

# réalités

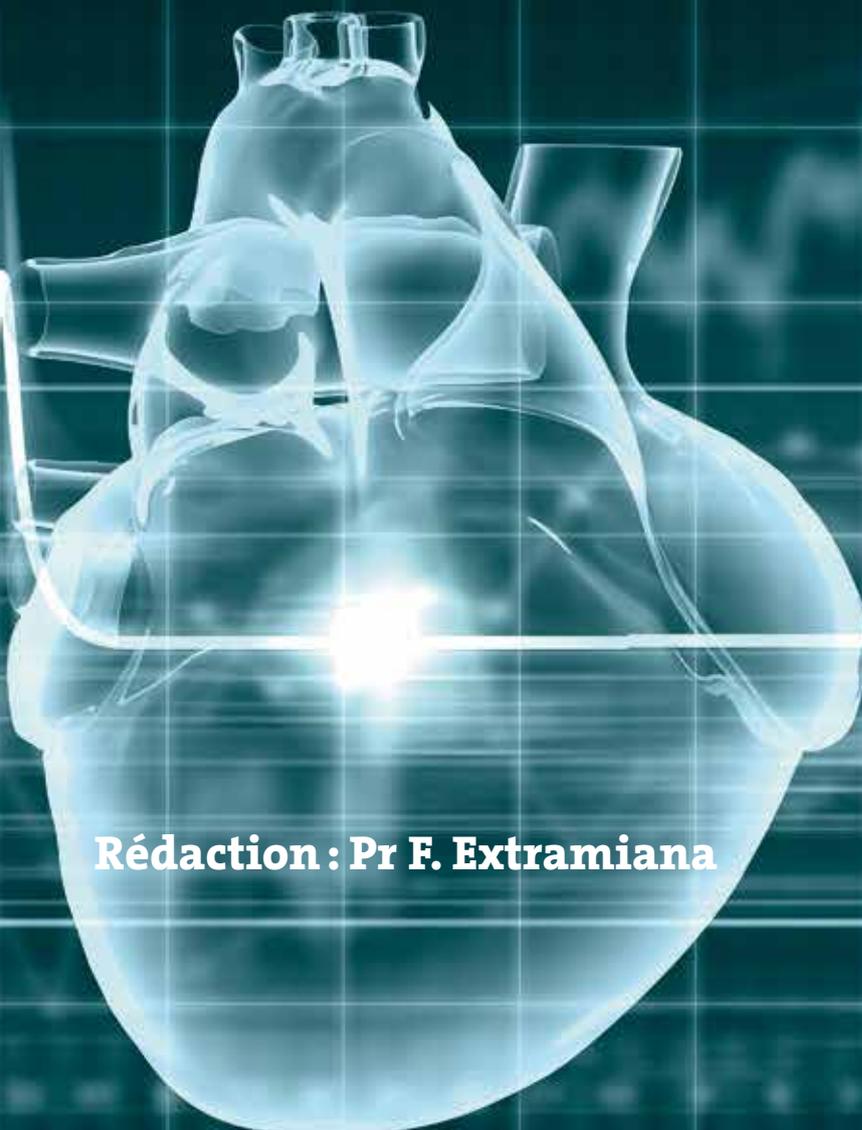


Numéro spécial

• Avril 2016

## CARDIOLOGIQUES

# Les 24 heures de la rythmologie 2015



**Rédaction : Pr F. Extramiana**

Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication, qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien de MEDA Pharma

# Les 24 heures de la rythmologie 2015

Compte rendu rédigé par le Pr F. EXTRAMIANA  
Service de Cardiologie, Hôpital Bichat, Paris.

La 9<sup>e</sup> édition des “24 heures de la rythmologie” s’est déroulée les 11 et 12 décembre 2015 à Paris, sous la présidence du Pr Jean-Yves Le Heuzey. Grâce aux laboratoires Meda Pharma, les Prs Jean-Yves Le Heuzey, Étienne Aliot, Antoine Leenhardt et Philippe Mabo ont chacun développé un des thèmes de la rythmologie en pratique quotidienne.

Cette édition des “24 heures de la rythmologie 2015” a été douloureusement marquée par la disparition du Pr Salem Kacet au cours de l’automne 2015. Les organisateurs et tous les orateurs lui ont rendu hommage, soulignant la perte d’un grand médecin, cardiologue, rythmologue, mais aussi d’un ami et d’un maître pour le rédacteur.

Malgré cette tristesse, la qualité des présentations n’a pas fait défaut et a été unanimement reconnue. Tous les intervenants et le public espèrent le maintien de cette manifestation en 2016.

Nous présentons dans les lignes qui suivent les principaux points forts de cette journée.

## Fibrillation atriale : quoi de neuf depuis l’an dernier ?

D’après la communication du Pr Jean-Yves Le Heuzey, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Université René Descartes, Paris.

Cette fin d’année 2015 pourrait s’inscrire dans ce que certains ont décrit comme la fatalité de l’an 15 (du désastre d’Azincourt en 1415 à la Première Guerre mondiale en 1915). L’actualité sur la fibrillation atriale (FA) ne fait pas exception : 2015 n’aura pas été une bonne année pour la FA.

### 1. Contrôle du rythme

C’est probablement pour ce qui concerne le contrôle du rythme que les nouveautés sont les plus rares. Quelques études présentées à l’ACC et à l’ESC méritent cependant d’être rapportées :

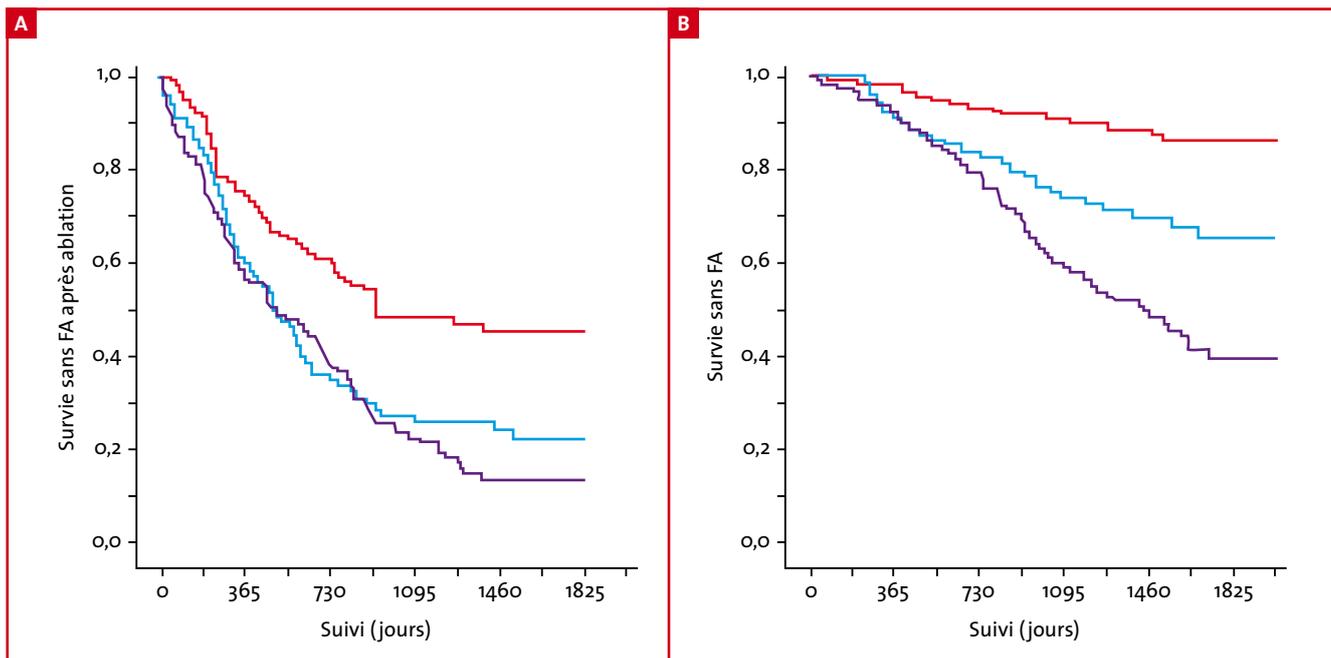
>>> L’équipe australienne dirigée par Prash Sanders a évalué, chez 355 patients, l’impact du degré d’amaigrissement sur

la sévérité de la FA [1]. Les courbes de Kaplan-Meier montrent qu’une perte de poids de plus de 10 % est associée à une diminution des récurrences de FA, que l’on soit ou pas dans une stratégie de contrôle du rythme (**fig. 1**). Cet effet persiste en analyse multivariée. Une perte de poids  $\geq 10$  % est associée à une probabilité 6 fois plus importante de rester en rythme sinusal (IC 95 % : 3,4-10,3 ;  $p < 0,001$ ). Le mécanisme de cette corrélation n’est pas expliqué dans la publication. L’étude n’étant pas randomisée, la réalité de l’effet poids reste donc encore à valider définitivement.

>>> Di Biase *et al.* ont présenté à l’*American College of Cardiology* les premiers résultats de l’étude AATAC-FA qui a comparé, chez des insuffisants car-

diaques, l’ablation et l’amiodarone pour la prévention de la récurrence de la FA. 203 patients ont été randomisés et suivis pendant 3 ans. La proportion de patients restant en rythme sinusal est plus importante après ablation (70 % *versus* 34 % dans le bras amiodarone ;  $p < 0,0001$ ). De plus, près de 10 % des patients sous amiodarone ont dû arrêter ce traitement en raison d’effets secondaires.

>>> Le même premier auteur, mais cette fois au congrès de l’*European Society of Cardiology*, a rapporté les résultats de l’étude BELIEF. Il s’agit d’une étude randomisée, contrôlée, comparant une stratégie d’ablation conventionnelle d’une FA persistante de longue durée à une ablation associée à une isolation électrique de l’auricule gauche. Après un



**Fig. 1 :** Survie sans FA après une ablation (A) ou en dehors d'une stratégie d'ablation (B) en fonction de la perte de poids exprimée en pourcentage du poids de départ ( $\geq 10\%$  en rouge, 3 à 9 % en bleu et  $< 3\%$  en violet). D'après [1].

suivi de 24 mois et la possibilité de plusieurs procédures d'ablation, un maintien du rythme sinusal a été obtenu dans 56 % des cas dans le groupe conventionnel et chez 76 % des patients du groupe avec isolation de l'auricule gauche (HR: 2,24;  $p = 0,003$ ). Ce résultat est étonnant et nous attendons avec impatience les détails de la publication.

## 2. Contrôle de la fréquence ventriculaire en FA

La polémique concernant l'effet de la digoxine sur la mortalité a encore été l'occasion de publications :

>>> Une équipe taïwanaise a publié les résultats obtenus à partir d'une cohorte prospective de plus de 200 000 patients (dont plus de 38 000 sous digitaliques) suivis près de 5 ans [2]. Le traitement par digoxine est associé à un surrisque de décès de plus de 10 % (HR ajusté: 1,12; IC 95 % : 1,10-1,14). Dans cette même cohorte, les inhibiteurs calciques bradycardisants ont eu un effet neutre

et les bêtabloquants ont été associés à une mortalité plus faible. Cependant, les auteurs ont reconnu que le dessin de l'étude était associé à un certain nombre de biais et qu'un essai randomisé sera nécessaire pour conclure définitivement.

>>> La pertinence de cette remarque méthodologique est soulignée par une revue et une méta-analyse publiées dans le *British Medical Journal* [3]. L'analyse des résultats montre que l'augmentation de mortalité associée à la digoxine est positivement corrélée avec les biais d'étude et que cette surmortalité n'est pas observée dans les études randomisées. Il semble donc que les médecins aient tendance à prescrire la digoxine aux patients les plus à risque, créant ainsi un "facteur de confusion" par l'indication du traitement. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer si la digoxine, prescrite pour ralentir la fréquence en FA, a un effet positif ou négatif sur la mortalité et

sur les hospitalisations. On peut donc encore prescrire la digoxine dans cette indication, mais il n'est pas certain que cela soit utile. Il faut considérer la digoxine comme un antiarythmique, c'est-à-dire comme un médicament potentiellement dangereux en cas de mauvaise prescription, en particulier en cas d'insuffisance rénale.

>>> Comme nous l'avons vu précédemment, un effet bénéfique des bêtabloquants, prescrits pour ralentir la fréquence en FA, a été observé sur la mortalité dans la cohorte taïwanaise [2]. Cependant, une méta-analyse basée sur des données individuelles et publiée dans *Lancet* [4] suggère, contre toute attente, que ce bénéfice n'est pas observé chez les insuffisants cardiaques. Dans cette analyse, le fait d'avoir été randomisé dans le groupe bêtabloquant a été associé à une diminution de plus de 20 % de la mortalité chez les patients en rythme sinusal (HR: 0,73; IC 95 % : 0,67-0,80;  $p < 0,001$ ), mais pas chez les patients en FA (HR: 0,97;

IC 95 % : 0,89-1,14 ;  $p = 0,73$ ). Cette absence de bénéfice pour les patients en FA était retrouvée dans tous les sous-groupes analysés. Ce résultat, qui n'est pas retrouvé dans d'autres études, va faire naître la polémique. Mais, avant de tirer des conclusions trop hâtives, il faut garder en mémoire le rôle préventif des bêtabloquants sur la FA chez les patients avec insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée [5].

### 3. FA et anticoagulants en 2015

L'actualité des anticoagulants a été plus riche en raison principalement des études et des registres ayant évalué les anticoagulants oraux directs (AOD).

>>> VENTURE-AF est une étude randomisée ayant comparé une stratégie d'ablation de la FA sous AVK ou sous rivaroxaban, réalisée sans interruption de l'anticoagulation orale pendant la procédure [6]. Les deux groupes de 124 patients étaient comparables : patients relativement jeunes (autour de 60 ans),  $CHA_2DS_2VASC$  égal à 1,5 dans le groupe rivaroxaban et à 1,7 dans le groupe AVK, FA paroxystique dans plus de 70 % des cas. Il s'agissait d'une étude de "faisabilité" qui n'avait pas la puissance statistique requise pour pouvoir démontrer une différence ou une équivalence. Cette étude ne peut donc rien démontrer formellement, mais elle révèle que les taux d'hémorragie sont proches dans les deux groupes. Une tamponnade a été observée sous AVK, aucune sous rivaroxaban. Les auteurs concluent que l'ablation est "faisable" sans interruption du rivaroxaban.

>>> Une étude *post-hoc* a évalué l'impact de la présence d'une valvulopathie (hors prothèse mécanique et rétrécissement mitral serré) sur les critères de jugement de l'étude ARISTOTLE [7]. Les auteurs montrent que le bénéfice de l'apixaban *versus* AVK reste comparable en présence d'une valvulopathie à la fois pour le risque hémorragique et le risque

embolique, ce qui permet d'envisager une prescription chez ces patients.

>>> Les résultats de l'étude AEGEAN ont été présentés à l'*European Society of Cardiology* par Gilles Montalescot. Cette étude randomisée a évalué l'effet de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) comparativement à une prise en charge conventionnelle sur l'observance d'un traitement par apixaban. Après 24 semaines d'ETP, l'observance est de 88,34 % *versus* 88,51 % sans ETP ( $p = 0,89$ ). Dans le groupe ETP, une nouvelle randomisation a défini deux groupes, un dans lequel l'ETP était interrompue et un groupe dans lequel elle était poursuivie. Au-delà de 24 semaines supplémentaires, l'observance reste identique ( $p = 0,76$ ). L'ETP ne semble donc pas avoir d'intérêt dans ce contexte. Il reste toutefois à analyser la qualité de l'éducation proposée.

>>> XANTUS a aussi été présentée à l'*European Society of Cardiology* et publiée concomitamment dans l'*European Heart Journal* [8]. Il s'agit d'un registre d'évaluation de rivaroxaban "dans la vraie vie", réalisé à la demande de l'Agence européenne des médicaments. 6784 patients ont été suivis. L'âge était de  $71,5 \pm 10,0$  ans, le score de  $CHADS_2$  de  $2,0 \pm 1,3$ . 54,5 % des patients n'avaient pas reçu d'anticoagulation avant le rivaroxaban et 8 % avaient une clairance de la créatininémie comprise entre 30 et 50 mL/mn. Après un suivi de plus d'une année, 96,1 % des patients n'ont présenté aucun événement grave (décès, hémorragie grave, accident embolique) lié au traitement. Les incidences annuelles étaient de 2,1 % pour les hémorragies majeures, 0,2 % pour les hémorragies fatales, 0,4 % pour les hémorragies intracrâniennes et 0,9 % pour les hémorragies gastro-intestinales, les chutes d'hémoglobine supérieures à 2 g/L ou la nécessité de transfusion. Ces résultats sont donc plutôt rassurants. Il faut cependant garder à l'esprit les limites inhérentes à ce type de registre. Pour exemple, le taux d'hémor-

ragie était supérieur avec la faible dose de rivaroxaban (15 mg *versus* 20 mg), suggérant la présence de facteurs de confusion et l'absence de critères stricts de choix de posologie.

>>> BRIDGE est une étude très importante pour notre pratique quotidienne. Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, qui a comparé la réalisation ou pas d'un relais par HBPM (héparine de bas poids moléculaire) après arrêt des AVK pour une chirurgie ou une procédure invasive programmée [9]. Cette étude montre que l'absence de relais n'est pas associée à un surrisque thromboembolique ( $p$  de non-infériorité = 0,01) et permet de diminuer significativement les hémorragies majeures et mineures. Ces résultats confirment ce que laissait pressentir la méta-analyse de Siegal *et al.* [10], à savoir que nous faisons trop de relais et qu'il est donc important de les limiter aux patients à risque thromboembolique très élevé.

>>> La bonne nouvelle 2015 est l'arrivée (enfin !) des antidotes aux AOD. Trois antidotes ont été développés mais en sont à des phases différentes :

– l'idarucizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le dabigatran. Testé chez 51 patients présentant une hémorragie et 39 patients devant être opérés en urgence [11], il a montré une réversion complète et très rapide du dabigatran. L'idarucizumab peut être d'ores et déjà utilisé en ATU ;

– l'andexanet alpha est un leurre pour les anti-Xa. Cette molécule n'a pas d'effet propre mais une grande affinité pour les anti-Xa qui sont ainsi "capturés". L'effet antidote est très rapide et majeur après bolus mais nécessite une perfusion d'entretien. L'andexanet alpha est efficace à la fois pour l'apixaban et le rivaroxaban [12]. Le développement de ce médicament se poursuit et il devrait être disponible l'année prochaine ;

– enfin, l'aripazine, en cours de développement, serait efficace quel que soit l'anticoagulant oral direct. À suivre...

#### 4. Fermeture de l'auricule

Pour finir, il faut dire un mot des systèmes de fermeture de l'auricule gauche pour la prévention du risque thromboembolique associé à la FA. Trois systèmes ont été évalués (Amplatzer, Watchman et Lariat). Ces systèmes peuvent être proposés en cas de risque embolique élevé et de contre-indication formelle aux anticoagulants. C'est surtout le système Watchman qui se développe. Nous sommes au début de l'autorisation de ce type d'acte dans le privé en France. C'est un domaine de recherche actif, mais la place de chaque méthode reste à définir et les indications à préciser.

#### 5. Conclusion

Au total, 2015 aura été une année relativement "creuse" pour la FA. Il y a eu très peu de nouveautés réellement marquantes pour le côté purement rythmologique. La nouveauté viendra des études EAST et CABANA, dont les résultats sont espérés pour 2017 et 2018. Il n'y a pas eu non plus de résultats majeurs dans le

domaine de l'anticoagulation en dehors de l'arrivée des "antidotes" aux AOD.

#### Bibliographie

1. PATHAK RK, MIDDELDORP ME, MEREDITH *et al.* Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2159-2169.
2. CHAO TF, LIU CJ, TUAN TC *et al.* Rate-Control Treatment and Mortality in Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2015;132:1604-1612.
3. ZIFF OJ, LANE DA, SAMRA M *et al.* Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, 2015;351:h4451.
4. KOTECHA D, HOLMES J, KRUM H *et al.* Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 2014;384:2235-2243.
5. NASR IA, BOUZAMONDO A, HULOT JS *et al.* Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007;28:457-462.
6. CAPPATO R, MARCHLINSKI FE, HOHNLOSER SH *et al.* VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter

ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015;36:1805-1811.

7. AVEZUM A, LOPES RD, SCHULTE PJ *et al.* Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*, 2015;132:624-632.
8. CANN AJ, AMARENCO P, HAAS S *et al.* XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015 Sep 1. pii:ehv466. [Epub ahead of print]
9. DOUKETIS JD, SPYROPOULOS AC, KAAZ S *et al.* BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2015;373:823-833.
10. SIEGAL D, YUDIN J, KAAZ S *et al.* Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*, 2012;126:1630-1639.
11. POLLACK CV, REILLY PA, EIKELBOOM J *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*, 2015;373:511-520.
12. SIEGAL DM, CURNUTTE JT, CONNOLLY SJ *et al.* Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 2015;373:2413-2424.

## Ablation des tachycardies ventriculaires : qui, quand et comment ?

D'après la communication du Pr Étienne Aliot, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, Université Henri Poincaré, Nancy.

Depuis les 5 à 8 dernières années, la tachycardie ventriculaire (TV) est devenue une cible de choix de l'ablation endocavitaire en raison essentiellement de l'amélioration des technologies et des taux de succès. L'ablation des TV a fait l'objet d'un consensus nord-américain et européen coordonné par Étienne Aliot en 2009 [1] et est également traitée dans les toutes récentes recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie [2].

Les tachycardies ventriculaires peuvent survenir sur un cœur morphologiquement sain (on parle alors de TV idiopathiques) ou sur un cœur malade (cardiopathie structurelle). Les TV observées dans ces deux cadres nosologiques sont différentes par leur mécanisme, leur localisation anatomique et par conséquent du type d'ablation proposé (**tableau I**). Les cartographies tridimensionnelles en cours de TV montrent une activation excentrique en tache d'huile en cas de TV focale ou bien une

dépolarisation continue pendant tout le cycle de la TV avec une zone de conduction lente lorsqu'il s'agit d'un circuit de réentrée. Le point de primo-activation en TV sera ainsi la cible de l'ablation des TV focales alors que pour les TV réentrantes, il faudra cibler et bloquer la conduction dans l'isthme critique du circuit de réentrée. En raison des différences de mécanisme et de contexte clinique, nous traiterons séparément les TV idiopathiques et les TV sur cardiopathie structurelle.

	TV idiopathique	TV sur cardiopathie structurale
Cardiopathie	Non	Oui
Substrat	Absence de cicatrice	Cicatrice
Mécanisme	Focal > 90 % Réentrée < 10 %	Réentrée > 90 % Focal < 10 %
Origine anatomique	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Infundibulum pulmonaire</li> <li>● Infundibulum VG</li> <li>● Fascicules gauches</li> <li>● Muscles papillaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Endocarde et/ou épicarde</li> <li>● VG et/ou VD</li> </ul>
Recommandations	Habituellement pas de DAI (sauf mauvaise tolérance et échec ablation)	DAI le plus souvent (AHA/ACC/HRS 2008 guidelines et SFC 2006)

TABLEAU I : Caractéristiques des TV idiopathiques et TV sur cardiopathie structurale.

### 1. Ablation des TV idiopathiques

Les TV idiopathiques peuvent émerger du ventricule droit ou du ventricule gauche. La plus fréquente des TV idiopathiques est sans conteste la TV infundibulaire droite, qui représente 10 % de l'ensemble des TV mais 70 à 80 % des TV idiopathiques. Plus rarement, les TV infundibulaires peuvent provenir d'extensions musculaires dans l'artère pulmonaire ou dans la racine aortique (*cusps* aortiques). Le second type de TV idiopathiques est constitué des TV fasciculaires (encore appelées TV sensibles au vérapamil ou TV de Fauchier, ou TV de Belhassen). Elles proviennent de l'hémibranche antérieure ou postérieure gauches.

● **Le diagnostic ECG est la première étape avant l'ablation**

>>> L'origine infundibulaire de la TV se traduit par un QRS très positif dans les dérivations inférieures, avec un aspect de retard gauche (*fig. 1A*). À l'inverse, un aspect de retard gauche avec un axe gauche fera suspecter et rechercher une dysplasie arythmogène du ventricule droit. Si on observe – toujours avec des QRS très positifs dans les dérivations inférieures – un aspect de retard droit ou une transition précoce, il faudra alors suspecter une origine au niveau des *cusps* aortiques. Il

y a ainsi différentes morphologies de TV infundibulaires évoquant ou faisant suspecter une localisation anatomique particulière.

>>> Les TV fasciculaires ont un aspect de retard droit et un axe soit gauche (hémibranche postérieure: forme commune), soit hyper-droit (hémibranche antérieure: forme atypique) (*fig. 1B*).

● **Techniques de l'ablation**

Les TV infundibulaires ont une origine focale et la meilleure technique consiste à ablater la zone avec l'activation la plus précoce (primo-activation) en TV. Cette zone peut être identifiée de manière conventionnelle en déplaçant le cathéter d'ablation avec une méthode de "chaud-froid" jusqu'au point de primo-activation. Cela peut aussi être réalisé en construisant une carte tridimensionnelle d'activation en TV. Lorsque la TV n'est pas déclenchable et que l'on ne

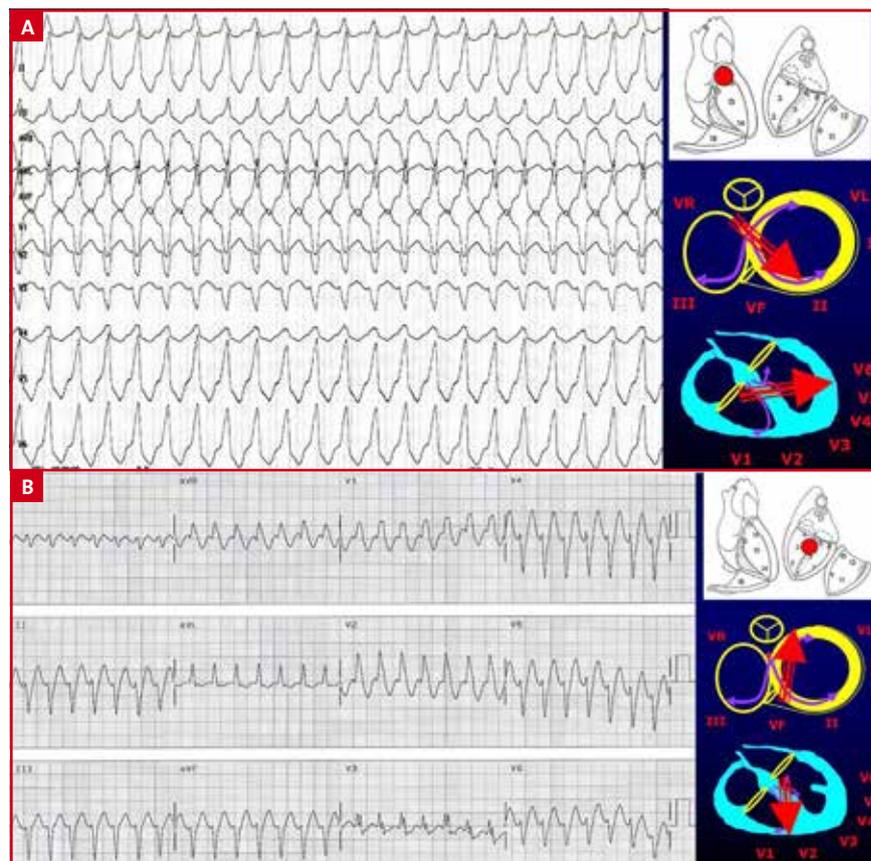


Fig. 1. A : Exemple de TV infundibulaire droite. Notez l'aspect de retard droit et l'axe inférieur. B : Exemple de TV fasciculaire. Notez l'aspect de retard droit, l'axe supérieur et le début rapide du QRS qui fait parfois évoquer une origine supraventriculaire.

peut pas la cartographier, une topostimulation peut être envisagée. Cela consiste à stimuler le ventricule en différents endroits (et en particulier dans la zone d'origine suspectée sur l'ECG) et d'observer la morphologie du QRS stimulé sur l'ECG 12 dériviations. Lorsque la morphologie des QRS est strictement identique aux QRS en TV, on parle de topostimulation exacte, et ce site correspond (ou est très proche) à la zone d'origine de la TV et peut servir de cible d'ablation.

Les TV fasciculaires dépendent des fibres de Purkinje. Il est possible d'identifier les potentiels de Purkinje qui précèdent le potentiel ventriculaire et ainsi de cartographier le trajet des hémibranches dans le ventricule gauche en rythme sinusal. Ces potentiels de Purkinje peuvent aussi être suivis en tachycardie et il est également possible de cartographier l'activation en TV. L'ablation ciblera l'hémibranche d'origine de la TV.

### ● **Résultats et indications de l'ablation des TV idiopathiques**

Les taux de succès de l'ablation sont un peu différents en fonction du type de TV idiopathique. On peut retenir un taux de succès de 93 % avec 5 % de récurrences pour les TV infundibulaires droites, de plus de 85 % avec 10 % de récurrences pour les TV infundibulaires gauches et d'environ 90 % avec 10 % de récurrences pour les TV idiopathiques du ventricule gauche. Ces TV sont donc accessibles avec des taux de succès élevés.

Le consensus de 2009 [1] recommandait l'ablation des TV idiopathiques symptomatiques et résistantes aux antiarythmiques (ou en cas de mauvaise ou de refus par le patient des antiarythmiques). L'ablation peut également être effectuée lorsque les ESV/TV sont responsables d'une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. Les recommandations de 2015 [2] ont ren-

forcé la place de l'ablation des TV idiopathiques. L'ablation a une indication de classe I dans les TV infundibulaires droites symptomatiques, ou lorsque les antiarythmiques sont inefficaces, ou encore cas d'altération de la fonction systolique VG. Les TV infundibulaires du ventricule gauche ou de l'aorte ont une indication de classe IIa. L'indication est de classe I pour les TV fasciculaires symptomatiques et de classe IIa pour les autres TV ventriculaires gauches idiopathiques symptomatiques.

### 2. Ablation des TV des maladies cardiaques

La prise en charge des patients atteints d'une cardiopathie et présentant des TV passe le plus souvent par la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable (DAI). Les cardiopathies les plus fréquemment associées à des TV sont la cardiopathie ischémique, la cardiomyopathie dilatée et la dysplasie arythmogène du ventricule droit. Dans ces trois pathologies, le mécanisme de la TV dépend d'une zone de cicatrice au sein du myocarde ventriculaire.

Cependant, avant d'envisager une ablation de TV cicatricielle, il est important d'éliminer la présence d'une TV de branche à branche. Ces TV de branche à branche surviennent dans un contexte d'altération franche de la fonction systolique ventriculaire gauche et en présence de troubles conductifs marqués. Le traitement préventif de ces TV consiste en l'ablation de la branche droite. En raison d'un bloc gauche préalable, il faut le plus souvent planter un système de stimulation cardiaque qui, dans ce contexte, sera généralement un DAI. Ces TV de branche à branche sont rares mais constituent une entité à ne pas méconnaître.

La TV sur cicatrice d'infarctus est la plus fréquente et celle pour laquelle il y a le plus de données dans la littérature. C'est ce cadre qui sera maintenant discuté.

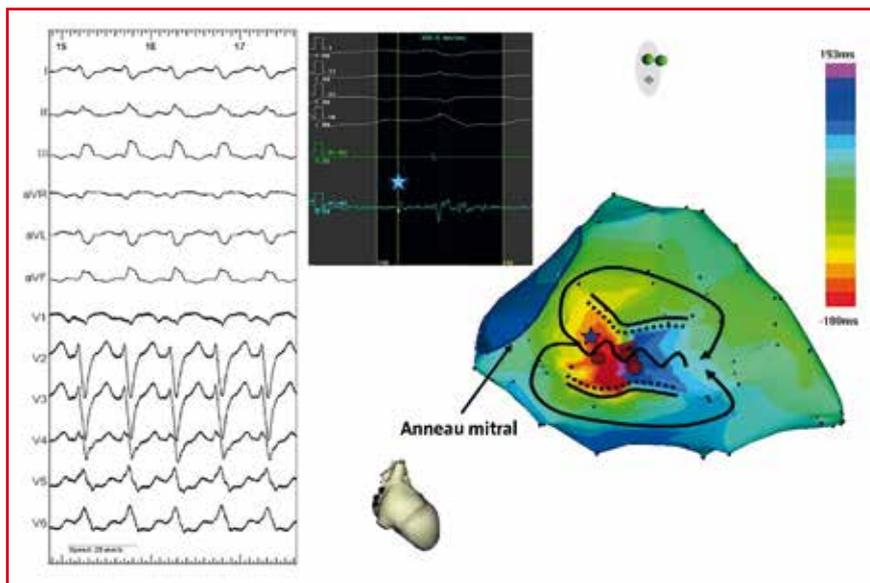
### ● **La problématique des TV sur cicatrice d'infarctus du myocarde**

Il y a une relation entre le nombre de chocs délivrés par un DAI et la mortalité. Plus il y a de chocs, moins le pronostic est bon [3]. La raison de cette association n'est pas claire. On peut concevoir que les chocs altèrent le myocarde, qu'ils ont une valeur pronostique ou encore que la nécessité des chocs est le reflet d'une déchéance myocardique. Cependant, l'ablation de la TV, même lorsqu'elle est associée à une diminution du nombre de chocs délivrés, n'est pas associée à une diminution de la mortalité [4], en tout cas lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 30 % [5].

### ● **Comment faire l'ablation des TV sur cardiopathie ischémique ?**

La cicatrization de l'infarctus laisse des plages de fibrose parcourues de myocytes sains. Il en résulte une propagation de la conduction en zigzag qui va servir de zone de conduction lente faisant le substrat arythmogène. La conduction dans ces zones est tellement lente qu'elle va aboutir à une conduction pendant toute la durée de la diastole en TV. Cette zone de conduction lente est "protégée" par des lignes de bloc qui définissent un isthme critique (ou protégé), centre d'une figure en 8 de réentrée (**fig. 2**).

Si on peut cartographier l'activation en TV, on va pouvoir identifier le circuit de réentrée, la zone de conduction lente et l'isthme protégé (**fig. 2**). L'ECG en TV est également un outil fondamental qui va permettre d'orienter pour localiser la zone de sortie de l'isthme critique (même si les corrélations sont ici moins bonnes que sur cœur sain). Enfin, les manœuvres d'entraînement de la tachycardie (en stimulant à une fréquence plus rapide dans le circuit de la TV) vont permettre de déterminer la position du cathéter dans le circuit de réentrée (entrée ou sortie de l'isthme, *bystander*, *loop* extérieur...). Ces éléments et leur



**FIG. 2 :** À gauche : ECG en TV : aspect de retard gauche, axe droit. Au milieu : potentiel mid-diastolique. À droite : carte d'activation. La zone d'activation lente est dans l'isthme critique. L'étoile signale la sortie de l'isthme critique, les flèches noires montrent la figure en 8 de réentrée.

combinaison vont permettre de cibler l'ablation au niveau de l'isthme critique. L'obtention d'un bloc complet bidirectionnel dans l'isthme obligatoire critique permettra d'arrêter la TV, de la rendre non inductible et d'empêcher la récurrence sur ce circuit de réentrée.

Cependant, cette stratégie d'ablation n'est pas possible en cas de TV non inductible, mal tolérée sur le plan hémodynamique ou encore lorsqu'il n'y a pas d'ECG de la TV clinique. Dans ces situations, il est possible de fonder l'ablation sur notre compréhension du substrat arythmogène associé à la cicatrice. En effet, la zone de cicatrice correspond à des zones de bas voltage d'activation. Il est possible de réaliser une carte tridimensionnelle de voltage qui sera corrélée à la fibrose objectivée en IRM [6]. On pourra ainsi définir l'anatomie de l'infarctus, sa zone bordante et d'éventuels isthmes de conduction. Il est également possible de réaliser une topostimulation pour identifier les zones de sortie d'isthme critique. Plusieurs approches (encerclement, fermeture d'isthme, zones d'activation

tarde, lignes entre cicatrices et obstacles anatomiques...) sont alors envisageables pour essayer de supprimer le substrat arythmogène de la (ou des) TV. Cette approche est également valide en épiscardique (en cartographie unipolaire ou par abord direct), mais aussi dans la dysplasie arythmogène du VD ou les cardiomyopathies dilatées.

#### ● Résultats et indications

Les séries anciennes (milieu des années 2000) retrouvaient des taux de succès aigus autour de 75 %, avec cependant plus de 30 % de récurrences. Elles justifiaient la mise en place d'un DAI après une ablation de TV sur cicatrice d'infarctus, même après un succès aigu. Une étude plus récente, coordonnée par Philippe Maury à Toulouse, montre que les patients avec cardiopathie et FEVG > 30 %, et avec une ou des TV ablatées, ont très peu d'événements rythmiques graves [7]. Ce résultat ne permet pas encore de ne pas implanter de DAI chez ces patients. Néanmoins, cette stratégie mérite très certainement d'être évaluée dans l'avenir.

Les indications d'ablation de TV ont été précisées dans les nouvelles recommandations 2015 [2]. L'ablation des TV cicatricielles a une indication de classe I en cas d'orage rythmique et en cas de TV récidivante. Un premier épisode de TV sur cicatrice d'infarctus du myocarde est une indication d'ablation de type IIa. Ces recommandations valident et vont certainement amplifier l'augmentation du nombre d'ablations de TV sur cicatrice, ce qui sera probablement l'avancée la plus importante dans l'ablation dans le futur.

### 3. Conclusion

Les TV ont un mécanisme le plus souvent focal sur cœur sain et réentrant en présence de cardiopathie. Mais, quel qu'en soit le mécanisme, la plupart des TV sont accessibles à un traitement radical par ablation par cathéter. L'ablation de la TV est en expansion et cette arme thérapeutique devrait être proposée de plus en plus précocement, en particulier chez les patients porteurs d'une cicatrice d'infarctus.

### Bibliographie

1. ALIOT EM, STEVENSON WG, ALMENDRAL-GARROTE JM *et al.* EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*, 2009;6:886-933.
2. Task Force Members. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European

- Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*, 2015;17:1601-1687.
3. POOLE JE, JOHNSON GW, HELLKAMP AS *et al.* Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008;359:1009-1017.
  4. REDDY VY, REYNOLDS MR, NEUZIL P *et al.* Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*, 2007;357:2657-2665.
  5. KUCK KH, SCHAUMANN A, ECKARDT L *et al.* VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2010;375:31-40.
  6. CODREANU A, ODILLE F, ALIOT E *et al.* Electroanatomic characterization of post-infarct scars comparison with 3-dimensional myocardial scar reconstruction based on magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:839-842.
  7. MAURY P, BARATTO F, ZEPPENFELD K *et al.* Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30 %. *Eur Heart J*, 2014;35:1479-1485.

## La cardiomyopathie hypertrophique à l'heure des nouvelles recommandations

D'après la communication du Pr Antoine Leenhardt, Hôpital Bichat, Université Paris Diderot, Paris.

**L**a cardiomyopathie hypertrophique (CMH) a fait l'objet de nouvelles recommandations de la Société européenne de cardiologie il y a un peu plus d'un an, en 2014 [1]. Ces recommandations introduisent un changement majeur de la définition de la CMH, qui inclut maintenant toute augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche ne pouvant s'expliquer uniquement par les conditions de charge (HTA, rétrécissement aortique).

La CMH est une pathologie d'évolution très variable, mais elle représente une cause majeure de mort subite du sujet jeune (plus de 30 %) [2]. La prévalence de la CMH était jusqu'à peu estimée à 1/500 (0,2 %), mais les études génétiques retrouvent des mutations sarcomériques chez 0,6 % de la population générale. On pense donc actuellement que la prévalence de la CMH est supérieure à 1/500 [3].

### 1. Diagnostic et étiologie de la CMH

Le diagnostic de CMH est retenu en présence d'une épaisseur d'un ou plusieurs segments de la paroi ventriculaire gauche  $\geq 15$  mm (évaluée en échographie, IRM ou scanner) non expliquée par des conditions de charge anormales. Lorsque l'épaisseur est moindre (13-14 mm),

le diagnostic peut être retenu en présence d'autres éléments tels qu'une histoire familiale, des symptômes non cardiaques, des anomalies ECG, des anomalies biologiques et d'imagerie multimodalité.

Le diagnostic de CMH sera retenu après exclusion des diagnostics différentiels représentés par :

- la CMH évoluée, dilatée avec dysfonction VG systolique;
- le cœur d'athlète;
- les pathologies susceptibles d'entraîner une HVG comme l'HTA, le rétrécissement aortique serré;
- l'hypertrophie septale basale isolée du sujet âgé.

La CMH a principalement une origine génétique. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant. La CMH est liée, dans 40 à 60 % des cas, à une mutation hétérozygote d'un gène du sarcomère (chaîne lourde bêta de la myosine, protéine C cardiaque, troponine T); on parle alors de CMH "sarcomérique". Les CMH "non sarcomériques" (10 % chez l'adulte et 25 % chez l'enfant) sont liées aux maladies métaboliques, neuromusculaires, aux cardiomyopathies mitochondriales, aux syndromes malformatifs et aux pathologies infiltratives (amylose, médicaments). Enfin, l'étiologie de la CMH reste inconnue dans

30 % des cas chez l'adulte. On a pensé un temps que le diagnostic génétique permettrait d'affiner la stratification du risque dans cette pathologie. Cependant, cela n'est pas le cas jusqu'à présent.

La CMH a des présentations phénotypiques différentes en imagerie [4]. On distingue ainsi :

- l'hypertrophie septale asymétrique épargnant la paroi libre du VG;
- l'hypertrophie focale localisée à la partie antéobasale du septum;
- l'anévrisme apical à paroi fine, avec hypertrophie septale et antérieure séparant une chambre proximale et une chambre distale;
- un rehaussement tardif au gadolinium transmural extensif du septum interventriculaire;
- un épaississement majeur (33 mm par exemple) confiné à la paroi antérolatérale du VG et difficilement évaluable en échographie;
- les apparentés porteurs de mutation sans phénotype de CMH mais avec trois cryptes myocardiques pénétrant dans l'épaisseur de la paroi inférobasale du VG.

### 2. Histoire naturelle et pronostic

L'évolution de la CMH est très variable en fonction de l'étiologie et des sujets.

Le pronostic est lié à la survenue d'une mort subite ou à l'évolution vers l'insuffisance cardiaque. Il semble cependant que les stratégies actuelles de prise en charge soient associées, chez l'adulte, à une mortalité cardiovasculaire assez faible, autour de 0,5 % par an [5]. Cette mortalité est en nette diminution (3 à 6 % par an dans les cohortes initiales, 1,5 % par an dans les cohortes intermédiaires) et est maintenant comparable à la mortalité de la population générale [5]. L'utilisation des défibrillateurs automatiques implantables a permis de faire diminuer la part de la mort subite dans la mortalité cardiovasculaire [4]. Cependant, insuffisance cardiaque et mort subite représentent actuellement chacune 0,23 % de la mortalité annuelle [5].

La suite de cet exposé se focalisera sur la détection du patient à risque de mort subite.

### 3. CMH et mort subite

#### ● Mécanismes de la mort subite dans la CMH

La mort subite dans la CMH peut, bien entendu, être la conséquence d'une fibrillation ventriculaire primaire. Cependant, elle peut également être due à une ischémie myocardique, à une obstruction intraventriculaire, à une asystolie par bloc atrioventriculaire complet, à une arythmie supraventriculaire initiant une fibrillation ventriculaire ou encore à une dissociation électromécanique.

De nombreux mécanismes ont été évoqués pour expliquer le risque de fibrillation ventriculaire dans la CMH. La désorganisation des myofibrilles, la fibrose, les anomalies des jonctions intercellulaires d'une part, l'ischémie, l'augmentation du calcium intracellulaire et la réexpression de gènes fœtaux d'autre part, vont entraîner une augmentation de l'anisotropie de conduction, des modifications des périodes réfractaires, une majoration de leurs hétérogénéités

servant de substrat et la survenue de post-dépolarisations tardives pouvant servir de gâchette. Substrat de réentrée et activités déclenchées vont faire le lit de la survenue d'arythmies ventriculaires.

#### ● Facteurs de risque de mort subite dans la CMH

Cependant, le risque de mort subite n'est pas homogène et de nombreux travaux se sont attachés à identifier les facteurs de risque de mort subite.

#### >>> Stratification du risque de mort subite dans les recommandations de 2011

Ces recommandations [6] retenaient 5 facteurs de risque majeurs de mort subite:

- syncope inexplicquée (HR: 2,68 ; IC 95 % : 0,97-4,38);
- antécédent familial de mort subite au 1<sup>er</sup> degré (surtout si > 2) ou de décharge appropriée d'un DAI (HR: 1,27; IC 95 % : 1,16-1,38);
- TVNS au Holter (> 3 ESV, > 120 bpm) (HR: 2,89; IC 95 % : 2,21-3,58);
- intolérance à l'effort du sujet < 40-50 ans: hypotension ou réponse tensionnelle plate (PAS max-PAS repos < 20 ou 25 mmHg) (HR: 1,30; IC 95 % : 0,64-1,96);
- épaisseur du septum IV > 30 mm (sujet jeune) (HR: 3,1; IC 95 % : 1,81-4,40).

Elles retenaient aussi des critères associés à une majoration du risque de mort subite mais comportant des limites. Il s'agissait de l'obstruction intraventriculaire gauche, en particulier > 30 mmHg (mais ce paramètre est variable), la présence de rehaussement tardif au gadolinium en IRM signant la présence de fibrose ou cicatrice (mais avec une valeur prédictive faible) et un risque de mort subite plus élevé en cas de mutation sarcomérique.

La présence d'au moins deux des facteurs de risque majeurs était associée à une mortalité annuelle de 4 à 5 % et ce "haut

risque rythmique" justifiait l'implantation d'un DAI. En présence d'un seul facteur de risque majeur, l'attitude devait être envisagée au cas par cas, en tenant compte des autres facteurs de risque (non majeurs). En l'absence de facteur de risque majeur, le risque rythmique était considéré comme faible. Et en présence de plusieurs facteurs de risque mineurs, il fallait réaliser une surveillance annuelle. Dans tous les cas, les restrictions sportives étaient indispensables.

Ce modèle de stratification avait de nombreuses limites et aboutissait à une surestimation du risque rythmique et, en conséquence, à un excès d'implantation de défibrillateurs, en particulier chez les patients ayant peu de facteurs de risque [7]. Un nouveau modèle prédictif a alors été développé, validé puis intégré dans les nouvelles recommandations [8].

#### >>> Stratification du risque de mort subite dans les nouvelles recommandations de 2014

Ce modèle prédictif [8] est basé sur une cohorte de 3 675 patients consécutifs suivis dans 6 centres pendant une période de 24 313 patients-années (médiane 5,7 ans). 198 patients (5 %) sont décédés subitement ou bien ont reçu un choc approprié par leur DAI. Le modèle inclut l'âge, l'épaisseur du septum, le diamètre de l'OG, le gradient intraventriculaire gauche (variables continues), la présence de TVNS, de syncope et les antécédents familiaux. Il suffit d'un interrogatoire, d'une échographie cardiaque et d'un enregistrement Holter ECG de 24 heures pour calculer ce risque en utilisant le calculateur en ligne fourni par la Société européenne de cardiologie: <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>

On peut faire des simulations avec ce calculateur. Par exemple, on peut souligner le rôle de l'âge dans ce modèle prédictif. En effet, un patient ayant une CMH (23 mm) obstructive (gradient maximum à 30 mmHg), une OG à 44 mm, et des

TVNS au Holter, était considéré comme ayant un seul facteur de risque majeur en 2011. Avec le calculateur 2014, le risque de mort subite à 5 ans serait estimé à 8,4 % pour un patient de 24 ans, mais seulement de 3,9 % pour un patient de 68 ans. Cette différence de risque n'est pas triviale. En effet, les nouvelles recommandations conseillent l'implantation d'un DAI en fonction des valeurs limites de ce pourcentage de risque de mort subite à 5 ans.

On peut retenir de ces recommandations de 2014 :

- en classe I: la contre-indication au sport de compétition ; l'implantation d'un DAI chez les survivants à un épisode de mort subite ou de TV syncopale ou mal tolérée sur le plan hémodynamique ; l'utilisation du calculateur de risque chez les sujets de plus de 16 ans, au moment du diagnostic, puis tous les 1 à 2 ans ou en cas de modification clinique ;
- en classe IIa: le DAI doit être proposé (sauf contre-indication) si le risque de mort subite calculé à 5 ans est  $\geq 6\%$  ;
- en classe IIb: le DAI peut être proposé (en l'absence de contre-indication) si le risque de mort subite calculé à 5 ans est  $\geq 4\%$  (mais  $< 6\%$ ). Lorsque le risque est  $< 4\%$ , le DAI ne peut être envisagé qu'en présence d'autres facteurs cliniques d'importance pronostique démontrée.

La **figure 1** montre un algorithme décisionnel basé sur les recommandations.

Il est d'ores et déjà clair que ce calculateur a des limites. Il n'est pas applicable avant 16 ans ni après alcoolisation ou myomectomie. Il ne prend pas en compte le profil tensionnel d'effort (mais le gradient intraventriculaire gauche a été introduit) et la formule mathématique complexe est éloignée de la clinique.

Cette approche a cependant l'avantage de fournir une base pour une approche thérapeutique rationnelle et informée du patient. De plus, l'évaluation du risque de

mort subite avec ce calculateur a été validée sur une cohorte indépendante [9]. Le calculateur n'est pas parfait, mais la stratification obtenue est meilleure qu'avec les critères des recommandations de 2011.

On peut regretter la disparition de la présence de fibrose comme facteur de risque de mort subite. Ce sujet fait l'objet de nombreuses recherches et publications. Cependant, les analyses des données IRM par le groupe des recommandations retrouvent un rôle prédictif pour la mortalité cardiovasculaire, mais pas pour la mort subite [1].

#### ● Prévention de la mort subite dans la CMH et autres prises en charge rythmologiques

Il n'y a pas de médicament qui ait montré une efficacité pour la prévention de la mort subite dans la CMH. Le DAI reste

donc la pierre angulaire de cette prévention. Il peut être conventionnel (endocavitaires) ou sous-cutané si le patient n'a pas d'indication à une stimulation (indication de classe IIb). Cependant, il ne faut pas négliger l'importance des complications potentielles et du retentissement psychologique liés au DAI, en particulier chez les sujets jeunes. Il est important d'informer le patient du risque de choc inapproprié, des complications potentielles et des implications sociales, psychologiques, liées à la conduite ou à la pratique des loisirs (indication de classe I).

Bêta-bloquants et amiodarone peuvent être utiles pour diminuer le nombre de choc appropriés. Dans la FA, l'amiodarone reste le traitement préventif de choix. On peut rappeler ici que le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ne s'applique pas à la CMH et qu'il faut toujours anticoaguler

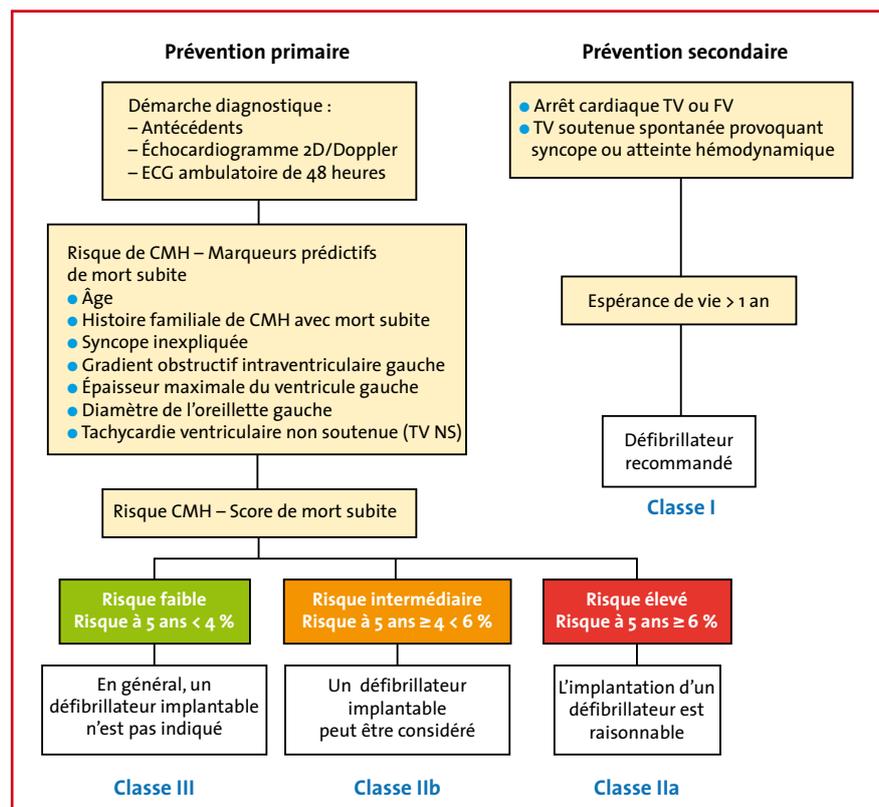


FIG. 1: Indication du DAI dans la prévention de la CMH (d'après [1]).

ces patients (sauf contre-indication). L'ablation endocavitaire d'arythmies supraventriculaires peut permettre d'éviter certains chocs inappropriés (classe I). En revanche, l'exploration électrophysiologique endocavitaire n'a pas de valeur pronostique dans la CMH.

#### 4. Conclusion

La fibrillation ventriculaire est la principale cause de mort subite dans la CMH. Le défibrillateur automatique implantable est actuellement la seule thérapeutique efficace et, avec son utilisation, la mortalité rythmique a été réduite de manière importante.

Le calculateur du risque de mort subite représente un progrès, mais aucune stratégie d'évaluation du risque n'est dénuée de défaut. Il est donc nécessaire de prendre du recul par rapport aux scores de risque existants et espérer le développement d'autres outils d'évaluation (IRM, génétique...) pour affiner l'estimation du risque. La discussion doit

être individuelle et évaluer, pour chaque patient, la balance bénéfique/risque.

#### Bibliographie

- ELLIOTT PM, ANASTASAKIS A, BORGER MA *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014; 35:2733-2779.
- MARON BJ, DOERER JJ, HAAS TS *et al.* Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 2009;119:1085-1092.
- SEMSARIAN C, INGLES J, MARON MS *et al.* New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1249-1254.
- MARON BJ, OMMEN SR, SEMSARIAN C *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:83-99.
- MARON BJ, ROWIN EJ, CASEY SA *et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1915-1928.
- GERSH BJ, MARON BJ, BONOW RO *et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011;124:e783-831.
- O'MAHONY C, TOME-ESTEBAN M, LAMBIASE PD *et al.* A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2013;99: 534-541.
- O'MAHONY C, JICHI F, PAVLOU M *et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*, 2014;35:2010-2020.
- VRISENDORP PA, SCHINKEL AF, LIEBREGTS M *et al.* Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015;8:829-835.

## La fibrillation atriale “non valvulaire”: de quoi parle-t-on?

D'après la communication du Pr Philippe Mabo, CHU, Université Rennes 1, Rennes.

**L**a question de la définition de la fibrillation atriale (FA) “non valvulaire” est un enjeu très important pour la prise en charge du risque thromboembolique associé à la FA. En effet, c'est la première question qui se pose pour décider du traitement anticoagulant dans les recommandations européennes de 2012 [1]. Selon cet algorithme décisionnel (*fig. 1*), la présence d'une FA “valvulaire” implique un traitement anticoagulant et seuls les AVK sont alors utilisables. En revanche, en cas de FA “non valvulaire”, la décision d'un traitement anticoagulant dépendra de l'estimation du risque thromboembolique du patient (en utilisant le score de

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) et, en cas de décision de traitement anticoagulant, pourra faire appel soit aux AVK, soit aux anticoagulants oraux directs (AOD).

Classer une FA comme “valvulaire” ou “non valvulaire” pèsera lourd sur la décision thérapeutique. Il est donc indispensable de définir clairement ce qu'est (ou n'est pas) une FA “valvulaire”.

#### 1. Quelques scénarios cliniques pour poser le problème : que faites-vous en pratique ?

Le curseur entre “valvulaire” et “non valvulaire” n'est pas toujours facile à posi-

tionner en pratique. Les cas cliniques ci-dessous vont servir à l'illustrer :

**>>> Cas 1 :** homme de 56 ans, plastie mitrale sur prolapsus valvulaire il y a 3 ans, FA permanente asymptomatique. Échocardiographie : FEVG : 60 % ; IM résiduelle : 1/4 ; dilatation modérée de l'atrium gauche. Pas d'autre facteur de risque embolique identifié. Dans ce cas, si on retient le prolapsus valvulaire mitral (PVM) avec plastie comme suffisant pour qualifier la FA de valvulaire, il faudra instaurer un traitement par AVK. Dans le cas contraire, le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc étant égal à 0, il ne faudra pas proposer de traitement anticoagulant.

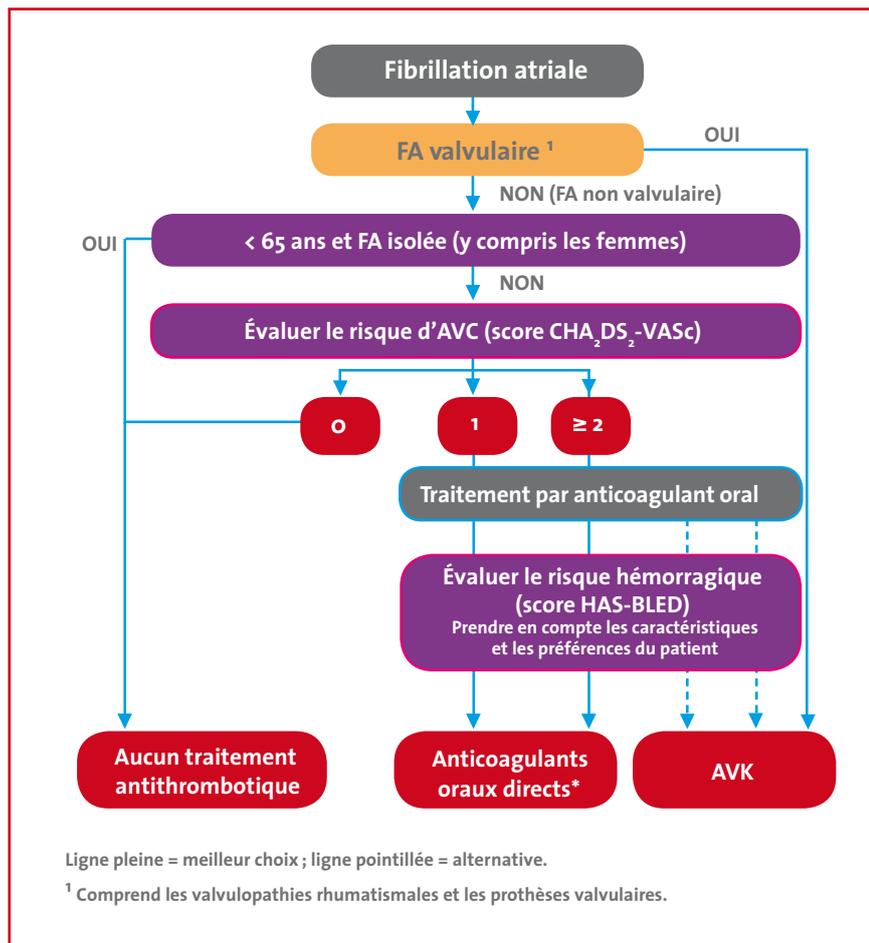


FIG. 1: Algorithme décisionnel pour le traitement anticoagulant dans la FA (d'après [1]).

>>> **Cas 2** : femme de 56 ans, plastie mitrale sur prolapsus valvulaire il y a 3 ans, FA paroxystique depuis 1 an traitée par flécaïnide. Échocardiographie : FEVG : 60 % ; IM résiduelle 1/4 ; dilatation modérée de l'atrium gauche. Pas d'autre facteur de risque embolique identifié. Même discussion dans ce cas. Si on retient le PVM avec plastie comme suffisant pour qualifier la FA de valvulaire, il faudra instaurer un traitement par AVK. Dans le cas contraire, le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc étant égal à 0, il ne faudra pas proposer de traitement anticoagulant.

>>> **Cas 3** : même situation que dans le cas 2 mais chez une femme de 66 ans. Le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est maintenant

de 2. Il y a une indication à un traitement anticoagulant, que l'on retienne ou pas la valvulopathie. Si on la retient, il faudra prescrire des AVK, sinon on pourra utiliser des AOD.

>>> **Cas 4** : femme de 62 ans, FA paroxystique depuis 5 ans paucisymptomatique, bétaxolol 10 mg/j. Échocardiographie : FEVG : 65 % ; bicuspidie aortique ; surface valvulaire : 1,2 cm<sup>2</sup>. Pas d'autre facteur de risque embolique identifié. Le rétrécissement aortique sur bicuspide doit-il faire de cette FA une FA valvulaire ? Cette décision aboutira soit à un traitement par AVK, soit à l'absence de traitement anticoagulant.

>>> **Cas 5** : même situation que dans le cas 4 mais femme de 68 ans. Le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est maintenant de 2. Si on retient la valvulopathie, il faudra prescrire des AVK, sinon on pourra utiliser des AOD.

>>> **Cas 6** : homme de 86 ans, diabète, BPCO, FA permanente depuis 5 ans (aténolol 100 mg/j), dyspnée NYHA 2. Échocardiographie : FEVG : 60 % ; rétrécissement aortique calcifié ; surface valvulaire : 1,1 cm<sup>2</sup>. Clai- rance de la créatinine : 45 mL/mn. Ici encore, si on retient la valvulopathie, il faudra prescrire des AVK, sinon on pourra utiliser des AOD.

>>> **Cas 7** : homme de 89 ans, diabète, FA permanente depuis 8 ans (aténolol 50 mg/j). INR instables sous coumadine. AOD faible dose (clairance de la créatinine > 50 mL/mn). Dyspnée NYHA 3. Échocardiographie : FEVG : 55 % ; rétrécissement aortique calcifié ; surface valvulaire : 0,6 cm<sup>2</sup>. TAVI. Peut-on poursuivre les AOD après TAVI ou faut-il revenir aux AVK difficiles à équilibrer ?

>>> **Cas 8** : femme de 72 ans, CMD, FA permanente, dyspnée NYHA 2. Échocardiographie : FEVG : 35-40 % ; IM fonctionnelle : 2/4 ; clairance créatinine : 50 mL/mn. Ici encore, si on retient la valvulopathie, il faudra prescrire des AVK, sinon on pourra utiliser des AOD.

Ces quelques exemples quotidiens soulignent les ambiguïtés de la classification de la FA "valvulaire" et l'importance de cette classification pour les choix thérapeutiques.

## 2. Le concept de "FA non valvulaire" et comment définir la FA valvulaire

Le concept de FA "valvulaire" est une rémanence historique des études randomisées AVK *versus* placebo dans la FA. En effet, à l'époque, les patients avec FA "valvulaire" étaient logiquement exclus du groupe placebo. Cependant, par la

suite, la même définition a été conservée alors que le “paysage” des valvulopathies a grandement changé.

L’association FA et valvulopathie est fréquente. On estime que 63,5 % des patients en FA ont une valvulopathie [2-4]. Mais une atteinte valvulaire chez un patient avec une FA ne fait pas obligatoirement une “FA valvulaire”. Il faut définir la “FA valvulaire” pour chaque valvulopathie en distinguant le rétrécissement mitral, les valves mécaniques, les bioprothèses, les plasties et, enfin, le groupe des autres “valvulopathies”.

Une des façons d’avoir un début de réponse est de poser la question à la communauté cardiologique. Un questionnaire de 17 questions sur les critères de FA valvulaire ou non a été envoyé à 2 243 cardiologues européens [5]. Le taux de réponse était de 22,4 % et 85 % des répondants étaient des praticiens hospitaliers. La proportion de “FA valvulaire” contre-indiquant les AOD et nécessitant donc un traitement par AVK représentait, selon les estimations, entre 4 et 30 % des patients en FA. Cette grande variabilité souligne la différence de définition utilisée par les différents cardiologues. D’ailleurs, 36 % des cardiologues estimaient que les recommandations n’étaient pas claires pour définir la FA valvulaire [6, 7].

Que sait-on sur la FA avec rétrécissement mitral (RM)? Le RM est associé à un risque élevé de thrombus atrial et ces thrombi sont plus souvent situés en dehors de l’auricule gauche (43 % dans le RM *versus* 9 % dans les FA non valvulaires) [8]. Cela a probablement une influence sur le risque thromboembolique, l’efficacité des anticoagulants et peut-être sur la morbi-mortalité. Mais il est difficile de savoir si cela représente des raisons suffisantes pour contre-indiquer les AOD.

Pour ce qui est des valves mécaniques, il y a une seule étude avec le dabigatran.

Cette étude RE-ALIGN a comparé le dabigatran (plusieurs posologies selon la fonction rénale et les concentrations plasmatiques) aux AVK chez des patients avec valve mécanique aortique et/ou mitrale [9]. L’étude a montré un excès significatif d’hémorragie et une tendance non significative à un excès d’accidents emboliques sous dabigatran par rapport aux AVK.

Il est également intéressant de regarder quelles valvulopathies étaient exclues dans les quatre grandes études [10-13] de comparaison des AOD aux AVK. Il y a un consensus pour les valves mécaniques dont les porteurs étaient exclus des quatre études. Les bioprothèses étaient exclues dans RE-LY (dabigatran) et ROCKET-AF (rivaroxaban) mais autorisées dans ENGAGE-AF TIMI 48 (edoxaban). L’information n’est pas claire pour ARISTOTLE (apixaban). Le RM était un critère d’exclusion dans RE-LY, ROCKET-AF et ENGAGE-AF, l’information n’est pas claire pour ARISTOTLE. La plastie n’était pas une contre-indication dans ROCKET-AF et ENGAGE-AF, l’information n’est pas disponible dans les deux autres études. Enfin, les autres valvulopathies (c’est-à-dire excluant les valves mécaniques, les bioprothèses, le RM et les plasties) ne représentaient un critère d’exclusion que dans RE-LY, mais l’information n’était pas claire dans les autres études. On remarque cependant que les études les plus récentes ont exclu de moins en moins d’atteintes valvulaires.

### 3. Que disent les recommandations ?

Les recommandations européennes de 2012 [1] et nord-américaines de 2014 [14] ne répondent pas à la question de manière identique.

>>> Les recommandations européennes indiquent qu’il n’y a pas de définition satisfaisante ou uniforme des termes “valvulaire” ou “non valvulaire”. Elles retiennent que le terme “valvulaire” est utilisé en cas de FA liée à une valvulo-

pathie rhumatismale (essentiellement le RM) ou pour les valves cardiaques artificielles.

>>> Les recommandations nord-américaines considèrent, quant à elles, qu’une FA est “non valvulaire” en l’absence de RM rhumatismal, de valve mécanique ou de bioprothèse, ou encore en l’absence de plastie mitrale.

La **figure 2** résume les contre-indications aux AOD dans les deux recommandations.

### 4. Que disent les études ?

Il est également intéressant d’évaluer le devenir des patients inclus dans les études sur les AOD qui présentaient une valvulopathie. Deux études ont été publiées avec le rivaroxaban et l’apixaban [15, 16]:

>>> Dans ROCKET-AF, 2003 des 14 171 patients inclus avaient une valvulopathie (14,1 %). Il n’y avait pas de RM serré ni de prothèse valvulaire, mais les autres valvulopathies (surtout des fuites mitrales mais aussi aortiques et des RAo) et les plasties (avec ou sans anneau) étaient représentées. Les patients avec valvulopathie étaient plus âgés et avaient plus de comorbidités. Le risque d’AVC est comparable chez les patients avec ou sans valvulopathie (lorsque l’on tient compte des facteurs de risque embolique). L’efficacité du rivaroxaban *versus* warfarine était également similaire dans les deux groupes. Cependant, le risque hémorragique était plus élevé sous rivaroxaban que sous warfarine chez les patients avec une valvulopathie structurelle [15].

>>> Dans l’étude ARISTOTLE, 26,4 % des patients (4 808/18 201) avaient une valvulopathie modérée à sévère. La présence d’une valve mécanique était un critère d’exclusion. La majorité des valvulopathies étaient représentées par des insuffisances mitrales (73 %) et des



**FIG. 2 :** Indications et contre-indications des AOD en prévention du risque thromboembolique associé à la FA en fonction des différentes atteintes valvulaires (d'après [1] et [14]).

insuffisances aortiques (18 %), mais il y avait quelques patients avec un RM ou un antécédent de plastie. On ne sait pas s'il y avait des patients avec des bioprothèses. Les patients ayant une valvulopathie avaient un risque plus élevé d'embolie et d'hémorragie que ceux sans valvulopathie. Cependant, la diminution du risque embolique et du risque hémorragique observée avec l'apixaban *versus* la warfarine n'était pas significativement différente chez les patients avec ou sans valvulopathie [16].

On peut donc dire qu'il n'y a pas de signal alarmant dans l'utilisation des anti-Xa chez les patients ayant une insuffisance mitrale ou un rétrécissement aortique. Il n'y a pas encore de données pour le dabigatran ni pour l'edoxaban. Il sera intéressant de voir le devenir des patients porteurs d'une bioprothèse qui ont été randomisés sous edoxaban dans l'étude ENGAGE-AF.

### 5. Que faire en pratique ? L'avis d'un expert

En l'absence de boule de cristal, il est possible de se tourner vers l'avis d'ex-

perts tels que De Caterina et Camm [17]. Leur analyse est la suivante (transcription du rédacteur) :

>>> "... à l'exception notable du rétrécissement mitral, les autres valvulopathies associées à la FA ne semblent pas associées à une augmentation du risque thromboembolique au-delà du niveau associé à la FA seule et ne semblent pas représenter un facteur de risque additionnel."

>>> "Les valvulopathies telles que l'insuffisance mitrale, le rétrécissement aortique ou l'insuffisance aortique, n'entraînent pas de diminution du flux sanguin dans l'oreillette gauche, et ne semblent pas augmenter le risque thromboembolique... [Ces valvulopathies] ne sont probablement pas associées à une altération de la diminution du risque thromboembolique par les AOD..."

>>> "Le rétrécissement mitral (essentiellement rhumatismal) est associé au plus haut risque thromboembolique de la FA sur valves natives... Ces patients n'ont jamais été randomisés avec des AOD, mais rien ne suggère une réponse

différentielle aux différents anticoagulants... Cela pourrait justifier la réalisation d'études bien conduites."

>>> "La FA en présence d'une bioprothèse ou après une valvuloplastie ne semble pas avoir un risque thromboembolique substantiellement différent de celui des FA non valvulaires. En tout cas, sur la base des données préliminaires obtenues à partir des études avec les AOD, il n'y a pas de preuve d'une efficacité ou d'une sécurité différente par rapport à la warfarine."

>>> "En revanche, et pour le moment, seuls les AVK peuvent être utilisés chez les patients avec une FA et une valve mécanique."

Ces experts proposent, à la place du concept de FA "valvulaire" et "non valvulaire", de retenir les "MARM-AF" (pour *Mitral And Rheumatic Mitral valvular - Atrial Fibrillation*) comme seules contre-indications des AOD [17].

### 6. Conclusion

FA et valvulopathies sont deux entités très souvent associées. Lorsque la FA est considérée comme "valvulaire", le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ne s'applique pas. Il faut retenir actuellement que la présence d'une valve mécanique ou d'un rétrécissement mitral constituent une contre-indication aux AOD et que seuls les AVK peuvent être utilisés chez ces patients. Les autres valvulopathies (insuffisance mitrale et aortique, rétrécissement aortique et plasties valvulaires) ne sont pas des contre-indications aux AOD.

Les choses ne sont pas claires pour les bioprothèses et les TAVI, les recommandations étant contre l'utilisation des AOD dans ces situations. Mais cela risque d'évoluer rapidement.

La notion de "FA valvulaire" est imprécise et source de confusion. Une autre terminologie devrait être utilisée.

L'avenir dira si le concept de MARM-AF proposé par De Caterina et Camm sera retenu.

## Bibliographie

1. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012;33:2719-2747.
2. BENJAMIN EJ, LEVY D, VAZIRI SM *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 1994;271:840-844.
3. MARTINS RP, KAUR K, HWANG E *et al.* Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2014;129:1472-1482.
4. LIP GY, LAROCHE C, DAN GA *et al.* A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*, 2014;16:308-319.
5. MOLTENI M, POLO FRIZ H, PRIMIZ L *et al.* The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians'survey. *Europace*, 2014;16:1720-1725.
6. KIRCHHOF P, AMMENTORP B, DARIUS H *et al.* Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*, 2014;16:6-14.
7. NIEUWLAAT R, CAPUCCI A, CAMM AJ *et al.* European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2005;26:2422-2434.
8. BLACKSHEAR JL, ODELL JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 1996;61:755-759.
9. EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BRUECKMANN M *et al.* RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 2013;369:1206-1214.
10. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
11. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J *et al.* ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:883-891.
12. CONNOLLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C *et al.* AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;364:806-817.
13. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E *et al.* ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013;369:2093-2104.
14. JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:e1-76.
15. BREITHARDT G, BAUMGARTNER H, BERKOWITZ SD *et al.* ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 2014;35:3377-3385.
16. AVEZUM A, LOPES RD, SCHULTE PJ *et al.* Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*, 2015;132:624-632.
17. DE CATERINA R, CAMM AJ. What is 'valvular'atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*, 2014;35:3328-3335.