



A. LEENHARDT

Rythmologie: quoi de neuf?

Même s'il n'y a pas eu en 2006 d'essais thérapeutiques majeurs publiés dans le domaine de la rythmologie, l'année écoulée a été marquée par la publication de recommandations internationales importantes concernant la fibrillation atriale (FA), le traitement des arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite, des travaux sur l'ablation de la fibrillation atriale, le défibrillateur automatique externe, les facteurs de risque de fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, l'aspect génétique de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène et le syndrome de Brugada.

Le but de ce travail est de faire partager au lecteur ces nouveautés en gardant toujours un esprit critique et orienté vers notre pratique professionnelle.

TRAITEMENT DE LA FIBRILLATION ATRIALE

Les nouvelles recommandations donnent une place plus précoce à l'ablation de la FA dans la démarche thérapeutique [1]. Elle est proposée en pratique après un échec thérapeutique

avec un antiarythmique, chez un patient présentant une FA paroxystique ou persistante récidivante, symptomatique. Il faut retenir de ces nouvelles recommandations que l'ablation par cathéter est maintenant une alternative à l'amiodarone dans la FA paroxystique sur cœur sain. C'est également un nouveau recours thérapeutique en cas d'échec de l'amiodarone lorsque la FA survient sur cœur pathologique. Ces recommandations sont résumées dans le **tableau I**.

Néanmoins, ces recommandations ne proposent pas d'indication à l'ablation par cathéter dans la FA permanente. Cette omission est surprenante car, même si la procédure est plus longue et difficile dans cette situation, elle permet d'obtenir dans bon nombre de cas un retour prolongé en rythme sinusal, ce qui peut avoir des conséquences majeures chez les patients en insuffisance cardiaque comme nous le reverrons plus loin.

Ces recommandations ont également revu les indications du traitement antithrombotique en les simplifiant et en les adaptant au risque thrombo-embolique, qui est apprécié en trois stades respectivement, risques faible, modéré et élevé (**tableau II**). On remarquera que, même en l'absence de tout

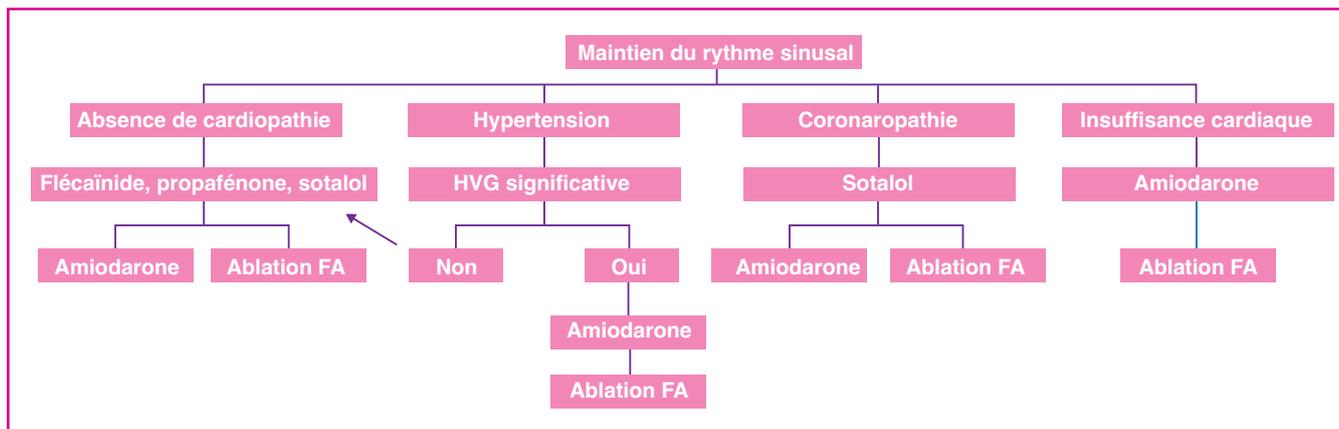


Tableau I: Maintien du rythme sinusal en cas de FA récidivante (d'après [1]).

Facteurs de risque thrombo-embolique faible	Facteurs de risque thrombo-embolique modéré	Facteurs de risque thrombo-embolique élevé
Sexe féminin	Age \geq 75 ans	Antécédent AVC, AIT ou embolique
Age 65 à 74 ans	Hypertension	Sténose mitrale
Coronaropathie	Insuffisance cardiaque	Prothèse valvulaire
Thyrotoxicose	FEVG \leq 35 %	
	Diabète	

Tableau II : Facteurs de risque thrombo-emboliques (d'après [1]).

Facteurs de risque thrombo-embolique	Thérapeutique antithrombotique recommandée
Aucun facteur de risque	Aspirine 81 à 325 mg par jour
1 seul facteur de risque modéré	Aspirine 81 à 325 mg par jour ou warfarine (INR cible 2 à 3)*
1 facteur de risque élevé ou plus d'un facteur de risque modéré	Warfarine (INR cible 2 à 3)*
*si valve mécanique, INR cible > 2,5.	

Tableau III : Thérapeutique thrombo-embolique en fonction des facteurs de risque (d'après [1]).

facteur de risque, un traitement par aspirine est recommandé (**tableau III**), ce qui n'était pas le cas des précédentes recommandations qui laissaient la possibilité de ne pas prescrire un traitement anti-thrombotique à un patient à très faible risque thrombo-embolique.

ABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE

L'ablation de la fibrillation atriale (FA) constitue encore un des sujets majeurs de publication dans le domaine de la rythmologie. Le but à atteindre lors d'une procédure d'ablation reste débattu. Doit-on vérifier le caractère complet du bloc créé dans le tissu atrial, doit-on obtenir une non inductibilité de la FA en fin de procédure ?

Pour tenter d'apporter une réponse à cette question importante, P. Jaïs *et al.* [2] ont réalisé une étude prospective pas à pas chez 74 patients porteurs de FA paroxystique, chez lesquels ils ont testé l'inductibilité de la FA par stimulation atriale rapide à l'entrée du sinus coronaire ou dans l'OG, après encerclement des veines pulmonaires puis, en cas d'inductibilité, après une ligne l'ablation au niveau du toit

de l'oreillette gauche joignant les deux veines pulmonaires supérieures puis, en cas d'inductibilité persistante, après une ligne latérale dans l'OG (isthme gauche). Chez 42 patients (57 %), l'isolation des veines pulmonaires a permis de restaurer le rythme sinusal tout en rendant la FA non inductible. Chez 32 patients ayant une FA persistante ou inductible après cette première ablation, la réalisation d'une ligne dans l'OG a été nécessaire. Une ligne unique a été suffisante chez 20 patients, deux lignes étant nécessaires chez les 12 autres, permettant le retour en rythme sinusal ou la non inductibilité chez tous ces patients sauf deux. Au total, 69 patients (93 %) ont été rendus non inductibles.

Durant un suivi de 18 ± 4 mois, 67 patients (91 %) n'ont pas représenté d'arythmies sans antiarythmiques. De nouvelles procédures ont néanmoins été nécessaires chez 23 patients. Le message de ce travail est que cette approche pas à pas permet de minimiser l'étendue de la procédure d'ablation tout en obtenant un excellent résultat avec une efficacité de 91 %. Les auteurs reconnaissent toutefois que le risque est tout de même de "sur-traiter" certains patients comme les 2 patients de cette série, toujours inductibles au terme de l'ablation et qui n'ont pas récidivé au terme de la période de suivi. Dans ces conditions, on pourrait tester l'intérêt de la non inductibilité afin de stopper l'ablation plutôt que celui de l'inductibilité dans le but de la poursuivre.

Au-delà du problème de la FA paroxystique ou persistante, l'équipe bordelaise de Michel Haïssaguerre et Pierre Jaïs a, une nouvelle fois, montré récemment la voie en pointant l'intérêt de l'ablation du tissu atrial dans des FA chroniques chez des patients porteurs de cardiopathie. En effet, chez des patients en insuffisance cardiaque (dont 74 % avaient une FA permanente), l'ablation permettait d'obtenir un rythme sinusal dans environ 70 % des cas et surtout la fraction d'éjection ventriculaire gauche augmentait de 21 ± 13 points (de 35 à 55 %). La publication commune récente des équipes d'Ann Arbor et de Milan [3] avait pour but d'établir l'intérêt de l'ablation de la FA chronique chez des patients qui pour la plupart n'avaient pas de cardiopathie, étaient peu âgés (moins de 70 ans) et avaient une OG peu dilatée (moins de 55 mm). Ces auteurs rapportent qu'avec des procédures de moins de 2 heures en moyenne, en réalisant une exclusion des veines pulmonaires et des lignes dans l'OG (toit et isthme gauche) sans contrôle électrophysiologique des blocs de conduction obtenus, ils obtiennent le maintien d'un rythme sinusal qui persiste à 1 an, sans antiarythmique, dans 74 % des cas (57 patients sur 77), après avoir été amenés à reprendre la procédure chez 25 patients en raison d'une récurrence de FA (24 patients) ou d'un flutter atrial

(1 patient), et cela sans complication hormis le flutter atrial. Les patients en rythme sinusal présentent une diminution significative de la taille de l'OG et une amélioration symptomatique également significative.

Le message de ce travail concerne donc l'efficacité et l'innocuité de la procédure sur une arythmie considérée comme chronique, qui aurait donc en principe conduit à un traitement définitif par anticoagulants et ralentisseurs du nœud auriculo-ventriculaire. Les réserves que l'on peut émettre concernent en particulier le type de patients qui est en fait assez éloigné du patient habituel en FA chronique qui aura assez souvent une cardiopathie associée, une OG dilatée et sera volontiers plus âgé. Par ailleurs, il est clair que le recul d'un an seulement est de nature à surestimer les résultats bénéfiques de l'ablation alors même que les auteurs ne se sont pas donnés les moyens de rechercher les complications tardives.

TRAITEMENT DES ARYTHMIES VENTRICULAIRES ET PREVENTION DE LA MORT SUBITE

Des recommandations ont été publiées en début d'année 2006 par la Société Française de Cardiologie concernant l'implantation des défibrillateurs automatiques [4] (DAI) et par l'AHA, l'ACC et l'ESC concernant la prise en charge des arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite [5].

On consultera les indications françaises résumées dans les **tableaux IV et V**. Un des éléments majeurs ressortant de ces

Situation clinique	Classe	Preuve
Arrêt cardiaque par FV ou TV, sans cause aiguë ou réversible.	I	A
Patients coronariens sans ou avec symptômes d'insuffisance cardiaque légère ou modérée (classe NYHA II ou III), une FEVG \leq 30 % mesurée au moins 1 mois après un geste de revascularisation (chirurgie ou angioplastie).	I	B
TV soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie.	I	B
TV soutenue spontanée, mal tolérée, en l'absence d'anomalie cardiaque, pour laquelle un traitement médical ou une ablation ne peuvent être réalisés ou ont échoué.	I	B
Syncopie de cause inconnue avec TV soutenue ou FV déclenchable, en présence d'une anomalie cardiaque sous-jacente.	I	B

Tableau IV : Indications d'implantation de DAI de classe I (SFC) (d'après [2]).

Patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection de 31 à 35 %) mesurée au moins 1 mois après un IDM et 3 mois après une procédure de revascularisation (chirurgie ou angioplastie) avec une arythmie ventriculaire (TV, FV) déclenchable.	Ila	B
Patients atteints d'une cardiomyopathie dilatée en apparence primitive avec une fraction d'éjection \leq 30 % et une classe NYHA II ou III.	Ila	B
Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans aucun autre traitement efficace connu.	Ila	B
Patients en insuffisance cardiaque qui restent symptomatiques, en classe III ou IV NYHA, sous traitement médical optimal, avec fraction d'éjection \leq 35 % et durée de QRS $>$ 120 ms : indication d'un défibrillateur triple chambre.	Ila	B
Patients coronariens, aux antécédents d'infarctus, avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection 31 à 35 %) avec ou sans arythmie déclenchable.	IIb	C
Patients atteints de cardiopathie dilatée en apparence primitive, avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection de 31 à 35 %) et une classe NYHA II ou III.	IIb	C
TV soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque.	IIb	C

Tableau V : Indications d'implantation de DAI de classe II (SFC) (d'après [2]).

différents textes est la prise en compte comme une recommandation ayant un bon niveau de preuve de l'implantation d'un DAI en prévention primaire chez les patients ayant une dysfonction VG marquée (FEVG $<$ 30-35 %) sur une cardiopathie ischémique (classe I AHA/ACC/ESC, classe I ou IIa SFC) ou non ischémique (classe IIa ou IIb SFC), en classe fonctionnelle II-IV de la NYHA. Le DAI triple chambre est également proposé, pour la première fois, en indication de prévention primaire avec un niveau de preuve IIa dans les recommandations françaises, avec une phrase limitative soulignant l'absence de preuve formelle de sa supériorité sur le stimulateur triple chambre.

Il ressort de l'analyse de ces recommandations que nous manquons cruellement d'éléments objectifs permettant d'apprécier le risque de nos patients mise à part la FEVG dont on sait très bien qu'elle ne peut être utilisée à quelques pourcentages près pour décider d'implanter ou non un DAI, contrairement à ce que ces recommandations pourraient faire croire. D'autres paramètres non invasifs devront être validés afin d'améliorer la précision pronostique. Les dernières recommandations internationales évitent, d'ailleurs très prudemment, de donner des chiffres précis de FEVG dans certains cas pour se contenter d'évoquer une FEVG abaissée.

DEFIBRILLATEURS AUTOMATIQUES EXTERNES

Le développement récent de la technologie des défibrillateurs automatiques externes a permis une utilisation plus extensive et efficace par des personnels entraînés. Il existe peu de données sur leur utilisation sur le terrain par des volontaires et des profanes. C'est le but de l'étude prospective de Cappato *et al.* [6], entreprise, à la suite d'une loi italienne autorisant l'utilisation de ces défibrillateurs par des personnels non médicaux, dans la région de Brescia (surface: 4826 km²; population: 1 112 628 habitants). Le but était d'analyser la survie dénuée de toute complication neurologique à 1 an. Les auteurs ont comparé les données d'une série historique (juin 1997 à mai 1999) de 692 victimes d'arrêt cardiaque à une série prospective (juillet 2000 à juin 2002) de 702 victimes après déploiement de 49 défibrillateurs supplémentaires dont 85 % dans des unités mobiles et formation de plus de 2000 volontaires aux techniques de défibrillation.

La survie est significativement meilleure, passant de 0,9 % (IC 95 % : CI 0,4-1,8 %) dans la série historique à 3,0 % (IC 95 % : 1,7-4,3 %) ($p = 0,0015$) dans la série prospective malgré un délai d'arrivée sur le site du collapsus inchangé entre les 2 séries. L'amélioration de la survie a été significative aussi bien en milieu urbain (1,4 à 4 %) que rural (0,5 à 2,5 %). Le coût additionnel par années de vie sauvées, ajusté à l'absence de complications neurologiques, est de 39 388 € au lancement de l'étude et de 23 661 € en phase de fonctionnement "routinier".

Les auteurs concluent ainsi à l'intérêt de cette méthode de défibrillation automatique servie par des personnels non médicaux mais entraînés, et à son coût raisonnable. Il est clair que la survie à 1 an est également améliorée par l'augmentation des procédures de revascularisation. Les auteurs reconnaissent l'absence de groupe contrôle qui peut masquer certains effets non étudiés et que le délai de réponse des équipes de secours reste trop élevé (7 minutes en moyenne). Néanmoins, ces données paraissent transposables à notre pays en se souvenant que près de 85 % des arrêts cardiaques se produisent en dehors de la voie publique, dont près des deux tiers en présence de témoins, ce qui permet d'insister sur le fait que l'éducation de la population (les proches ou les voisins d'un patient à risque par exemple) aux gestes de premier secours et à l'appel d'urgence reste une priorité.

FIBRILLATION VENTRICULAIRE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

La fibrillation ventriculaire (FV) à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde reste une des causes majeures d'arrêt cardiocircu-

latoire. L'identification des patients à risque reste très difficile. Parmi les facteurs de risque de ce type de FV, on retiendra les résultats de l'équipe d'A. Wilde qui publie une étude cas-contrôle de 330 FV révélant un premier infarctus du myocarde [7]. Les deux éléments qui apparaissent prédictifs sont, d'une part, le sus-décalage du segment ST avant la FV, mais surtout la notion d'une mort subite chez des parents ou frères et sœurs. Ainsi un facteur génétique pourrait-il favoriser la survenue d'une FV en cas d'ischémie myocardique chez certains patients.

DYSPLASIE VENTRICULAIRE DROITE ARYTHMOGENE

Le diagnostic de dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) ou de cardiopathie arythmogène du ventricule droit repose sur l'association d'anomalies cliniques, électriques, morphologiques et fonctionnelles du ventricule droit mises en évidence par des méthodes d'imagerie invasive (angiographie VD) et non invasive (scintigraphie VD, IRM). Des critères diagnostiques ont été proposés par des "task forces" associant des critères majeurs et mineurs [8]. On s'étonne de ne pas trouver dans les critères diagnostiques majeurs les TV soutenues à type de retard gauche et de trouver dans les critères mineurs un nombre minimal d'ESV par 24 heures alors que des caractéristiques incluant l'aspect dimorphe ou polymorphe des ESV et des formes répétitives paraissent au moins aussi intéressantes. Les critères diagnostiques gagneraient sans doute en pertinence si l'on exigeait l'association de critères électrocardiographiques ou rythmiques à des critères morphologiques et fonctionnels. Enfin, on peut penser qu'assez prochainement des critères génétiques seront inclus dans les critères diagnostiques.

L'année 2006 a vu paraître de nouveaux travaux sur l'aspect génétique de la DVDA. Il se confirme que cette pathologie est liée à des anomalies des jonctions cellulaires et plus spécifiquement du desmosome. Le desmosome est une structure complexe composée de plusieurs types de protéines toutes susceptibles d'être de bons candidats à ces anomalies. Plusieurs groupes de protéines contribuent à la formation du desmosome. Il s'agit des cadhérines, des protéines à répétition type Armadillo et de la famille des plakines. Les cadhérines desmosomales, protéines membranaires, interagissent avec les protéines de la famille Armadillo telles que la plakoglobine et les plakophilines 1, 2 et 3. Ces dernières sont des protéines qui font le lien entre les protéines membranaires du desmosome (les cadhérines) et les protéines juxtamembranaires (desmoplakine). La desmoplakine est présente dans tous les desmosomes. C'est la protéine qui permet l'ancrage de tous les types de filaments, ceux-ci variant en fonction du type de cellule.

D'après l'étude de Van Tintelen *et al.* [9], des mutations portées par le gène de la plakophiline 2 (PKP2) seraient identifiées dans 40 % des cas et 70 % des formes familiales.

Parmi les cadhérines, deux candidats sont possibles: la desmoglérine et la desmocolline, dont les isoformes 2 respectives sont exprimées dans les desmosomes de tous les épithéliums ainsi que dans le tissu cardiaque. C'est très récemment que des mutations du gène codant pour la desmoglérine ont été rapportées [10]. Pilichou *et al.* ont rapporté pour la première fois des mutations dans le gène codant pour la desmoglérine-2 (DSG2), seule isoforme de la desmoglérine exprimée dans les myocytes cardiaques [10], glycoprotéine impliquée dans l'adhérence des desmosomes.

Ainsi, les connaissances sur le desmosome concernant les gènes codant pour les protéines constitutives, les interactions entre protéines ainsi que l'analyse de la structure du desmosome sont actuellement en pleine évolution. Le desmosome et les protéines qui le composent semblent, en plus de leur rôle structural de liaison entre cellules, être impliqués dans des phénomènes de signalisation intracellulaire [11]. Ainsi, il apparaît clairement que l'analyse génétique doit faire partie systématiquement du bilan d'un patient suspect de DVDA. Il est vraisemblable que la découverte d'une mutation génétique fera un jour partie des critères diagnostiques.

SYNDROME DE BRUGADA

Une étude multicentrique rétrospective s'est intéressée au suivi des patients porteurs d'un syndrome de Brugada de type 1 à qui un DAI avait été implanté dans 14 centres français et japonais, entre 1993 et 2005 [12]. Cette étude a porté sur 202 patients (183 hommes) âgés de 46 ± 12 ans. Ces patients ont été implantés en raison d'une mort subite récupérée (18 patients, 8 %), d'une syncope (88 patients, 40 %) ou de la positivité de l'exploration électrophysiologique chez des sujets asymptomatiques (99 sujets, 45 %). Les 15 autres patients ont reçu un DAI du fait d'une histoire familiale de mort subite ou en raison d'arythmies ventriculaires non soutenues. Le suivi moyen a été de 38 ± 27 mois, sans aucun décès, 18 patients seulement (8 % de l'ensemble, 12 % des symptomatiques, 4 % des asymptomatiques) recevant des chocs appropriés (10 ± 15 chocs/patient, 26 ± 33 mois après implantation). Le taux des complications est élevé (62 patients, 28 %) avec en particulier des chocs inappropriés (4 ± 3 chocs par patient, 21 ± 20 mois après implantation). Les thérapies inappropriées étaient dues à des problèmes de sonde (19 patients), une surdéttection de l'onde T (10 patients) ou des tachycardies supra-ventriculaires (10 sinusales et 9 atriales).

Aucun paramètre clinique ou électrophysiologique ne permet de prédire la survenue de chocs appropriés. En particulier, l'exploration électrophysiologique ne permet pas de prédire les patients qui vont présenter des arythmies ventriculaires.

Cette série montre donc une faible incidence des événements rythmiques (2,6 % par an) à comparer avec une incidence significative des complications liées au DAI (8,9 % par an), les chocs inappropriés étant 2,5 fois plus fréquents que les chocs appropriés. Elle permet de souligner le fait que nous manquons actuellement de critères prédictifs du risque rythmique dans le cadre du syndrome de Brugada et que de ce fait beaucoup de DAI sont et seront implantés en prévention primaire chez des patients qui finalement ne s'en serviront jamais. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. FUSTER V, RYDEN LE, CANNOM DS *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: 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). *Eur Heart J*, 2006; 27: 1979-2030.
2. JAIS P, HOCINI M, SANDERS P *et al.* Long-term evaluation of atrial fibrillation ablation guided by noninducibility. *Heart Rhythm*, 2006; 3: 140-5.
3. ORAL H, PAPPONE C, CHUGH A *et al.* Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2006; 354: 934-41.
4. ALIOT E, CHAUVIN M, DAUBERT JC *et al.* Indications du défibrillateur automatique implantable ventriculaire. Mise à jour de la version française. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2006; 99: 141-54.
5. ZIPES DP, CAMM AJ, BORGGREFE M *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2006; 114: e385-484.
6. CAPPATO R, CURNIS A, MARZOLLO P *et al.* Prospective assessment of integrating the existing emergency medical system with automated external defibrillators fully operated by volunteers and laypersons for out-of-hospital cardiac arrest: the Brescia Early Defibrillation Study (BEDS). *Eur Heart J*, 2006; 27: 553-61.
7. DEKKER LR, BEZZINA CR, HENRIQUES JP *et al.* Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation*, 2006; 114: 1140-5.
8. CORRADO D, THIENE G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation*, 2006; 113: 1634-7.
9. VAN TINTELEN JP, ENTJUS MM, BHUIYAN ZA *et al.* Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*, 2006; 113: 1650-8.
10. PILICHOU K, NAVA A, BASSO C *et al.* Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*, 2006; 113: 1171-9.
11. GETSIOS S, HUEN AC, GREEN KJ. Working out the strength and flexibility of desmosomes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004; 5: 271-81.
12. SACHER F, PROBST V, IESAKA Y *et al.* Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation*, 2006; 114: 2317-24.