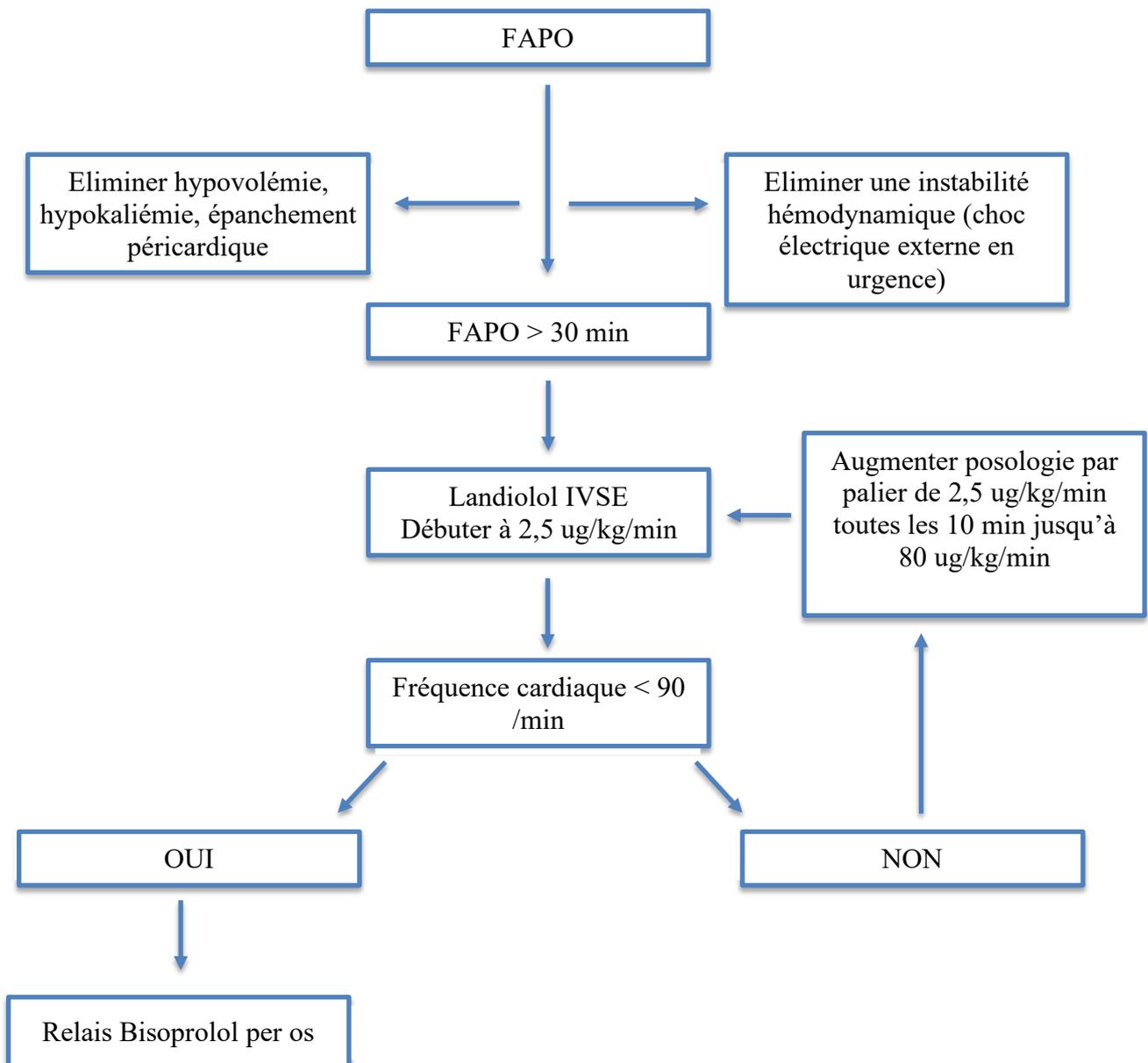
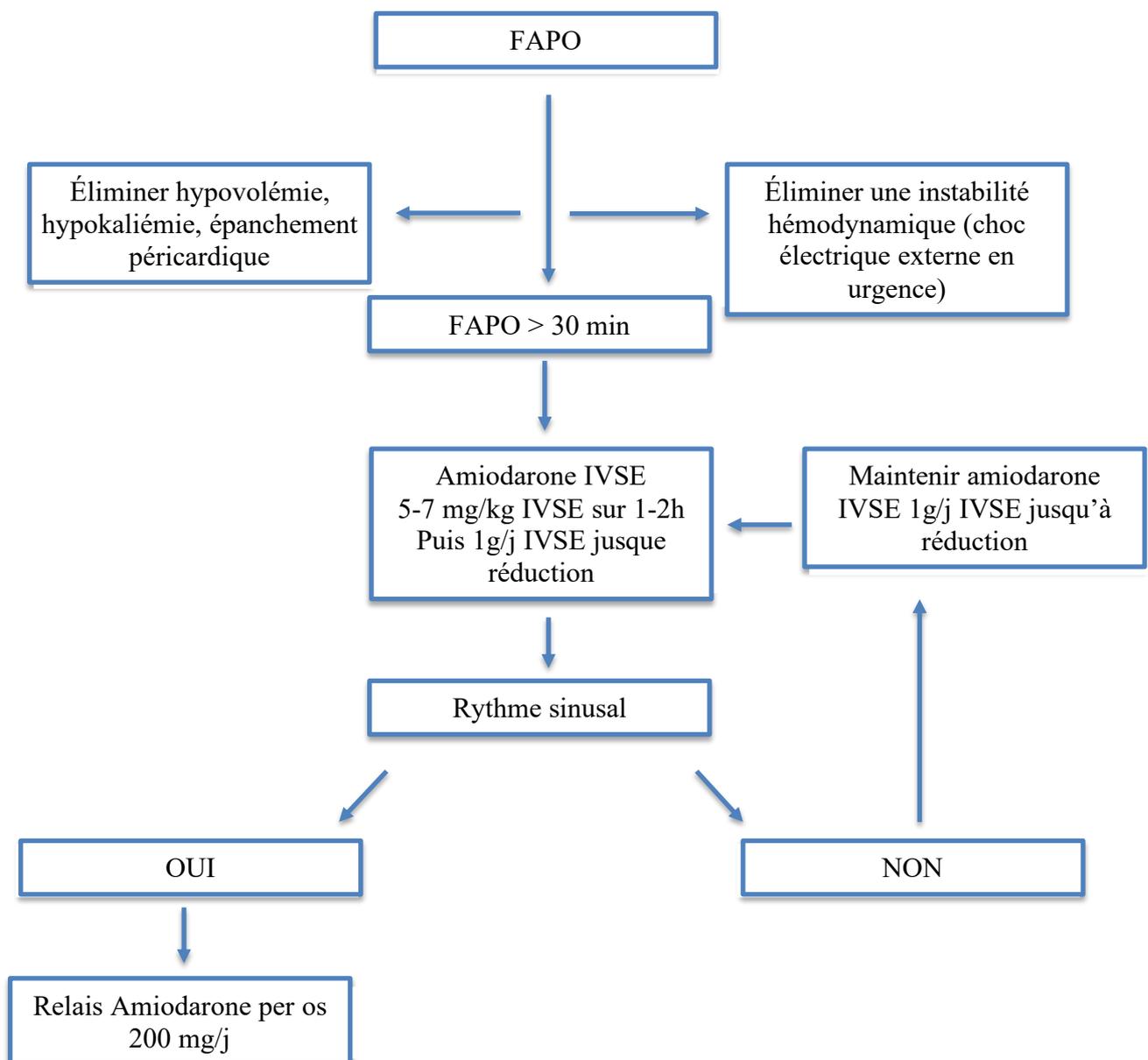


Figure 2 : Algorithme décisionnel pour le groupe Landiolol

En cas de randomisation dans le groupe Landiolol : le patient reçoit le traitement par Landiolol intraveineux. Le Landiolol est débuté IVSE sans bolus à la posologie de 2,5 ug/kg/min puis augmentée par palier de 2,5 ug/kg/min toutes les 10min jusqu'à 80 ug/kg/min pour obtenir un objectif de fréquence cardiaque < 90/min. Le médecin en charge du patient effectue un relais per os par Bisoprolol à la posologie de 1,25 mg \* 2 / jour dès que l'objectif de fréquence cardiaque < 90/min est atteint et dès que la prise orale est possible.

- Le groupe Amiodarone.

Pour ce groupe, un algorithme décisionnel était alors à respecter, selon la Figure 3.



### Figure 3 : Algorithme décisionnel pour le groupe Amiodarone

En cas de randomisation dans le groupe Amiodarone : le patient reçoit un traitement par amiodarone intraveineux. L'Amiodarone est débuté IVSE sans bolus à la posologie de 5-7 mg/kg IVSE sur 1-2 heures puis 1g/jour IVSE jusqu'à réduction du rythme en rythme sinusal. Le médecin en charge du patient effectue un relais par amiodarone per os à la posologie de 200 mg/j dès que l'objectif de rythme cardiaque ou de fréquence cardiaque < 90/min est atteint.

Par ailleurs, quel que soit le groupe de randomisation du patient, tout épisode de FAPO persistant plus de 48 heures associé à un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 1 (si sexe masculin) ou ≥ 2 (si sexe féminin) conduit à l'instauration d'une anticoagulation curative (par héparine de bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée), puis d'un relais par anticoagulants oraux, selon les dernières recommandations européennes<sup>(14)</sup>.

## 9. Objectifs de la recherche

### ▪ Objectif primaire

L'objectif primaire de l'étude est d'évaluer la proportion de patients en rythme sinusal à la 48<sup>ème</sup> heure du passage initial en fibrillation atriale postopératoire de chirurgie cardiaque.

### ▪ Objectifs secondaires

- Tolérance hémodynamique (incidence d'hypotension artérielle, de bradycardie ou fréquence cardiaque non contrôlée) pendant le traitement
- Durée d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital
- Complications liées aux anticoagulants dans les 2 mois et à 1 an suivant la chirurgie
- Complications thromboemboliques dans les 2 mois et à 1 an suivant la chirurgie

- Récidive de l'arythmie dans les 2 mois et à 1 an suivant la chirurgie

## 10. Critères de jugement

### ▪ Critère de jugement principal

La proportion de patients (en pourcentage avec intervalle de confiance à 95%) en rythme sinusal à la 48ème heure du passage initial en fibrillation atriale en postopératoire de chirurgie cardiaque

### ▪ Critères de jugement secondaires

- Hypotension artérielle, bradycardie, fréquence cardiaque non contrôlée
- Nombre de jours effectués en réanimation et à l'hôpital
- Nombre d'événements thromboemboliques à 2 mois et 1 an après chirurgie (IC 95%) défini par un accident vasculaire cérébral, une ischémie embolique
- Nombre de récurrence d'arythmie dans les 2 mois et à 1 an après chirurgie (IC 95%)
- Nombre de complications liées aux anticoagulants à 2 mois et à 1 an après chirurgie (IC 95%) à type d'accident hémorragique grave défini par la HAS :
  - En cas d'hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
  - En cas d'hémorragie responsable d'une instabilité hémodynamique (PAS < 90mmHg ou diminution de 40 mmHg ou PAM < 65mmHg) ou associée à tout signe de choc.
  - En cas de nécessité d'un geste hémostatique urgent (chirurgie y compris drainage péricardique, radiologie interventionnelle, endoscopie).
  - En cas de localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : hémorragie intracrânienne, intra médullaire, intraoculaire, digestive, hémothorax, hémopéritoine, musculaire profond).
- Nombre d'effets indésirables ou de complications liés à l'Amiodarone ou au Landiolol

Les critères de jugement secondaires pouvaient être évalués à 2 mois et 1 an par un entretien téléphonique auprès du patient et/ou de son médecin cardiologue (après accord du patient).

## 11. Analyse statistique

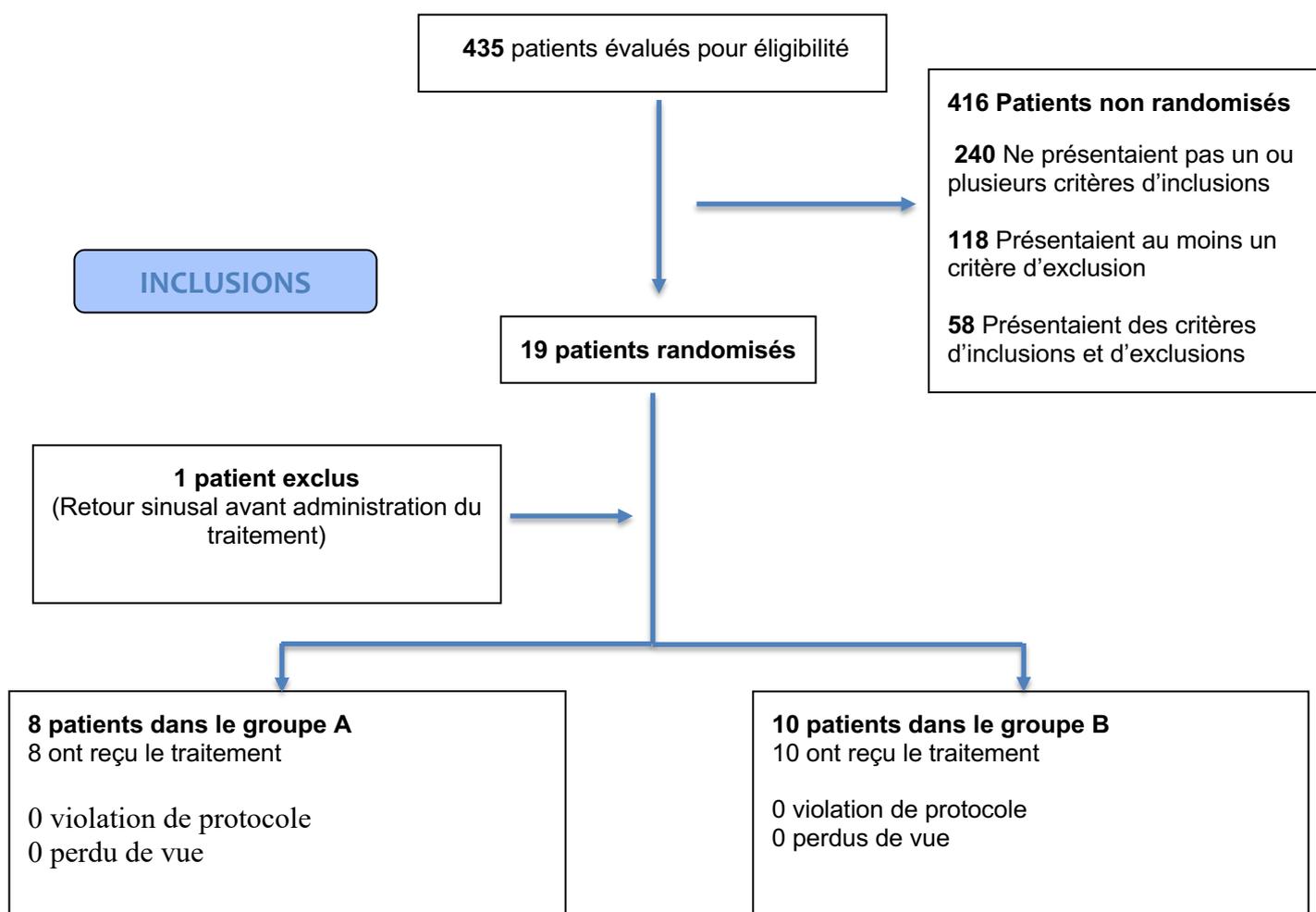
Concernant les données intermédiaires présentées ci-après, la comparabilité des groupes a été évaluée en comparant les données démographiques de base et la durée du suivi entre les groupes. La normalité et l'hétéroscédasticité des données continues ont été évaluées avec le test de Shapiro-Wilk et le test de Levene respectivement. Les résultats continus ont été comparés à l'aide du test t de Student non apparié, du test t de Welch ou du test U de Mann-Whitney, selon la distribution des données. Les résultats discrets ont été comparés avec le test du chi carré ou le test exact de Fisher. Le risque alpha a été fixé à 5 % et des tests bilatéraux ont été utilisés.

Au plan de l'étude multicentrique, l'inclusion de 318 patients (159 par groupe) est prévu pour observer une différence attendue de proportion de patients de 70% à 85% en rythme sinusal en moins de 48 heures après le début de la FAPO (risque alpha de 5% bilatéral, puissance de 90 %, non apparié). En prenant en compte l'incertitude liée à la taille de l'effet, il a été prévu d'inclure 350 patients (175 par groupe).

Les résultats présentés ci-après concernent donc exclusivement le centre d'Amiens. Il s'agit d'une présentation non exhaustive comprenant des données intermédiaires qui ne permettent pas d'émettre de conclusions en rapport avec les critères de jugement de l'étude multicentrique.

### III. RÉSULTATS

Entre avril 2021 et avril 2022, 435 patients ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque. Sur les 435 patients, 416 n'ont pas été randomisés : 240 ne présentaient pas un ou plusieurs critères d'inclusion, 118 présentaient au moins un critère de non-inclusion et 58 présentaient un ou plusieurs critères d'inclusion et de non-inclusion à la fois. Sur les 435 patients, 19 patients ont présenté un épisode de fibrillation atriale postopératoire et ont été randomisés. 1 patient a été exclu après randomisation en raison d'un retour en rythme sinusal spontané avant administration du traitement. Chaque patient randomisé a pu recevoir le traitement correspondant dans chacun des deux groupes. Ces données sont résumées dans le diagramme de flux de la figure 1. Pour rappel, à la demande des coordinateurs de l'étude, nous présentons les groupes de manière anonyme, en groupe A et B.



## *Figure 1. Diagramme de flux*

### *1. Données démographiques (Tableau 1)*

Nous avons inclus 19 patients après passage en FA en postopératoire de chirurgie cardiaque entre avril 2021 et avril 2022. L'ensemble des données est présenté dans le tableau 1. La population était composée majoritairement d'hommes (83%) avec un âge moyen de 69 ans. La population était comparable concernant les variables telles que l'âge, l'indice de masse corporelle. Au sein de la population, on ne retrouvait pas de différence significative concernant les antécédents médicaux, les traitements à domicile. De même, absence de différence significative entre les deux groupes concernant les antécédents d'accident vasculaire cérébrale ainsi que la présence d'une insuffisance mitrale. On ne retrouvait pas non plus de différence significative entre les deux groupes concernant le temps opératoire et la durée de CEC. La chirurgie valvulaire aortique était majoritaire avec 39% suivie par la chirurgie coronaire avec 33%. La chirurgie combinée ainsi que la chirurgie de l'aorte ascendante représentaient respectivement 11% et 17%.

**Tableau 1 : Données démographiques de la population générale***Les données sont exprimées en médiane [écart interquartile] et en nombre (pourcentage).*

Variables	Population de l'étude (n=18)	Groupe B (n=10)	Groupe A (n=8)	p
Age (années)	69 [65.7-73.2]	68.7 [62.5-74.9]	70.4 [64.6 ;76.1]	0.66
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	25 [23.9 - 28.6]	25.34 [22.2- 28.4]	27.51 [23.0 ; 31.9]	0.36
Sexe masculin (n; %)	15 (83)	7 (70)	8 (100)	0.22
<b>Antécédents médicaux. (n (%))</b>				
Diabète de type 2	4 (22)	1 (10)	2 (37)	0.27
Diabète type 1	2 (11)	0 (0)	2 (25)	0.18
Insuffisance cardiaque (OAP)	3 (17)	2(20)	1 (12)	>0.99
HTA	11 (61)	8 (80)	3 (38)	0.14
IM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
CMI Angioplastie	3 (17)	3 (30)	0 (0)	0.22
AVC	1 (6)	0 (0)	1 (12)	0.44
AIT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
AOMI	7 (39)	2 (20)	5 (62)	0.14
TAVI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Mitra clip	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<b>Traitement à domicile. (n (%))</b>				
IEC	5 (28)	4 (40)	1 (12)	0.31
ARA2	6 (33)	2 (20)	4(50)	0.32
BB-	9 (50)	5(50)	4(50)	>0.99
Inhibiteurs calciques (Verapamil / Diltiazem)	0 (0)	0(0)	0(0)	-
Dihydropyridine	2 (11)	1(10)	1(12)	>0.99
Diurétiques	6 (33)	3(50)	3(37)	>0.99
Dérivés nitrés	0 (0)	0(0)	0(0)	-
Acide acétylsalicylique	7 (39)	3(30)	4(50)	0.63

<b>Type de chirurgie</b>				
<b>1</b> Chirurgie valvulaire aortique	7(39)	4(40)	3(37)	0.14
<b>2</b> Chirurgie coronaire	6 (33)	5(50)	1(12)	
<b>3</b> Chirurgie de l'aorte ascendante	2 (11)	1(10)	1(12)	
<b>4</b> Chirurgie combiné	3 (17)	0(0)	3(37)	
<b>Données peropératoires</b>				
Temps CEC (min)	81 [76,2 – 138,3]	77.67 [63.7- 91.7]	140.5 [75.3-205.7]	0.06
Temps clampage aortique (min)	61 [50.9 - 100.5]	55.4 [41.2-67.7]	99.6 [46.2-153.0]	0.09

**AIT** : accident ischémique transitoire **AOMI** : artériopathie oblitérante des membres inférieurs. **ARA2** : antagoniste récepteurs angiotensine 2, **AVC** : accident vasculaire cérébral. **BB** : bêta-bloquant **BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive. **CEC** : circulation extracorporelle. **CMI** : Cardiomyopathie ischémique. **FA** : fibrillation atriale. **HTA** : hypertension artérielle. **IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion 2 **IM** : insuffisance mitrale **IMC**: indice de masse corporelle **OAP** :œdème aigu pulmonaire **TAVI** : implantation valve aortique voie percutanée

## 2. Critère de jugement principal (Tableau 2)

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant la proportion de patients en rythme sinusal à la 48<sup>ème</sup> heure du passage initial en fibrillation atriale en postopératoire de chirurgie cardiaque (tableau 2). De plus, il n'y a pas eu de différence significative sur la fréquence cardiaque à J2 postopératoire : 88,2 [79,5 - 94,2] pour le groupe B versus 85,2 [73,7 - 96,8] pour le groupe A.

**Tableau 2 : Critère de jugement principal**

Les données sont exprimées en médiane [écart interquartile] et en nombre (pourcentage).

<b>Variabes à J2</b>	<b>Population de l'étude (n=18)</b>	<b>Groupe B (n=10)</b>	<b>Groupe A (n=8)</b>	<b>p</b>
Rythme sinusal (n (%))	13 (72)	6(60)	7(87)	0.31
Fréquence cardiaque(/min)	84.5 [79.53 - 94.2]	88.2 [76.1; 100.3]	85.25 [73.7 -96.8]	0.69

### 3. Résultats critères de jugement secondaires (Tableau 3 et 4)

Parmi les 18 patients, le délai médian de survenue de FAPO était de 1,9 jours sans différence significative entre les deux groupes. Une absence de différence significative était également retrouvée concernant la kaliémie, la mesure de Troponine US. Concernant la durée de FA, on remarque une durée médiane dans la population générale de 12 heures et 39 minutes, sans différence significative entre les groupes. Aucune différence significative n'était observée concernant le maintien en rythme sinusal à J1, J2, J3 post opératoire. Sur les 18 patients randomisés, 8 patients ont reçu un traitement A et 10 patients ont reçu un traitement B. Pour rappel, un patient a été randomisé dans le groupe A mais a été exclu avant de recevoir le traitement en raison d'une réduction en rythme sinusal spontanée. Ces données sont rapportées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Critères de jugement secondaires**

Les données sont exprimées en médiane [écart interquartile] et en nombre (pourcentage).

Variables	Population de l'étude (n=18)	Groupe B (n=10)	Groupe A (n=8)	p
Nombre de patients traités par Noradrénaline.	2 (11)	2(20)	0 (0)	0.48
<b>Durée séjour</b>				
Durée séjour réanimation (jours)	3 [3.1 – 4.2]	3.5 [9.4-20.6]	3.88 [2.7-5.1]	0.92
Durée séjour hospitalisation (jours)	12 [11.3 – 17.0]	15.0 [9.42; 20.58]	13.12 [10.9-15.4]	0.82
Évènement hémorragique	1 (6)	0 (0)	1 (12)	0.44
Évènement TE	0 (0)	0	0	-
AVC	0	0	0	-
Ischémie emboligène	0	0	0	-
<b>Rythme cardiaque</b>				
Passage sinusal en réanimation	16 (88.9)	8(80)	8(100)	0.48
Durée FA (h.min)	12.39 [8.269 – 16.515]	11.99 [7.2 ; 16.78]	12.8 [4.29 ; 21.31]	0.96
Rythme sinusal J1	17(94)	9(90)	8(100)	>0.99
Fréquence cardiaque à J1	83 [76.6 – 90.4]	84.7 [76.1-93.3]	82.0 [67.4-96.6]	0.70
Rythme sinusal J2	13 (72)	6(60)	7(87)	0.31
Fréquence cardiaque à J2	84.5 [79.53 – 94.2]	88.2 [76.1; 100.3]	85.25 [73.7 -96.8]	0.69
Rythme sinusal J3	16 (88.9)	8 (80.0)	8(100)	0.48
Fréquence cardiaque à J3	83 [77.15 – 88.4]	79.2 [72.3-86.1]	87.25 [76.4-98.1]	0.15

<b>Evolution à 2 mois</b>				
Sinusal	17(94)	10 (100)	7 (87)	0.44
Récidive FA	3 (17)	2 (20)	1(12)	>0.99

**AVC** : Accident vasculaire cérébral **FA**: fibrillation atriale **TE**: Thrombo embolique **US**: ultrasensible

On peut observer une tendance à la normalisation du pic de troponine US au cours des 72 premières heures sans différence significative entre les deux groupes. Aucun patient inclus n'a présenté d'événement thromboembolique, et seul un événement hémorragique est survenu chez un patient du groupe A (hémothorax gauche en lien avec le contexte péri opératoire). 39 % des patients inclus sont sortis de réanimation sous anticoagulation curative sans différence significative entre les deux groupes. La durée médiane de séjour en réanimation était de 3 jours et de 12 jours concernant la durée totale d'hospitalisation, sans différence significative entre les deux groupes. Concernant l'évolution à 2 mois, aucune différence significative n'a été observée notamment sur le décès, le maintien en rythme sinusal, la récurrence de FA, le nombre d'événement thromboembolique (*Tableau 4*).

**Tableau 4 : Critères de jugement secondaires**

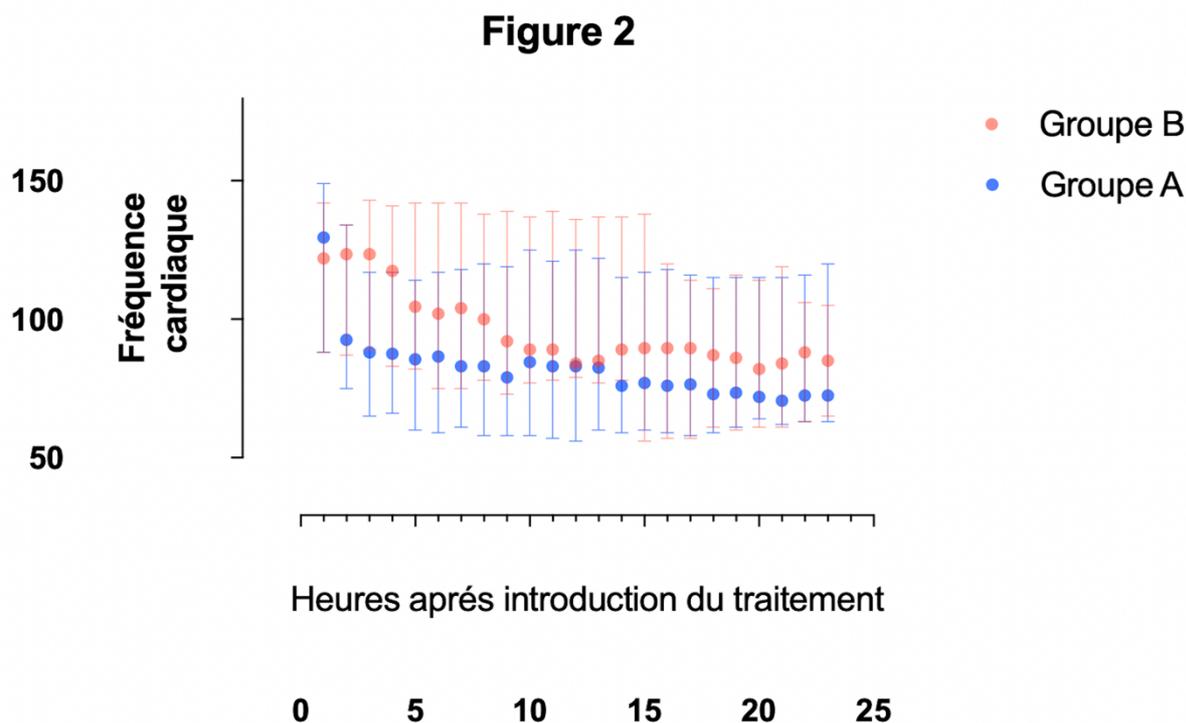
Les données sont exprimées en médiane [écart interquartile] et en nombre (pourcentage).

<b>Variabiles</b>	<b>Population de l'étude (n=18)</b>	<b>Groupe B (n=10)</b>	<b>Groupe A (n=8)</b>	<b>p</b>
<b>Biologie</b>				
Kaliémie au passage en FA (mmol/l)	4.10 [3.7 - 4.3]	4.1[3.8 - 4.3]	4.0[3.3 – 4.6]	0.82
Troponine US (ng/l)	4,517.06 [2,852.6 - 6,181.5]	4146.0 [2094.1-6197.9]	4980.88 [1455.0-8506.7]	0.62
<b>Caractéristiques FA</b>				
Délai survenue de FA (j)	1.9 [1.7 - 2.2]	1.8 [1.3-2.2]	2.1 [1.8-2.4]	0.21
Cadence ventriculaire au moment survenue FA(/min)	137.1 [129.1 - 145.1]	139.8 [128.9 150.7]	133.75 [118.1-149.4]	0.46
<b>Troponinémie</b>				
Troponine US J1 FA	1,567.5 [1,287.5-2,802.6]	1832.5 [954.6- 2710.3]	2310.7 [662.8-3958.7]	0.53
Troponine US J2 FA	946.50 [787.6 - 1,691.6]	1310.7 [737.3- 1884.0]	1148.3 [152.4 ; 2144.2]	0.73
Troponine US J3 FA	539.0 [403.0 - 864.4]	587.4 [310.8-864.0]	691.5 [310.0-1396.0]	0.66
<b>Traitement sortie</b>				
Anticoagulation curative	4 (22)	3(30)	1(12.5)	0.59
BB- au cours de l'hospitalisation	16 (88.9)	10 (100)	6(75)	0.18
BB- à la sortie	12 (67)	8 (80)	4 (50)	0.32
Amiodarone sortie	9 (50)	3 (30)	6(75)	0.15
Anticoagulation sortie	7(39)	4(40)	3 (37)	>0.99
<b>Evolution à 2 mois</b>				
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
BB-	11 (61)	6 (60)	5 (62)	0.32
Amiodarone	1 (6)	0 (0)	1 (12)	0.15
Anticoagulation	6(33)	4 (40)	2(25)	0.64
ETE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
AVC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

**ACR** : Arrêt cardio respiratoire **AVC** : accident vasculaire cérébral **BB** : bêta-bloquant **ETE**: événement thrombo embolique **FA**: fibrillation atriale, **TTT**: Traitement. **US** : ultrasensible

#### 4. Evolution de la fréquence cardiaque dans les 2 groupes

La figure 2 présente l'évolution de la fréquence cardiaque sur les 24 premières heures après introduction du traitement suite à la randomisation. On peut observer un ralentissement de la fréquence cardiaque dans les deux groupes, sans différence significative.



#### 5. Intervention thérapeutique

Concernant l'intervention thérapeutique, aucun événement indésirable n'a été décrit dans aucun des deux groupes, notamment une absence de dysthyroïdie, de troubles visuels, de troubles de conduction, de pneumopathie. Une bonne tolérance des traitements a pu être observée avec aucun arrêt prématuré concernant les deux groupes de randomisation. Concernant la délivrance des traitements, le traitement A et le traitement B ont pu être délivrés comme défini selon le protocole.

## IV. DISCUSSION

Aucune différence n'a été retrouvée sur la proportion de patients en rythme sinusal à la 48ème heure du passage initial en FAPO après chirurgie cardiaque, au sein de notre population, entre le groupe A et le groupe B. 13 patients (72%) étaient en rythme sinusal à 48 heures du passage en FA sans différence significative entre les deux groupes. Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le délai de survenue, la durée de la FA et le maintien en rythme sinusal à J1, J2, J3. Enfin, il n'y a pas eu de différence significative à deux mois concernant le maintien en rythme sinusal, la récurrence de FA, le nombre d'événement thromboembolique et le nombre de décès. Ces résultats concernent des données intermédiaires d'un seul centre (Amiens) au sein d'une étude multicentrique, nous ne pouvons donc pas apporter de conclusion sur l'étude multicentrique en cours.

La prise en charge de la FAPO est un point central dans l'optimisation des patients de réanimation en postopératoire de chirurgie cardiaque. Sa prise en charge constitue un enjeu majeur de santé publique. Une méta-analyse parue en 2014 dans l'American Heart Journal a montré une augmentation du risque d'un facteur 5 pour les complications post opératoires et d'un facteur 2 pour la mortalité toutes causes confondues à 30 jours et à 6 mois dans le groupe FA postopératoire après chirurgie cardiaque <sup>(16,17)</sup>. Il paraît difficile d'établir un lien de causalité direct, cependant la FA constitue un facteur de risque documenté de morbi-mortalité. Une méta-analyse de 2019 <sup>(21)</sup> concernant 24 études de 2001 à 2017 et dans le but d'analyser les facteurs de risque pouvant intervenir sur l'incidence de la FAPO retrouvait essentiellement l'âge et l'insuffisance cardiaque comme facteurs prédictifs de FAPO.

Concernant la comparaison entre bêta-bloquant et Amiodarone, nous observons des discordances avec les résultats de l'étude de Shibata et al. (2015) qui concernait 55 patients (comparaison du Landiolol et de l'amiodarone dans la prise en charge de la FAPO) et qui retrouvait une meilleure tolérance hémodynamique (moins de bradycardie et une tendance à moins d'hypotension artérielle) ainsi qu'une réduction plus rapide en rythme sinusal avec le bêtabloquant<sup>(10)</sup>. Cette discordance peut être expliquée en premier lieu par le fait qu'il s'agissait d'une étude monocentrique et

rétrospective. De plus, on y observe une réduction plus rapide (75 min VS 150 min) mais il n'apparaît pas de différence significative entre les deux groupes à 24 heures du début de traitement. D'autre part, une étude américaine de 2016 a comparé le contrôle du rythme au contrôle de la fréquence cardiaque chez des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque <sup>(7)</sup>. Elle concernait 695 patients et s'intéressait au nombre de jours total d'hospitalisation dans les 60 jours après hospitalisation. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes. Cependant, cette étude présentait des limites en termes de conditions d'utilisation des bêtabloquants (par voie orale, sans schéma d'administration clair, et avec une cible de fréquence cardiaque inférieure à 100/min ce qui restait trop élevée par rapport à la balance énergétique du myocarde)<sup>(9)</sup>. Une étude japonaise de 2011 comparant le Landiolol et l'amiodarone suggère que le bêta-bloquant soit le traitement de premier choix dans le contrôle de la fréquence notamment par le fait que cette molécule possède un ajustement de posologie plus facile à effectuer, cela permet une meilleure adaptabilité à chaque situation, notamment à l'état hémodynamique du patient, et permettrait ainsi de limiter les effets secondaires<sup>(15)</sup>.

L'amiodarone présente très fréquemment des effets indésirables, notamment lors d'une utilisation au long cours, tels que des troubles visuels, une photosensibilisation, une modification des hormones thyroïdiennes, des troubles digestifs, des atteintes pulmonaires. Aussi, il existe actuellement des données sur le risque d'effets secondaires, notamment respiratoires (pneumopathie à la cordarone) associés à l'Amiodarone, même lors de traitement de courte durée, à plus faible dose <sup>(26)</sup>.

Le Landiolol est utilisé au Japon depuis une vingtaine d'années notamment dans la prévention et/ou le traitement de la fibrillation atriale postopératoire de chirurgie cardiaque, dans ce contexte plusieurs études se sont intéressées à la comparaison du bêta-bloquant avec diverses molécules comme la Digoxine, certains inhibiteurs calciques, certaines associations de plusieurs de ces molécules dans le contrôle de la fréquence mais peu d'études ont comparé le Landiolol avec l'amiodarone <sup>(18)</sup>. Ces études et notamment la revue de littérature du Japon suggèrent que ce bêta-bloquant est efficace et sûr et qu'il peut être utilisé chez la plupart des patients <sup>(19)</sup>.

L'étude multicentrique à laquelle le centre d'Amiens participe apporte une approche différente de l'utilisation du Landiolol par rapport à nos habitudes de service, les bêta-bloquants sont actuellement utilisés dans une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque et non pas au contrôle du rythme (cardioversion chimique). Le design de

l'étude a donc changé nos pratiques locales actuelles afin de tester le Landiolol dans une indication différente.

De plus, dans notre pratique quotidienne, en cas de bonne tolérance hémodynamique, il est d'usage de retarder l'instauration d'un traitement anti arythmique car la réduction spontanée n'est pas rare. En effet, en cas de passage en FA, avec bonne tolérance hémodynamique et une cadence ventriculaire <110/min par exemple, l'intérêt de l'introduction d'un anti-arythmique est discutable. En règle générale, la prise en charge d'un facteur déclenchant et une stratégie d'attente peut suffire. Primum non nocere.

Aussi, une étude de cardiologie comparant l'amiodarone à un placebo, rapportait 64 % de retour à un rythme sinusal à la 24<sup>ème</sup> heure dans le groupe placebo<sup>(6)</sup>. D'autant plus, qu'en cas de FAPO, la réduction spontanée peut être expliquée par la régression de la composante adrénérique et du stimulus chirurgical lié à l'intervention. Les mécanismes et voies cellulaires précis de la réponse inflammatoire et du stress oxydatif rencontrés après une chirurgie cardiaque restent mal résolus, une étude de 2015 aborde le sujet des anti-inflammatoires et anti-oxydants dans la prise en charge de la FAPO, plusieurs agents (statines, stéroïdes, colchicine...) ont montré des résultats prometteurs, cependant plus de travaux sont nécessaires afin qu'ils puissent être systématiquement inclus dans la pratique quotidienne <sup>(25)</sup>. On peut se poser la question d'opter pour une stratégie d'attente qui pourrait permettre d'éviter une prise en charge médicamenteuse systématique pourvoyeuse d'éventuels effets secondaires.

Aussi, une étude de 1995 concernant la comparaison du sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>) à l'Amiodarone retrouvait un effet comparable entre les deux traitements et apportait donc des arguments en faveur du caractère spontanément résolutif de la FA à 24 heures <sup>(27)</sup>.

Sachant ceci, un point discutable de ce travail est l'absence de groupe contrôle. Y a-t-il une supériorité de l'introduction précoce d'un anti-arythmique dans cette population sélectionnée comparativement à une stratégie d'attente sur le retour en rythme sinusal à 48 heures ? Selon les recommandations ESC 2020 sur la prise en charge de la FA, Il n'est pas recommandé de réduire précocement une FA en cas de bonne tolérance hémodynamique <sup>(3)</sup>.

Il semble important de considérer qu'une vision dichotomique de la prise en charge de la FA peut paraître réductrice. En effet, il est fréquent qu'en pratique quotidienne plusieurs techniques et/ou molécules soient associées au cours de la prise en charge <sup>(20)</sup>. Cependant, les règles de bonnes pratiques nous rappellent ainsi qu'en cas de mauvaise tolérance hémodynamique : la cardioversion chimique ou électrique est à privilégier, en revanche en cas de bonne tolérance hémodynamique : après avoir corrigé l'ensemble des facteurs déclenchants, le contrôle de la fréquence cardiaque lorsque la cadence ventriculaire est très importante est de mise avec l'utilisation de bêta-bloquant, d'inhibiteurs calciques, de cordarone en dernière intention.

En parallèle des complications en rapport direct avec la présence d'une FA, si une FAPO persiste plus de 48 heures et selon les facteurs de risques liés au patient, il est préconisé de prescrire une anticoagulation curative sans urgence pour une durée minimale de 4 à 6 semaines voire à vie selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (si  $\geq 1$  si sexe masculin, ou  $\geq 2$  si sexe féminin)<sup>(6,13)</sup>, ce qui peut alors s'accompagner de complications liées à l'utilisation des anticoagulants <sup>(23)</sup>. Chez certains patients bien sélectionnés (absence de facteurs de récurrence de FAPO, absence de cardiopathie sous-jacente, absence de maladie thromboembolique), une réduction plus précoce, en rapport avec l'hypothèse de cette étude multicentrique, pourrait éviter l'indication d'une anticoagulation curative et donc limiter le risque de complications lié à ce traitement.

Il pourrait être intéressant de privilégier l'axe de futures recherches sur les facteurs de risques de passage en FAPO et leur compréhension notamment l'activation sympathique, les mécanismes physiopathologiques ainsi que la composante adrénérergique. Une meilleure connaissance de ces facteurs de risque et leur contrôle permettrait de développer de nouvelles stratégies de prise en charge en amont du passage en fibrillation atriale.

## V. CONCLUSION

Les résultats intermédiaires de cette étude randomisée multicentrique n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements comparés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Frenzl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2014;148(3):e153-193.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 25 févr 2014;129(8):837-47.
3. 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 1 févr 2021;42(5):373-498.
4. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Alessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* févr 2012;14(2):159-74.
5. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 mars 2018;26(3):504-11.
6. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 15 mars 2011;123(10):e269-367.
7. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 19 mai 2016;374(20):1911-21.
8. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc.* déc 2019;105(24):1860-7.
9. Fischer MO, Fellahi JL, Lorne E. Rate Control or Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Heart Surgery. *N Engl J Med.* 25 août 2016;375(8):799.
10. Shibata SC, Uchiyama A, Ohta N, Fujino Y. Efficacy and Safety of Landiolol Compared to Amiodarone for the Management of Postoperative Atrial Fibrillation in Intensive Care Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* avr 2016;30(2):418-22.
11. 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.* janv 2018;20(Suppl A):A4-9.
12. Sezai A, Shiono M. The role of  $\beta$ -blockers in cardiac perioperative management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 2014;20(4):261-6.
13. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med.* sept 2014;34(3):537-61.
14. 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.* 7 oct 2016;37(38):2893-962.
15. Ito S, Konishi T, Imazuru T, Matsuzaki K, Jikuya T. [Comparative study between landiolol and amiodarone for therapeutic efficacy after open heart surgery]. *Kyobu Geka.* déc 2011;64(13):1141-4.
  16. Lee SH, Kang DR, Uhm JS, Shim J, Sung JH, Kim JY, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J.* avr 2014;167(4):593-600.e1.
  17. Philip I, Berroëta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol.* juin 2014;27(3):344-52.
  18. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 7 avr 2004;43(7):1201-8.
  19. Sakamoto A, Hamasaki T, Kitakaze M. Perioperative landiolol administration reduces atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther.* avr 2014;31(4):440-50.
  20. Mayr A, Ritsch N, Knotzer H, Dünser M, Schobersberger W, Ulmer H, et al. Effectiveness of direct-current cardioversion for treatment of supraventricular tachyarrhythmias, in particular atrial fibrillation, in surgical intensive care patients. *Crit Care Med.* févr 2003;31(2):401-5.
  21. Yamashita K, Hu N, Ranjan R, Selzman CH, Dossdall DJ. Clinical Risk Factors for Postoperative Atrial Fibrillation among Patients after Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2019;67(2):107-16.
  22. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 18 déc 2001;135(12):1061-73.
  23. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008>
  24. <https://www.farm.ucl.ac.be/>
  25. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther.* oct 2015;154:13-20.
  26. Feduska ET, Thoma BN, Torjman MC, Goldhammer JE. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* mai 2021;35(5):1485-94.
  27. Moran JL, Gallagher J, Peake SL, Cunningham DN, Salagaras M, Leppard P. Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* nov 1995;23(11):1816-24.

## RÉSUMÉ

**Introduction** : L'incidence de la fibrillation atriale en postopératoire de chirurgie cardiaque est élevée. Cependant la prise en charge de cette complication est controversée. Deux stratégies sont actuellement possibles sans que l'une ou l'autre stratégie n'ait démontré de supériorité. L'utilisation d'un bêta-bloquant pour ralentir la fréquence cardiaque d'une part, l'utilisation de l'amiodarone pour réduire le rythme cardiaque en rythme sinusal d'autre part. Nous proposons les résultats intermédiaires d'un seul centre d'une étude multicentrique comparant l'efficacité du landiolol par rapport à l'amiodarone dans le traitement des FAPO dans le but de réduire plus rapidement l'arythmie en rythme sinusal.

**Matériel et méthodes** : Etude randomisée, ouverte, multicentrique, en groupes parallèles. Objectif d'inclure 350 patients présentant une fibrillation atriale post-opératoire après chirurgie cardiaque programmée, sur 10 centres et sur une durée prévue de 2 ans. Les patients sont randomisés en 2 groupes : groupe Landiolol et groupe Amiodarone.

**Résultats** : Les résultats présentés à travers ce travail concernent des analyses intermédiaires d'un seul centre (Amiens). 18 patients ont été inclus au centre d'Amiens, 10 patients dans un groupe et 8 patients dans l'autre groupe. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes concernant la proportion de patients en rythme sinusal à 48 heures de la mise en place du traitement. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les critères de jugement secondaires.

**Conclusion** : Les résultats intermédiaires de cette étude randomisée multicentrique n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements comparés.

**Mots-clés** : Fibrillation atriale, landiolol, amiodarone, chirurgie cardiaque

## ABSTRACT

**Introduction:** The incidence of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery is high. However, the management of this complication is controversial. Two strategies are currently possible without either strategy having been shown to be superior. The use of a beta-blocker to slow the heart rate on the one hand, and the use of amiodarone to reduce the heart rate into sinus rhythm on the other. We report the interim results from a single centre of a multicentre study comparing the efficacy of landiolol versus amiodarone in the treatment of postoperative atrial fibrillation with the aim of reducing the arrhythmia into sinus rhythm more rapidly.

**Material and methods:** Randomised, open-label, multicentre, parallel-group study. Objective to include 350 patients with postoperative atrial fibrillation after planned cardiac surgery, in 10 centres and over a planned duration of 2 years. Patients are randomised into 2 groups: Landiolol group and Amiodarone group.

**Results:** The results presented in this work concern interim analyses from a single centre (Amiens). 18 patients were included in the Amiens centre, 10 patients in one group and 8 patients in the other group. There was no significant difference between the 2 groups in the proportion of patients in sinus rhythm at 48 hours after the start of treatment. There was no significant difference in the secondary endpoints.

**Conclusion:** The interim results of this multicentre randomised trial showed no significant difference between the two treatments compared.

**Keywords:** Atrial fibrillation, landiolol, amiodarone, cardiac surgery

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'incidence de la fibrillation atriale en postopératoire de chirurgie cardiaque est élevée. Cependant la prise en charge de cette complication est controversée. Deux stratégies sont actuellement possibles sans que l'une ou l'autre stratégie n'ait démontré de supériorité. L'utilisation d'un bêta-bloquant pour ralentir la fréquence cardiaque d'une part, l'utilisation de l'amiodarone pour réduire le rythme cardiaque en rythme sinusal d'autre part. Nous proposons les résultats intermédiaires d'un seul centre d'une étude multicentrique comparant l'efficacité du landiolol par rapport à l'amiodarone dans le traitement des FAPO dans le but de réduire plus rapidement l'arythmie en rythme sinusal.

**Matériel et méthodes :** Etude randomisée, ouverte, multicentrique, en groupes parallèles. Objectif d'inclure 350 patients présentant une fibrillation atriale post- opératoire après chirurgie cardiaque programmée, sur 10 centres et sur une durée prévue de 2 ans. Les patients sont randomisés en 2 groupes : groupe Landiolol et groupe Amiodarone.

**Résultats :** Les résultats présentés à travers ce travail concernent des analyses intermédiaires d'un seul centre (Amiens). 18 patients ont été inclus au centre d'Amiens, 10 patients dans un groupe et 8 patients dans l'autre groupe. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes concernant la proportion de patients en rythme sinusal à 48 heures de la mise en place du traitement. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les critères de jugement secondaires.

**Conclusion :** Les résultats intermédiaires de cette étude randomisée multicentrique n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements comparés.

**Mots-clés :** Fibrillation atriale, landiolol, amiodarone, chirurgie cardiaque

## ABSTRACT

**Introduction:** The incidence of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery is high. However, the management of this complication is controversial. Two strategies are currently possible without either strategy having been shown to be superior. The use of a beta-blocker to slow the heart rate on the one hand, and the use of amiodarone to reduce the heart rate into sinus rhythm on the other. We report the interim results from a single centre of a multicentre study comparing the efficacy of landiolol versus amiodarone in the treatment of postoperative atrial fibrillation with the aim of reducing the arrhythmia into sinus rhythm more rapidly.

**Material and methods:** Randomised, open-label, multicentre, parallel-group study. Objective to include 350 patients with postoperative atrial fibrillation after planned cardiac surgery, in 10 centres and over a planned duration of 2 years. Patients are randomised into 2 groups: Landiolol group and Amiodarone group.

**Results:** The results presented in this work concern interim analyses from a single centre (Amiens). 18 patients were included in the Amiens centre, 10 patients in one group and 8 patients in the other group. There was no significant difference between the 2 groups in the proportion of patients in sinus rhythm at 48 hours after the start of treatment. There was no significant difference in the secondary endpoints.

**Conclusion:** The interim results of this multicentre randomised trial showed no significant difference between the two treatments compared.

**Keywords:** Atrial fibrillation, landiolol, amiodarone, cardiac surgery