

## Rythmologie et stimulation : quoi de neuf ?



→ **A. LEENHARDT**

Service de Cardiologie,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.  
Centre de Référence Maladies  
Cardiaques Héritaires.

**R**éaliser une synthèse des principaux travaux publiés dans l'année en rythmologie et stimulation est souvent délicat tant sont nombreuses les publications de qualité dans cette discipline. L'année 2009 se révèle particulièrement riche, rendant ce travail d'autant plus difficile et la sélection réalisée ici inévitablement partielle et incomplète.

### Traitement antithrombotique dans la fibrillation atriale

L'année 2009 a été incontestablement marquée par une avancée majeure dans le domaine de la prévention thromboembolique dans la fibrillation atriale. Un nouvel inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran etexilate (Pra-

daxa), a montré une non-infériorité, voire une supériorité sur la warfarine avec une réduction significative des AVC emboliques et hémorragiques et une baisse significative des hémorragies dans l'étude **RELY** (*Randomized Evaluation of Long term Anticoagulant Therapy*) publiée dans le *New England Journal of Medicine* [1].

RELY est un essai de non-infériorité qui a inclus 18 113 patients, recrutés dans 44 pays dans le monde. Il a étudié deux dosages de dabigatran, 110 et 150 mg deux fois par jour. Le dabigatran était comparé avec la warfarine ajustée à l'INR et administrée en ouvert. Les caractéristiques des patients étaient équilibrées dans les trois groupes avec un score CHADS<sub>2</sub> moyen de 2,1.

Le critère primaire est la survenue d'une embolie systémique ou d'un accident vasculaire ischémique et hémorragique. Le taux de survenue du critère primaire exprimé en pourcentage annuel est de 1,11 % avec le dabigatran 150 mg deux fois par jour, 1,53 avec le dabigatran 110 mg deux fois par jour, contre 1,69 % avec la warfarine. Le dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour réduit de 34 % ( $p < 0,001$ ) le risque d'AVC et d'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale comparés à des patients bien contrôlés sous warfarine. Il existe une non-infériorité des deux posologies, la posologie de 300 mg par jour atteignant le seuil de la supériorité par rapport à la warfarine.

Il existe un bénéfice du dabigatran sur les AVC hémorragiques avec un taux significativement inférieur d'événements comparativement à la warfarine. Le dabigatran réduit respectivement de 26 % et de 31 % le risque relatif d'AVC hémorragiques avec les dosages de 150 et 110 mg deux fois par jour comparativement à la warfarine. On note aussi une diminution de la mortalité vasculaire avec le dabigatran 150 mg deux fois par jour (réduction du risque relatif de 15 %,  $p = 0,04$ ). En termes de tolérance, le dabigatran 110 mg réduit de 22 % le risque hémorragique par rapport à la warfarine sur l'ensemble des saignements. Pour les hémorragies majeures menaçant le pronostic vital, la différence est de 32 % en faveur du dabigatran 110 mg, elle est de 29 % pour le dabigatran 150 mg. Les hémorragies gastro-intestinales étaient plus fréquentes avec le dabigatran, mais sans atteindre la limite de significativité (**tableau I**).

Les infarctus du myocarde étaient un peu plus fréquents sous dabigatran (0,7 contre 0,5 %). Cette observation avait déjà été faite avec le ximélagatran, un autre inhibiteur de la thrombine, sans qu'une explication définitive puisse être avancée. Sur le plan des effets indésirables, les dyspepsies ont concerné 11,3 % des patients sous dabigatran 300 mg et 11,8 % des patients sous dabigatran 220 mg comparativement à 5,8 % des patients sous warfarine. Il semble que la présence d'acide tartrique puisse expliquer cet effet indésirable. La surveil-

	D 110 mg x 2 vs warfarine	p	D 150 mg x 2 vs warfarine	p
AVC ou embolie systémique	0,91 (0,74-1,11)	0,34	0,66 (0,53-0,82)	< 0,001
AVC	0,92 (0,74-1,13)	0,41	0,64 (0,51-0,81)	< 0,001
Total des hémorragies	0,78 (0,74-0,83)	< 0,001	0,91 (0,86-0,97)	0,002
Hémorragies majeures	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,1-1,07)	0,31
Hémorragies menaçant le pronostic	0,68 (0,55-0,83)	< 0,001	0,81 (0,66-0,99)	0,04
Hémorragies gastro-intest. majeures	1,10 (0,86-1,41)	0,43	1,50 (1,19-1,89)	< 0,001
IDM	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048
Décès	0,91 (0,80-1,03)	0,13	0,88 (0,77-1,00)	0,05
Bénéfice clinique net	0,92 (0,84-1,02)	0,10	0,91 (0,82-1,00)	0,04

TABLEAU I.

lance des transaminases n'a pas montré de modifications significatives.

En comparant l'efficacité et la tolérance des deux dosages de dabigatran, on constate un gain de 27 % sur les AVC et les embolies avec la forte dose au prix d'un surcroît d'hémorragies majeures de 16 %. Un bénéfice clinique net apparaît avec les deux dosages avec un avantage significatif de la posologie de 150 mg x 2 sur le risque embolique et un gain substantiel du 110 mg x 2 sur le risque hémorragique.

A la suite de cette étude, de nombreuses questions se posent encore : quelles sont les doses à utiliser ? Quel patient devrait être orienté vers 220 ou 300 mg par jour ? A quels patients bien équilibrés sous warfarine devrait-on proposer le dabigatran ? Le dabigatran est-il aussi efficace chez les patients plus âgés ? Comment gérer les interactions médicamenteuses, en particulier avec l'amiodarone, le vérapamil, les quinidiniques ? L'absence d'antidote pose-t-elle un problème de sécurité ? Comment envisager une cardioversion sous dabigatran ? Quelle

doit-être la gestion du traitement sans indicateur biologique de surveillance ? Quel sera le prix de ce nouveau médicament, qui devra être mis en balance avec la réduction du coût de prise en charge des AVC évités et l'économie d'une surveillance à long terme. Les mois qui viennent devraient permettre d'avoir des réponses documentées sur tous ces sujets d'importance.

## Resynchronisation ventriculaire

Plusieurs études ont suggéré l'intérêt de la resynchronisation chez les patients peu ou asymptomatiques, notamment par un effet sur le remodelage ventriculaire gauche. Ainsi, l'étude REVERSE a montré un intérêt de la resynchronisation sur les paramètres cliniques et échographiques.

### 1. Etude REVERSE

Largement démontré dans l'insuffisance cardiaque sévère, le bénéfice de la stimulation multisite restait à établir dans l'insuffisance cardiaque

modérée. C'était l'objectif de l'étude REVERSE (*REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction trial*) menée chez 348 patients nord-américains et 262 patients européens. Les résultats du suivi à 12 mois, publiés l'an dernier, montraient notamment une réduction significativement plus importante du volume télé-systolique du ventricule gauche chez les patients ayant un stimulateur activé (-18,4 mL/m<sup>2</sup> vs -1,3 mL/m<sup>2</sup>; p < 0,0001). Sur le critère primaire composite évaluant l'aggravation des patients, en revanche, l'effet de la stimulation restait non significatif, malgré une tendance favorable.

L'étude a été poursuivie durant 12 mois supplémentaires, avant que les patients du groupe contrôle ne voient eux aussi leur stimulateur activé. Les résultats obtenus chez ces 262 patients européens, suivis durant 24 mois, ont été publiés dans le *Journal of the American College of Cardiology* par le Pr Daubert [2].

Les patients inclus dans REVERSE étaient en classe NYHA I ou II, avec une FEVG ≤ 40 %. Ils étaient asymptomatiques ou modérément symptomatiques, présentaient un QRS large (≥ 120 ms) et une dilatation VG (diamètre télé-diastolique ≥ 55 mm). Ils pouvaient, ou non, présenter une indication de défibrillateur. Enfin, tous étaient sous traitement médical optimal.

On note que par rapport aux patients nord-américains, les patients européens étaient significativement plus jeunes (61,3 vs 63,4 ans), présentaient moins d'IC d'origine ischémique (44 vs 63 %) et moins fréquemment une indication de défibrillateur (68 vs 95 %). Leur diamètre télé-diastolique était par ailleurs supérieur (68,8 vs 65,5 mm) et leur intervalle QRS plus large (156 vs 151 ms). Enfin, les

patients européens étaient plus fréquemment traités par IEC ou ARA-II (> 99 vs 95 %) et leurs performances au test de marche de 6 minutes était supérieure (439 vs 363 m).

Il existe donc des différences entre patients européens et nord-américains, et l'une des questions se posant encore, est de savoir si l'écart entre les résultats globaux à 12 mois et les résultats européens à 24 mois sont bien dus à la durée du suivi et ne peuvent pas être en partie expliqués par les différences entre les deux populations.

Le critère de jugement composite associait la mortalité toutes causes, les hospitalisations pour IC, les changements de groupe liés à une aggravation de l'IC, la classe NYHA et l'auto-évaluation du patient sur l'échelle *Minnesota Living with Heart Failure*.

Sur les 24 mois de suivi, 19 % des patients activés (CRT ON) versus 34 % des patients non activés (CRT OFF) se sont aggravés ( $p = 0,01$ ). Un remodelage significatif se produit chez les patients resynchronisés par une diminution du volume télésystolique indexé de  $27,5 \pm 31,8$  mL/m<sup>2</sup> versus seulement  $2,7 \pm 25,8$  mL/m<sup>2</sup> dans le groupe non activé ( $p < 0,0001$ ). Le critère composite associant délai avant la première hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque et décès est significativement allongé (gain de 62 %) chez les patients resynchronisés ( $p = 0,003$ ). Tous ces éléments sont ainsi en faveur d'un effet favorable de la resynchronisation dans le ralentissement du processus de l'insuffisance cardiaque.

Chez des patients peu symptomatiques au départ, les améliorations de la qualité de vie, du périmètre de marche et de la classe NYHA sont modestes. Les évolutions des scores des patients ne sont pas significativement

différentes, malgré une tendance favorable à la resynchronisation ( $p = 0,62$ ). De même pour la distance parcourue au test de marche de 6 minutes ( $p = 0,57$ ), et les pourcentages de patients figurant en classe I, ou restés en classe I ou II à la fin de l'étude ( $p = 0,17$ ). Néanmoins, il faut reconnaître que dans une population initialement faiblement symptomatique, l'absence d'amélioration en termes de qualité de vie, de périmètre de marche et de classe NYHA, n'est pas illogique.

Dans la discussion de ce type d'implantation, la prise en compte des complications potentielles est un élément important, car la mise en place d'une sonde gauche va inévitablement augmenter les risques.

Cette étude va-t-elle modifier la pratique? Il est sans doute prématuré de se prononcer en raison des questions soulevées plus haut et les recommandations ne sont pas modifiées. Néanmoins, la question se pose déjà chez des patients jeunes, peu symptomatiques, ayant un QRS très élargi et une dysfonction VG, "justifiant" l'indication d'un défibrillateur automatique en prévention primaire.

## 2. Etude MADIT CRT

Autre étude importante de 2009, MADIT CRT publiée dans le *New England Journal of Medicine* [3] montre également que des patients en classe NYHA I et II tirent profit de la resynchronisation... à condition d'être très désynchronisés.

L'étude MADIT CRT a inclus des patients insuffisants cardiaques systoliques ayant une FEVG  $\leq 30$  %, que leur cardiopathie soit ischémique ou non, et ayant des QRS larges  $\geq 130$  ms. Les patients étaient en classe NYHA I ou II.

Ils ont été randomisés pour être implantés d'un défibrillateur triple

chambre (resynchronisateur) ou d'un défibrillateur simple (sans resynchronisation). Le critère primaire de jugement était la mortalité ou la survenue d'un épisode d'insuffisance cardiaque.

L'étude a inclus 1 820 patients dans 110 centres en Europe, au Canada et aux Etats-Unis qui ont été suivis pendant 4,5 ans (médiane de 24 mois). Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 65 ans, 55 % avaient une cardiopathie ischémique, 86 % étaient en classe II de la NYHA et 64 % avaient une durée de QRS d'au moins 150 ms. La fraction d'éjection était inférieure à 25 % chez 53 % des patients. Les patients étaient correctement traités selon les standards actuels: 77 % étaient sous IEC, 21 % sous ARA II, 93 % sous bêtabloquants et 73 % sous diurétiques.

L'étude a été interrompue le 22 juin 2009 en raison d'une supériorité du groupe DAI triple chambre sur le critère primaire de jugement. En effet, le groupe resynchronisé avait une réduction de 34 % du critère primaire combinant mortalité et insuffisance cardiaque avec un HR de 0,66 (17,2 % vs 25,3 %;  $p = 0,001$ ). Cette réduction se fait essentiellement par le biais d'une réduction de 41 % de l'insuffisance cardiaque avec un HR de 0,59 (13,9 vs 22,8 %;  $p < 0,001$ ). Les bénéfices ont été retrouvés chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou non ischémique. Il n'y a, par contre, pas d'effet significatif sur la diminution de la mortalité avec le DAI triple chambre (**tableau II**).

Le bénéfice est d'autant plus important que les patients ont une durée de QRS d'au moins 150 ms.

Le remodelage échographique était étudié dans MADIT CRT: les patients resynchronisés ont une augmentation significative de la fraction d'éjection et une baisse significative des volu-

	DAI triple	DAI simple	HR	p
Décès ou insuffisance cardiaque	17,2	25,3	0,66 (0,52-0,84)	0,001
Insuffisance cardiaque	13,9	22,8	0,59 (0,47-0,74)	< 0,001
Décès	6,8	7,3	1,00 (0,69-1,44)	0,99

TABLEAU II : Résultats de l'étude MADIT CRT.

mes télésystolique et télédiastolique. En effet, l'augmentation de la fraction d'éjection est de 11 % dans le groupe resynchronisé *versus* 3 % dans le groupe contrôle. La diminution du volume télésystolique est de 57 mL dans le groupe resynchronisé *versus* 18 mL dans le groupe contrôle. De même, la diminution du volume télédiastolique est de 52 mL dans le groupe resynchronisé *versus* 15 mL dans le groupe contrôle ( $p < 0,001$  pour les trois paramètres).

Cette étude pourrait être la source d'une nouvelle indication de la resynchronisation dans la prévention de l'insuffisance cardiaque chez les patients peu ou asymptomatiques. Il faut sans doute rester prudent car la grande majorité du bénéfice est liée à la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et non à un effet sur la mortalité. Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que les patients de cette étude sont très sévères avec une dysfonction systolique importante et des QRS très élargis et que, s'ils étaient en classe II dans l'étude, au moins 10 % étaient en classe IV dans les trois mois précédents. Enfin, si on se réfère au test de marche de 6 minutes dont la moyenne était de 361 mètres, on peut penser qu'un certain nombre de ces patients étaient plutôt en stade III qu'en stade II. Néanmoins, les résultats de l'étude MADIT CRT s'ajoutent à ceux de REVERSE apportant des arguments en faveur de la resynchronisation chez les patients peu ou asymptomatiques.

## Syndrome de repolarisation précoce

Le syndrome de repolarisation précoce a fait couler beaucoup d'encre depuis la publication de 2008 rapportant une association significative avec des patients ayant présenté une fibrillation ventriculaire. Manquaient des données de mortalité dans la population générale. C'est précisément le but de ce travail publié dans le *New England Journal of Medicine* par l'équipe de Heikki Huikuri [4].

La prévalence et la signification pronostique de l'aspect de repolarisation précoce ont été étudiées sur l'ECG 12 dérivation dans une population de 10 864 sujets d'âge moyen ( $44 \pm 8$  ans). Le critère primaire était le décès de cause cardiaque et les critères secondaires étaient les décès de toute cause et les décès de cause rythmique durant un suivi moyen de  $30 \pm 11$  années. La repolarisation précoce était définie par une surélévation du point J dans les dérivation inférieures ou latérales et une stratification était établie selon

l'importance de ce sus-décalage ( $\geq 0,1$  mV ou  $> 0,2$  mV).

Ces auteurs retrouvent un aspect de repolarisation précoce chez 630 sujets (5,8 %) : 384 (3,5 %) dans les dérivation inférieures et 262 (2,4 %) dans les dérivation latérales avec 16 sujets ayant un sus-décalage dans les deux territoires inférieur et latéral (0,1 %). Un sus-décalage du point J d'au moins 0,1 mV dans les dérivation inférieures est significativement associé à une augmentation du risque de décès de cause cardiaque (risque relatif [RR] ajusté 1,28 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 1,04-1,59 ;  $p = 0,03$ ) ; 36 sujets (0,3 %) ayant un sus-décalage du point J de plus de 0,2 mV dans les dérivation inférieures ont un risque encore plus important de décès de cause cardiaque (RR ajusté : 2,98 ; IC 95 % : 1,85-4,92 ;  $p < 0,001$ ) et rythmique (RR ajusté : 2,92 ; IC 95 % : 1,45-5,89 ;  $p = 0,01$ ). Un sus-décalage du point J dans les dérivation latérales a une valeur prédictive à la limite de la signification pour les décès de cause cardiaque et les décès toutes causes, mais n'a pas de valeur pronostique en ce qui concerne les décès de cause rythmique. D'autres marqueurs électrocardiographiques comme un QTc prolongé ( $p = 0,03$ ) ou un aspect d'hypertrophie ventriculaire gauche ( $p = 0,004$ ) sont des facteurs prédictifs moins puissants du critère d'évaluation primaire (**tableau III**).

Le mécanisme expliquant la surmortalité lorsque l'aspect de repolarisa-

Variable	Nb sujets	RR (IC 95 %)	p
Allongement de QTc	668	1,20 (1,02-1,42)	0,03
HVG électrique	3 410	1,16 (1,05-1,27)	0,004
Sus-décalage J dérivation inférieures $\geq 0,1$ mV	384	1,28 (1,04-1,59)	0,03
Sus-décalage J dérivation inférieures $> 0,2$ mV	36	2,98 (1,85-4,92)	< 0,001

TABLEAU III : Facteurs prédictifs de la survenue du critère primaire.

tion précoce est présent dans les dérives inférieures n'est pas connu. Le fait est que, dans cette étude, ce phénomène apparaît stable dans le temps puisque plus de 3 sujets sur 4 qui avaient un tel aspect électrocardiographique au début de l'étude le conservent quelques années plus tard, suggérant ainsi une anomalie électrophysiologique permanente. Les données expérimentales suggèrent que le sus-décalage du point J serait un marqueur de l'augmentation de l'hétérogénéité transmurale de la repolarisation ventriculaire qui entraînerait une majoration de la vulnérabilité ventriculaire. Il est possible que cette anomalie accentue la vulnérabilité à un accident rythmique à l'occasion d'un accident ischémique, cause la plus fréquente de décès dans la population finlandaise parmi laquelle ces sujets ont été sélectionnés. Cette hypothèse cadrerait bien avec la survenue relativement tardive des décès de cause cardiaque après l'enregistrement ECG initial dans cette population, ce qui n'aurait pas dû être le cas s'il s'agissait de fibrillations ventriculaires idiopathiques qui surviennent habituellement chez des sujets plus jeunes.

Cette étude confirme la valeur pronostique péjorative d'un aspect de repolarisation précoce dans les dérives inférieures. Des travaux complémentaires seront nécessaires pour en comprendre le mécanisme exact et suggérer une conduite à tenir adaptée chez ces sujets.

## Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Nous avons eu l'honneur de publier cette année dans *Circulation* le suivi clinique de la plus grande série mondiale de tachycardies ventriculaires catécholergiques [5]. Cette série multicentrique représente 101 patients dont 50 probands suivis en moyenne 7,9 ans. Un événement cardiaque, défini par une syncope, un arrêt cardiaque récupéré, un traitement approprié délivré par un DAI ou une mort subite est survenu chez 27 patients, incluant 2 patients mutés mais n'ayant pas d'anomalie à l'ECG d'effort.

Le taux d'événements global à 8 ans est de 32 % pour l'ensemble de la population, respectivement de 27 % et 58 % avec ou sans bêtabloquant. L'absence de traitement bêtabloquant (HR: 5,48; IC 95 %: 1,80 à 16,68) et la précocité des signes cliniques amenant au diagnostic sont des facteurs de risque indépendants (HR: 0,54 par décade; IC 95 %: 0,33 à 0,89). Un arrêt cardiaque ou une mort subite récupérée sont survenus chez 13 patients, soit un taux d'événement de 13 % à 8 ans. L'absence de traitement bêtabloquant (HR: 5,54; IC 95 %: 1,17 à 26,15) ou un antécédent d'arrêt cardiaque récupéré (HR: 13,01; IC 95 %: 2,48 à 68,21) sont des facteurs de risque indépendants, que ce soit chez les probands ou dans les membres de la famille dépistés par l'enquête familiale.

Cette étude confirme une incidence significative d'événements chez des patients porteurs de TV catécholergiques même traités par bêtabloquant. Cela justifie des travaux prospectifs afin de trouver de nouvelles voies thérapeutiques.

## Bibliographie

1. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139-51.
2. DAUBERT C, GOLD MR, ABRAHAM WT *et al.* on behalf of the REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1837-46.
3. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS *et al.* MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 2009; 361.
4. TIKKANEN JT, ANTONONEN O, JUNTILA MJ *et al.* Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2529-37.
5. HAYASHI M, DENJOY I, EXTRAMIANA F *et al.* Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2009; 119: 2426-34.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## Erratum

Un collègue particulièrement attentif nous signale une erreur dans un des articles du dossier "Syncope" publié dans le numéro 265 de mars.

La midodrine et l'étiléfrine sont deux alpha-presseurs et non deux alpha-bloquants comme nous l'avons écrit.

Avec toutes nos excuses.