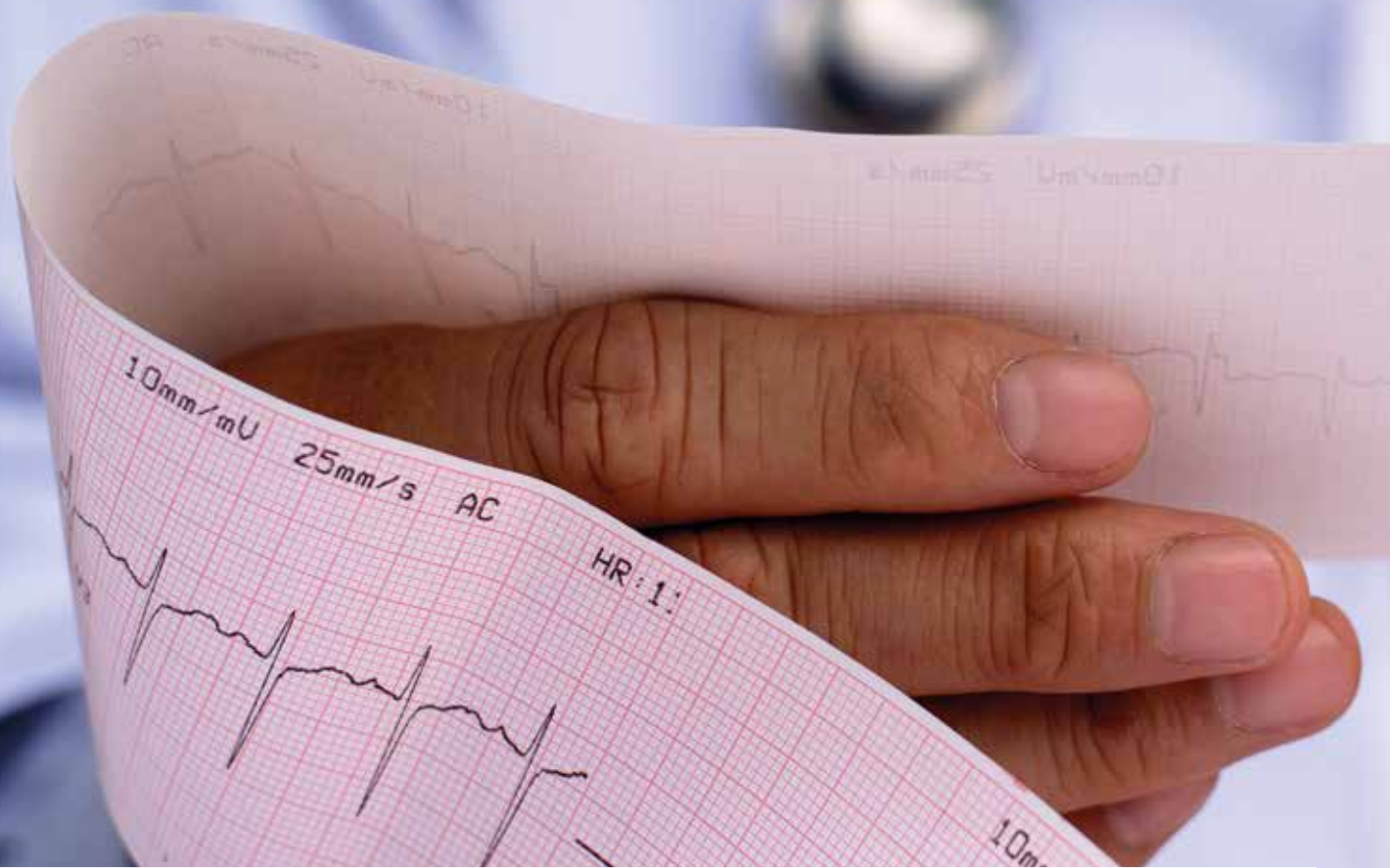


La Journée de la Rythmologie 2016

Rédaction : Pr Fabrice Extramiana
Service de Cardiologie, hôpital Bichat, Paris.



Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de réunion scientifique 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 support institutionnel de MEDA Pharma

La Journée de la Rythmologie 2016

Rédaction : Pr Fabrice Extramiana
Service de Cardiologie, hôpital Bichat, Paris.

Cette année encore, la Journée de la Rythmologie s'est déroulée 16 décembre 2016 à Paris Montparnasse sous la présidence du Professeur Jean-Yves Le Heuzey. Ce rendez-vous auquel nous sommes habitués depuis 10 ans est organisé depuis de nombreuses années par le laboratoire MEDA Pharma. Nous avons pu encore une fois bénéficier de l'expertise et des qualités pédagogiques des Prs Jean-Yves Le Heuzey, Philippe Mabo, Antoine Leenhardt et Étienne Aliot qui ont chacun abordé et développé des problématiques posées en pratique quotidienne de rythmologie. Nous vous en rapportons les principaux moments forts.

Les nouvelles recommandations de la fibrillation atriale : quoi de neuf ?

D'après la communication du Pr Jean-Yves Le Heuzey, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

Traditionnellement, la première présentation de la journée fait le point sur les nouveautés relatives à la fibrillation atriale (FA). En raison de l'annonce de la publication de nouvelles recommandations sur la FA prévue en 2016, les orateurs ont décidé de remplacer ce "*Quoi de neuf dans la FA ?*" par le sujet indiqué en titre.

Les premières recommandations purement européennes sur la FA datent de 2010. Une mise à jour a été effectuée en 2012 ainsi qu'en 2015 lors de la publication par l'*European Heart Rhythm Association* (EHRA) d'un guide pratique pour l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Malgré le caractère récent de ces publications et l'absence de grandes nouveautés supportées par des études majeures, le groupe dirigé par Paulus Kirchhof et associant des chirurgiens cardiaques a proposé de nouvelles recommandations qui ont été communiquées et publiées au cours du congrès de l'*European Society of Cardiology* (ESC) à Rome en septembre 2016 [1].

En conséquence, le "*slide kit*" de 86 diapositives proposé par l'ESC sur ces recommandations ne propose que très peu de choses pour un "*Quoi de neuf ?*". Ces recommandations ont cependant un intérêt pédagogique, même si les éléments ne reposent pas toujours sur de l'*evidence-based medicine*. Le choix des actualités discutées ci-dessous constitue donc plus matière à réflexion que changement majeur dans nos pratiques.

1. Dépistage, accès aux soins, éducation et prévention dans la FA

La prévention des complications de la FA passe obligatoirement par son diagnostic. Il est donc très important de mieux dépister la FA. Cela est développé avec des niveaux de recommandation élevés. Ainsi, la prise du pouls et/ou l'enregistrement d'un ECG doivent être réalisés de manière "opportuniste" lors de la consultation des patients de plus de 65 ans (recommandation de classe I, niveau de preuve B). Ce dépistage peut être envisagé de manière systématique chez les

patients de plus de 75 ans ou ayant un risque élevé d'AVC (classe IIb, B).

Chez les patients porteurs de *pacemaker* ou de défibrillateur, le dépistage passe par l'interrogation des mémoires des prothèses à la recherche d'épisodes de fréquence atriale élevée (classe I, B).

Enfin, après un accident cérébral embolique, il faut rechercher une FA par un enregistrement holter d'au moins 72 heures (classe I, B) et, si cela ne permet pas de détecter de la FA, poursuivre cette recherche soit par des enregistreurs externes de longue durée, soit par un moniteur cardiaque implantable (classe IIa, B).

L'égalité de l'accès aux soins nous semble une évidence. Mais ce n'est sûrement pas par hasard que les recommandations ont souhaité insister sur l'importance de proposer les mêmes stratégies de diagnostic et de traitement chez les femmes que chez les hommes. Cette volonté est soulignée par une

recommandation de classe I, niveau A. Il faut également considérer que l'ablation de la FA est aussi efficace chez la femme que chez l'homme (classe IIa, B).

L'éducation thérapeutique et l'implication du patient dans la prise en charge de sa FA peuvent être considérées comme un vœu pieux. Mais cela est maintenant écrit, avec une recommandation de classe I, niveau C pour l'éducation thérapeutique, et de classe IIa, niveau B pour l'implication du patient dans sa prise en charge, son autogestion ainsi que ses changements de style de vie. Enfin, les décisions de prise en charge doivent être partagées afin d'être basées sur les meilleures connaissances disponibles et de tenir compte des besoins, des valeurs et des préférences du patient (classe IIa, C).

Les recommandations ont intégré les résultats de l'étude LEGACY, qui a montré qu'une perte de poids de plus de 10 % était associée à une diminution des récurrences de FA [2]. En analyse multivariée, une perte de poids ≥ 10 % est associée à une probabilité 6 fois plus importante de rester en rythme sinusal (IC 95 % : 3,4-10,3 ; $p < 0,001$) [2]. La perte de poids,

ainsi que la prise en charge des autres facteurs de risque, doit donc maintenant faire partie de la stratégie de diminution de la charge en FA et des symptômes (classe IIa, B).

2. Stratégie de contrôle du rythme

Le changement le plus notable dans l'algorithme décisionnel du contrôle du rythme est la nécessité de tenir compte des choix des patients (fig. 1). Le choix entre les antiarythmiques (AA) et l'abla-

tion par cathéter semble laissé au patient, mais le niveau de recommandation, en première intention, reste plus faible pour l'ablation (IIa, B) que pour les antiarythmiques (I, A) (fig. 1).

La récurrence après le traitement de première intention est malheureusement fréquente et l'algorithme proposé en cas d'échec du premier traitement est intéressant (fig. 2). Il faut, là encore, tenir compte des préférences du patient pour choisir un changement d'antiaryth-

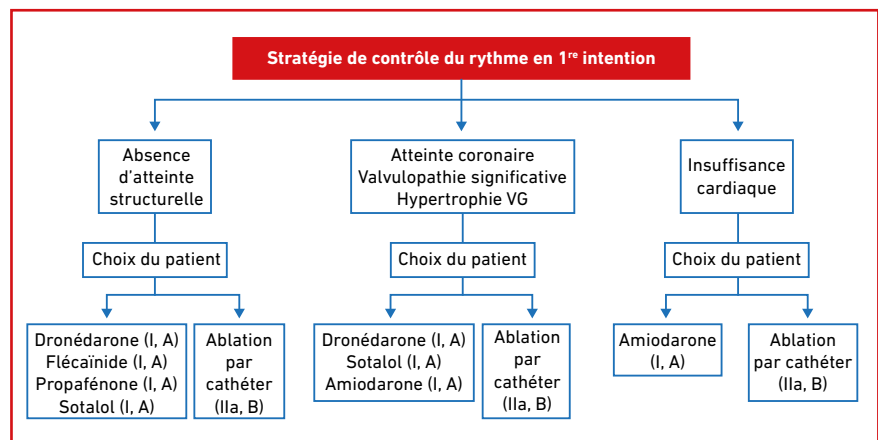


Fig. 1.

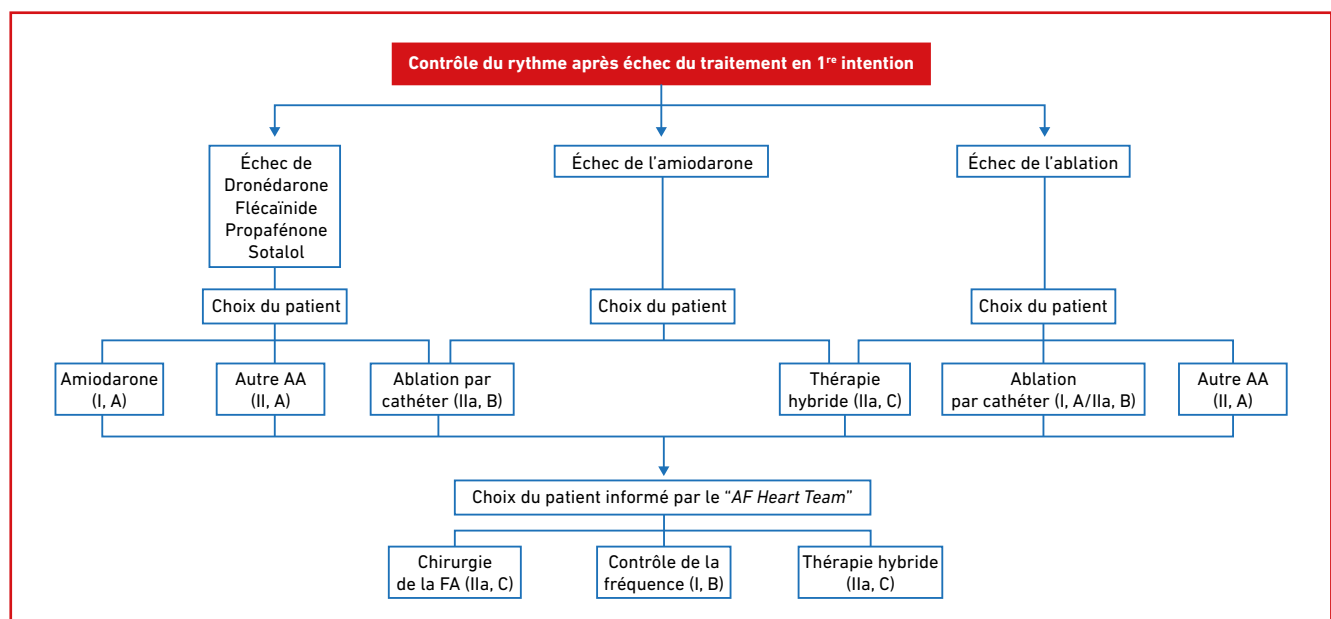


Fig. 2.

mique, faire ou refaire une ablation ou associer ablation et antiarythmique. Si le traitement de deuxième ligne échoue à son tour, le choix du patient doit être éclairé par une *AF Heart Team* afin de l'aider à choisir entre basculer vers une stratégie de contrôle de la fréquence (classe I, B) ou vers une approche hybride ou chirurgicale (classe IIa, C) (**fig. 2**). L'avenir dira si la mise en place de cette nouvelle "Team" est indispensable.

Le niveau de recommandation de l'ablation endocavitaire par cathéter de la FA est passé en classe I, A pour les patients symptomatiques, avec une FA paroxysmique récidivante sous antiarythmique et qui préfèrent la poursuite d'une stratégie de contrôle du rythme. Cette ablation doit avoir pour objectif l'isolation électrique des veines pulmonaires et être réalisée par un rythmologue entraîné et dans un centre ayant l'expérience de ce type de procédures. Il faut attendre les résultats de l'étude CABANA pour déterminer si l'ablation de la FA a un impact positif en termes de mortalité.

La présence de chirurgiens cardiaques dans la liste des auteurs explique probablement la nouvelle place de l'ablation chirurgicale de la FA dans ces nouvelles recommandations. Ainsi, lorsque le patient doit avoir une chirurgie cardiaque (pontage ou remplacement valvulaire), la *AF Heart Team* pourra lui proposer d'associer à l'intervention une ablation épicaudique chirurgicale de la FA (classe IIa, A).

3. Prévention du risque thromboembolique associé à la FA

La prévention du risque thromboembolique associé à la FA doit être basée à la fois sur l'estimation de ce risque et sur celle des complications hémorragiques sous traitement. Dans les recommandations précédentes, ce deuxième aspect était déterminé par le score de HAS-BLED, lequel a maintenant disparu des recommandations. Ce score n'était ni performant ni populaire et il est désor-

Facteurs de risque hémorragique modifiables	Facteurs de risque hémorragique non modifiables
HTA (surtout si systolique > 160 mmHg)	Âge (> 65 ans) (≥ 75 ans)
INR labile ou < 60 % en zone thérapeutique	Antécédent d'hémorragie
Médicaments favorisant les saignements (antiagrégants, AINS)	Antécédent d'AVC
Consommation excessive d'alcool (> 8 verres par semaine)	Insuffisance rénale dialysée ou transplantation rénale
	Cirrhose hépatique
Facteurs de risque hémorragique potentiellement modifiables	Néoplasie
Anémie	Facteurs génétiques
Insuffisance rénale	Biomarqueurs du risque hémorragique
Insuffisance hépatocellulaire	Troponine ultrasensible
Thrombopénie ou thrombopathie	GDF-15
	Créatininémie/clairance estimée

Tableau 1 : Facteurs de risque hémorragique.

mais remplacé par une évaluation des facteurs de risque hémorragique modifiables et non modifiables qui sont repris dans le **tableau 1**. Cette liste peut être utile. Il faut garder à l'esprit que cela n'est pas démontré pour l'hypertension artérielle (HTA) et que les données sur les biomarqueurs sont assez préliminaires.

Lorsque la FA est documentée, l'indication du traitement antithrombotique reste basée sur le score de CHA₂DS₂-VASc. La prise en compte du sexe avait introduit une certaine confusion dans les recommandations précédentes et cela est maintenant présenté différemment. Le traitement anticoagulant a une indication de classe I, A chez les hommes avec un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 et chez les femmes avec un CHA₂DS₂-VASc ≥ 3. Et c'est une indication de classe IIa, B chez les hommes avec un CHA₂DS₂-VASc = 1 et chez les femmes avec un CHA₂DS₂-VASc = 2. Donc, cela ne change pas (et il n'est pas sûr qu'on ait gagné en simplicité).

Les recommandations abordent également la question encore non résolue de la conduite à tenir devant l'enregistrement d'épisodes atriaux rapides (définis par une fréquence atriale > 180 bpm pendant plus de 5-6 minutes) par les *pacemakers* ou les défibrillateurs implantables.

Lorsque le risque thromboembolique est faible, il n'y a pas d'indication à débuter un traitement anticoagulant (classe I, B). En revanche, lorsque le risque thromboembolique justifierait une anticoagulation en cas de FA documentée, il faut alors s'acharner à retrouver de la FA (ECG répétés, Holter, enregistrements de longue durée, mémorisation des électromyogrammes atriaux). Si la FA est documentée par la suite, l'indication des anticoagulants sera la même que dans le cas général (classe I, A). En l'absence de documentation formelle de la FA, il faudra plutôt s'abstenir de prescrire un anticoagulant (I, B) même si cela aurait pu être envisagé chez des patients à

très haut risque embolique et qui le souhaiteraient.

Ce type de réponse n'est donc pas très clair, mais deux études sont actuellement en cours pour essayer de clarifier les choses. L'étude ARTESIA (3 719 patients avec $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ et au moins 1 épisode enregistré) randomisera les patients pour recevoir soit de l'apixaban à dose habituelle, soit 80-100 mg d'aspirine par jour. Par ailleurs, l'étude NOAH (patients de plus de 65 ans + 1 autre facteur de risque et au moins 1 épisode enregistré) randomisera les patients pour recevoir soit de l'edoxaban à dose habituelle, soit le traitement habituel (c'est-à-dire rien ou un antiagrégant plaquettaire). Nous aurons donc une réponse validée à la question posée.

Lorsque l'indication à un traitement antithrombotique a été retenue, le choix du type de traitement a fait l'objet de changements notables. Avant ces dernières recommandations, seuls les antivitamines K (AVK) pouvaient être utilisés en cas de FA dite "valvulaire". Cette notion a maintenant disparu. Les AODs (anticoagulants directs) sont contre-indiqués en cas de valve mécanique et de rétrécissement mitral modéré à sévère. Les autres valvulopathies ne sont donc plus des contre-indications aux AODs. Il n'y a pas eu de nouvelles études, mais ce changement est le résultat d'un consensus sur la proposition de John Camm.

Autre élément nouveau et important : lorsqu'il n'y a pas de contre-indication aux deux classes thérapeutiques, les AODs doivent être préférés aux AVK (recommandation de classe I, A). Cela est en accord avec les études pivots des AODs et leur méta-analyse. Cette recommandation est donc, en France, en contradiction avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Enfin, et cela est aussi un changement par rapport aux recommandations précédentes, les antiagrégants ne doivent plus être considérés comme une option thérapeutique chez les patients à faible

risque thromboembolique (classe III "délétère", A).

Enfin, la fermeture de l'auricule gauche fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique pour prévenir les complications thromboemboliques associées à la FA. Elle peut être envisagée en cas de contre-indication formelle aux anticoagulants oraux avec cependant un niveau de recommandation faible (classe IIb, C). La fermeture de l'auricule peut être envisagée chez les patients avec de la FA et ayant une chirurgie cardiaque avec thoracotomie ou sous thoracoscopie (IIb, B). Cependant, les anticoagulants devront être poursuivis après fermeture ou exclusion chirurgicale de l'auricule gauche (classe I, B).

4. Prévention et gestion des hémorragies sous anticoagulants

Les neurologues font partie des auteurs de ces recommandations et celles-ci incluent maintenant deux tableaux pour déterminer le moment de l'initiation ou de la reprise des anticoagulants après un AVC embolique ou une hémorragie intracrânienne. Ces tableaux sont intéressants, mais il est plus facile, et probablement plus judicieux, de demander son avis à un confrère neurologue.

En cas de risque important de saignement gastro-intestinal, il vaut mieux privilégier les AVK ou l'apixaban aux autres AODs (classe IIa, B).

Une conduite à tenir est également fournie en cas de saignement sous anticoagulant. En cas d'hémorragie sévère ou engageant le pronostic vital, il est maintenant possible d'utiliser les antidotes spécifiques aux AODs. L'antidote du dabigatran est d'ores et déjà disponible en France. Nous attendons encore celui des anti-Xa dont l'efficacité est également démontrée.

Il reste, pour finir, le problème des patients coronariens avec de la FA et qui nécessitent à la fois des anticoagulants et

des antiagrégants. Les algorithmes proposés dans le guide pratique de l'EHRA en 2015 étaient difficiles à utiliser. Les nouveaux ont été simplifiés mais restent encore compliqués. Il y a un algorithme pour les syndromes coronaires aigus et un autre pour les angioplasties électives. Dans les deux cas, l'attitude sera différente en fonction de l'estimation du risque hémorragique et du risque de thrombose. On peut retenir qu'il faudra une triple thérapie d'au minimum 1 mois (maximum 3 mois), puis une double thérapie d'au minimum 6 mois (maximum 1 an) pour ne conserver après 1 an qu'une monothérapie anticoagulante orale.

5. Conclusion

Il n'y a donc, dans ces nouvelles recommandations, que très peu de nouveautés concernant le traitement, à visée rythmique et anticoagulant. Cela est dû à l'absence d'essais contrôlés récents modifiant radicalement les pratiques.

En revanche, dans ces nouvelles recommandations figurent de nombreux tableaux et algorithmes guidant la prescription, souvent mieux présentés et explicités que dans la version précédente, notamment sur des sujets jusqu'alors peu ou pas abordés.

Pour répondre à la question "*Quoi de neuf, docteur?*", on peut paraphraser Jean d'Ormesson en concluant : "*Presque rien sur presque tout.*"

BIBLIOGRAPHIE

1. KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016;37:2893-2962.
2. PATHAK RK, MIDDELDORP ME, MEREDITH M *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.

Occlure ou ne pas occlure l'auricule gauche dans la FA ?

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

Le rationnel de l'occlusion de l'auricule gauche pour prévenir le risque thromboembolique associé à la FA est simple : il s'agit de la localisation la plus fréquente des thrombus. En cas de FA non valvulaire et non anticoagulée, l'échographie transœsophagienne retrouvait, dans des séries anciennes, un thrombus chez 5 à 20 % des patients avec une localisation dans l'auricule gauche dans 90 % des cas [1]. En revanche, en cas de FA sur rétrécissement mitral, une localisation hors de l'auricule (au niveau de la valve ou de l'anneau mitral) est beaucoup plus fréquente, pouvant atteindre plus de la moitié des cas. La fermeture de l'auricule gauche devrait donc permettre d'éviter la constitution de thrombus en son sein et plus de 90 % des thrombus sur FA non valvulaires.

1. Comment occlure l'auricule gauche ?

L'auricule gauche peut être ligaturé à thorax ouvert par le chirurgien. Le terme d'occlusion est utilisé pour les systèmes mis en place en intracardiaque. Deux dispositifs sont actuellement disponibles. Le premier

dispositif, proposé depuis 2008, est le système Watchman qui ressemble à un bouchon constitué d'une architecture monobloc avec une membrane perméable en polyester (**fig. 1** ; panel du haut : centre et droite). Le principe de l'Amplatzer (2009) est différent. Ce système est constitué d'un disque distal pour l'ancrage dans l'auricule et d'un autre disque proximal se fixant sur l'orifice de l'auricule gauche (versant atrial) (**fig. 1** ; panel du bas : centre et droite). Pour les deux dispositifs, la mise en place est effectuée par voie endovasculaire (ponction veineuse et abord de l'oreillette gauche par ponction transseptale) après avoir exclu la présence d'un thrombus dans l'auricule gauche.

2. Quelle validation clinique ?

Le type de données cliniques à notre disposition est différent selon le type de dispositif. Le Watchman a été évalué dans deux études randomisées *versus* warfarine, ainsi que dans des études non randomisées et des registres prospectifs. L'Amplatzer a, quant à lui, été évalué lors d'études non randomisées et de registres prospectifs.

Ces évaluations ont été réalisées dans des populations différentes en termes d'indication. Il faut souligner que, si nous avons des études randomisées comparant la fermeture de l'auricule au traitement anticoagulant oral par AVK, il n'y en a pas chez des patients non éligibles aux anticoagulants (c'est-à-dire qui ont une contre-indication).

>>> L'évaluation des occluders *versus* les AVK

Le programme d'évaluation du Watchman comporte de nombreuses études et registres ainsi qu'une méta-analyse mais il a évalué au final une population assez limitée en nombre (un peu plus de 2 400 patients dans la méta-analyse).

L'étude PROTECT-AF est la première étude randomisée publiée en 2009 [2]. Il s'agit d'une étude de non-infériorité, incluant 707 patients (dont 68 % avaient un score CHADS₂ ≤ 2) et comparant le Watchman à la warfarine. Les premiers résultats décrivaient le suivi à 18 mois [2] et le suivi à 4 ans a été publié en 2014 [3]. Le résultat global de cette étude est que le Watchman est plutôt satisfaisant. Le taux d'accident vasculaire cérébral est de 2,3 % dans le groupe Watchman et de 3,2 % dans le groupe AVK avec une significativité atteinte pour la non-infériorité mais pas pour la supériorité. Il y a également une tendance favorable pour le Watchman en termes de mortalité cardiovasculaire [2]. Ces résultats sont confirmés à 4 ans, avec une diminution de 40 % du critère primaire composite (2,3 % avec le Watchman *versus* 3,8 % avec la warfarine), une diminution de 60 % de la mortalité cardiovasculaire et une diminution des hémorragies intracrâniennes et invalidantes ou fatales dans le groupe Watchman [3].

Il faut souligner ici que ces résultats incluent les données initiales qui ont pu

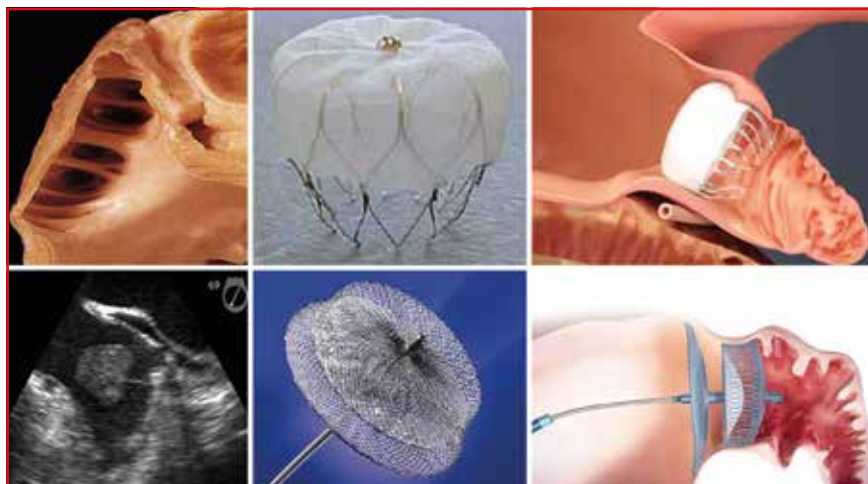


Fig. 1 : Les dispositifs d'occlusion de l'auricule gauche disponibles aujourd'hui : le système Watchman (**en haut**) et l'Amplatzer (**en bas**).

pâti du manque d'expérience initial des opérateurs. En effet, l'existence d'une courbe d'apprentissage a bien été mise en évidence, avec à la fois une augmentation des taux de succès d'implantation du système et de diminution des taux de complications des procédures [4]. Ainsi, entre la phase initiale et la phase terminale de l'étude, le taux de complications perprocédure est passé de 10 à 3,7 % (dont un taux de tamponnade passant de 6 à 2 % et d'AVC ischémiques perprocédure passant de 1 à 0 %). Une limite cependant de cette étude était la présence d'un traitement anticoagulant pendant 3 mois après l'implantation du Watchman.

La deuxième étude randomisée avec le Watchman est l'étude PREVAIL [5]. Les données de PROTECT-AF, de PREVAIL ainsi que les registres respectifs de ces deux études ont été analysés ensemble [6]. Cette méta-analyse montre qu'en comparaison à la warfarine, le Watchman est associé à une augmentation des AVC ischémiques (AVCI) ou embolies systémiques, à une diminution très importante des AVC hémorragiques et à un effet neutre sur la mortalité globale (fig. 2) [6]. Il y a moins hémorragies majeures en dehors de la procédure d'implantation avec le Watchman mais, si on inclut les hémorragies liées à la procédure, il n'y a pas de différence entre les deux groupes (fig. 2) [6].

En gardant à l'esprit toutes les limites majeures de l'exercice qui va suivre, il est tentant de faire le parallèle avec les résultats obtenus par les AODs tels que décrits dans la méta-analyse de Ruff [7]. Ces anticoagulants ont montré par rapport aux AVK une diminution des AVC ischémiques, des hémorragies intracrâniennes et de la mortalité globale [7]. Si l'on "intégrait" les deux méta-analyses, on serait tenté de penser que, en comparaison au Watchman, les AODs diminuent les AVC ischémiques sans majoration des AVC hémorragiques et avec un effet au moins similaire sur la mortalité. Autrement dit, si le Watchman semble supérieur à la warfarine, cela ne

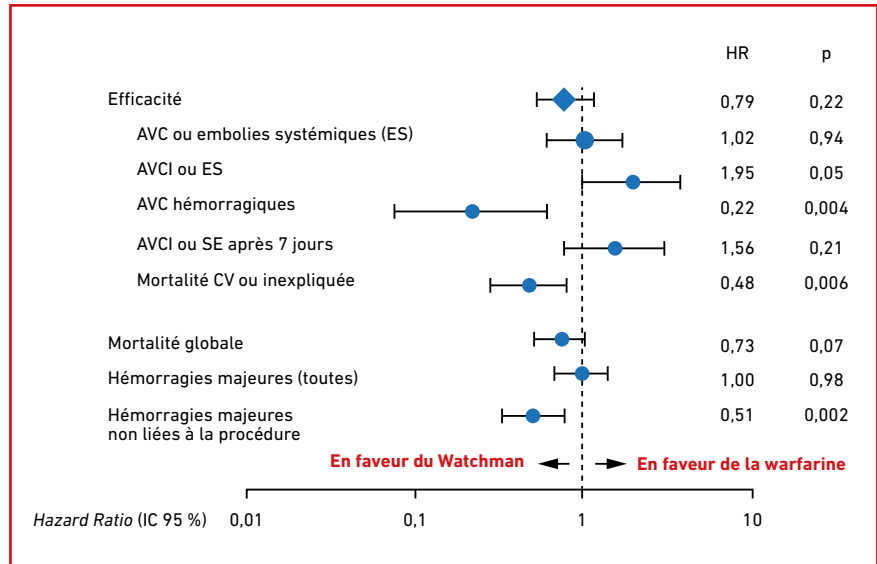


Fig. 2: Résultats de l'étude PREVAIL. D'après [6].

veut pas forcément dire que le Watchman est supérieur aux AODs. Mais il faudrait, pour en être certain, que cela soit étayé par une ou des études qui malheureusement n'existent pas.

>>> L'évaluation des occludeurs en cas de contre-indication aux AVK

La *Watchman ASA Plavix Feasibility Study* est une étude non randomisée qui a comparé le Watchman à une antiagrégation plaquettaire chez des patients ayant une contre-indication aux AVK [8]. Cette étude de faisabilité multicentrique a inclus 150 patients ayant un score moyen de CHADS₂ = 2,8 (CHA₂DS₂-VASc = 4,4) et suivis pendant un peu plus d'un an (14,4 mois en moyenne). Le taux d'AVC ischémique dans le groupe Watchman était de 1,7 % et a été mis en perspective avec des taux théoriques attendus de 7,3 % d'après le score de risque et de 5,1 % si le clopidogrel avait été poursuivi pendant toute la durée de l'étude [8]. Cette étude a permis d'ouvrir la porte à la proposition de fermer l'auricule chez les patients ayant une contre-indication aux AVK.

L'Amplatzer a également été évalué en cas de contre-indication aux AVK [9].

Il s'agit aussi d'une étude non randomisée et les taux d'événements ont été comparés avec des taux théoriques. Plus de 1 000 patients avec un score moyen de CHA₂DS₂-VASc = 4,4 et HAS-BLED = 3,1 ont été inclus et suivis en moyenne pendant 13 mois. Le taux annuel d'AVC ischémique ou d'embolie systémique était de 2,3 % et le taux annuel d'hémorragie majeure de 2,1 % [9]. En comparaison aux risques théoriques, cela correspond à une diminution de près de 60 % du risque embolique et du risque hémorragique. Il faut souligner que seuls 6 % des patients n'avaient aucun antithrombotique à la fin du suivi et la durée de double anti-agrégation plaquettaire a été de 3,8 mois.

Dans le registre prospectif multicentrique avec l'Amplatzer, la mortalité perprocédure à l'implantation était de 0,76 % et il y a eu 1,2 % de tamponnade, 1,2 % d'hémorragies majeures, 0,86 % d'AVC et un taux global de complications de 4,97 %. Il y avait également 4,4 % de thrombus sur la prothèse [9].

Tous les registres vont donc dans le même sens. Le dernier en date est le registre prospectif AMULET dans lequel plus de 1 000 patients ont été

inclus (TCT 2016) et dont les résultats sont en attente. Ce que l'on sait de ce registre, c'est que 72,5 % des patients avaient un antécédent d'hémorragie majeure, 65 % un $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ et 58 % un $\text{HAS-BLED} \geq 3$. 85 % des patients avaient une contre-indication aux anticoagulants oraux, 9 % avaient présenté un accident vasculaire cérébral ischémique sous anticoagulants et, dans 5 % des cas, l'occlusion était réalisée en raison du choix du patient. Cependant, 18 % des patients étaient sous anticoagulants. Le taux de succès d'implantation a été de 98,8 % avec 2,7 % de complications, dont 0,3 % de mortalité. En ce qui concerne les traitements antithrombotiques, une double antiagrégation plaquettaire était prescrite chez 45 % des patients, une monothérapie antiagrégante chez 30 % et 6,5 % des patients n'avaient aucun traitement antithrombotique. La triple thérapie antithrombotique était prescrite chez 2,4 % des patients qui avaient eu un accident vasculaire cérébral ischémique sous anticoagulants. Il sera intéressant de voir les résultats de ce registre.

3. Quelles modalités techniques ?

Les modalités techniques de l'implantation des *occluders* de l'auricule sont standardisées et décrites dans un article de consensus [10].

>>> Avant la procédure

Il faut réaliser un scanner et éventuellement une échographie transœsophagienne (ETO) pour, d'une part, mesurer l'auricule et choisir la prothèse à implanter et, d'autre part, vérifier l'absence de thrombus. La présence d'un thrombus contre-indique en effet la procédure.

>>> La procédure

Elle est réalisée sous anesthésie générale avec un guidage ETO et radioscopique, à proximité d'un service de chirurgie cardiaque. La ponction transseptale pour l'abord de l'oreillette

gauche doit être plus basse et postérieure que pour l'ablation par cathéter dans l'oreillette gauche. Le temps gauche de la procédure est réalisé sous forte anticoagulation par héparine (avec un objectif d'ACT > 250 secondes pendant la procédure).

L'ETO et l'angiographie de l'auricule gauche permettent d'en mesurer les dimensions qui vont guider le choix de la taille du dispositif qui sera finalement déployé.

>>> Après la procédure

Le suivi comportera une échographie transthoracique avant la sortie de l'hôpital, puis une ETO à 45 jours afin de vérifier l'absence de flux dans l'auricule gauche et de thrombus sur la prothèse [10].

La dernière question est celle du protocole d'anticoagulation ou antiagrégation plaquettaire :

- en l'absence de contre-indication aux anticoagulants, les AVK sont prescrits pendant 45 jours avec un INR (*International normalized ratio*) cible compris entre 2 et 3 ;
- en cas de contre-indication aux anticoagulants, les choses sont plus discutées.

Le schéma le plus souvent pratiqué est représenté par une double antiagrégation plaquettaire pendant 45 jours, puis de l'aspirine seule pendant 6 mois [10]. La conduite à tenir par la suite n'est pas consensuelle. Il faut noter cependant qu'en pratique c'est souvent l'aspirine seule qui est prescrite pendant 3 mois et que, quelquefois, aucun antithrombotique n'est prescrit...

4. Quelles indications ?

En France, l'arrêté du 16/06/2016 autorise le remboursement du Watchman [11].

Pour la HAS, l'*occluder* est indiqué en cas de FA non valvulaire avec un score de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ en cas de

contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux [12]. L'occlusion de l'auricule ne doit pas être envisagée comme une alternative aux anticoagulants oraux ni proposée aux patients qui les refusent. La sélection des patients doit être réalisée par une *Heart Team* (cardiologue ou médecin qui adresse le patient, opérateur, spécialistes de chaque comorbidité contre-indiquant les anticoagulants oraux, anesthésiste ± neurologue, gériatre, interniste). L'implantation doit impliquer au moins 6 professionnels (2 opérateurs, 1 échocardiographiste, 1 anesthésiste, 2 infirmières) et être réalisée sur un plateau technique de cardiologie interventionnelle sur un site de chirurgie cardiaque [12]. Les modalités pré-, per- et post-procédure sont également définies.

Les recommandations ESC 2016 sur la fibrillation atriale donnent une recommandation de niveau faible (classe IIb, niveau de preuve B) chez les patients ayant une contre-indication claire aux anticoagulants oraux [13]. Ces recommandations soulignent cependant que cette indication n'a pas fait l'objet d'études randomisées, mais aussi que les *occluders* n'ont pas été comparés aux AODs ni à l'exclusion chirurgicale de l'auricule gauche [13]. Les recommandations de l'ESC concluent que ces études devront être réalisées.

Il reste, en effet, un certain nombre de questions non résolues. Il faudra définir les populations cibles, les véritables contre-indications aux AVK et aux AODs au long cours. Il faudra aussi préciser le protocole antithrombotique post-implantation (anticoagulant, aspirine + clopidogrel, aspirine seule ?) ainsi que sa durée (1, 3, 6 mois, à vie ?). Des incertitudes demeurent également sur la gestion des fuites résiduelles "significatives" et des accidents emboliques, et sur le choix de la prothèse. Enfin, la plus importante est celle de l'impact des thrombus situés en dehors de l'auricule gauche.

5. Conclusion

La fermeture percutanée de l'auricule gauche a accumulé des données cliniques encourageantes mais les preuves sont encore fragiles. Il y a probablement de bonnes indications qui doivent être validées en consultation multidisciplinaire incluant le neurologue et/ou le gastroentérologue pour valider ou non la contre-indication aux anticoagulants. Ainsi, à Rennes, sur les 20 derniers dossiers discutés, seuls 8 patients ont été implantés.

Il paraît indispensable de valider la stratégie antithrombotique post-implantation d'une part et, d'autre part, de valider le bénéfice de l'occlusion par rapport aux AODs et de suivre rigoureusement ces patients au mieux dans le cadre d'un registre prospectif.

Même si la HAS a donné son feu vert, il faut retenir que les recommandations restent encore sur la défensive.

BIBLIOGRAPHIE

1. BLACKSHEAR JL, ODELL JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 1996;61:755-759.
2. HOLMES DR, REDDY VY, TURI ZG *et al.*; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009;374: 534-542.
3. REDDY VY, SIEVERT H, HALPERIN J *et al.*; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;312:1988-1998.
4. REDDY VY, HOLMES D, DOSHI SK *et al.* Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011;123:417-424.
5. HOLMES DR, KAR S, PRICE MJ *et al.* Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:1-12.
6. HOLMES DR, DOSHI SK, KAR S *et al.* Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2614-2623.
7. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014;383:955-962.
8. REDDY VY, MÖBIUS-WINKLER S, MILLER MA *et al.* Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:2551-2556.
9. TZIKAS A, SHAKIR S, GAFOOR S *et al.* Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 2016;11:1170-1179.
10. MEIER B, BLAAUW Y, KHATTAB AA *et al.* EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*, 2014;16:1397-1416.
11. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=610CDC-CBACA82FA6BE01C8A70061DD9B.tpdila20v_2?cidTexte=JORFTEXT000032729539&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000032728682
12. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4243_WATCHMAN_03_juin_2014_\(4243\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4243_WATCHMAN_03_juin_2014_(4243)_avis.pdf)
13. KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016;37:2893-2962.

Les arythmies du prolapsus valvulaire mitral en pratique

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

La relation prolapsus valvulaire mitral (PVM) et arythmies est discutée depuis de nombreuses années et a fait récemment l'objet d'un regain d'intérêt.

Après un rappel de l'anatomie de la valve mitrale et de la définition du PVM, nous allons ici faire le point sur la problématique de la mort subite dans le PVM. Nous verrons ensuite ce qui caractérise les PVM à risque rythmique, le substrat qui leur est associé ainsi que les éléments thérapeutiques de leur prise en charge.

1. Anatomie de la valve mitrale, définition, physiopathologie et types de prolapsus

Sur le plan anatomique, la valve mitrale est composée de deux feuillets (antérieur et postérieur) dont la segmentation a été définie par Carpentier. Ces feuillets sont arrimés par des cordages eux-mêmes insérés sur les piliers mitraux [1]. Sur le plan histologique, la surface de la valve est recouverte de cellules endothéliales et, entre les versants atrial et ventriculaire, on décrit successivement l'*atrialis*,

la *spongiosa* et la *fibrosa* [2]. Les cellules interstitielles internes sont importantes car elles sont responsables de l'équilibre étroit entre dégradation et synthèse des protéines de la matrice intercellulaire, et permettent ainsi la robustesse et le fonctionnement des feuillets mitraux [2].

Le PVM est défini par un recul systolique d'un ou des deux feuillets mitraux vers l'oreillette gauche (≥ 2 mm) dépassant une ligne qui relie les insertions de la valve à l'anneau sur une vue grand axe en échographie [1-3]. Compte tenu de la

géométrie complexe de la valve, il peut y avoir des pièges échocardiographiques et il est important de regarder à la fois en grand axe et en 4 cavités. Le prolapsus le plus fréquent est en P2. L'échographie tridimensionnelle permet de bien analyser (incidence quasiment peropératoire) et caractériser le prolapsus.

Sur le plan physiopathologique, la transformation des cellules interstitielles en myofibroblastes va entraîner une accélération de la production matricielle et de son *turn-over* avec sécrétion de métalloprotéinases qui vont fragmenter collagène et élastine et libérer du TGFβ lequel, à son tour, va amplifier la prolifération cellulaire, la différenciation en myofibroblastes et ainsi accélérer la destruction des feuillets [1]. L'architecture des feuillets est alors anormale avec une diminution du collagène dans la *fibrosa*, une augmentation de la *spongiosa* (en épaisseur et en nombre de cellules) et une désorganisation de l'élastine dans l'*atrialis*. L'ensemble aboutit à une valve épaissie myxoïde [1].

Cette anomalie valvulaire est commune (2-3 % dans la population générale). Elle est généralement associée à un bon pronostic, mais des complications sont possibles (insuffisance mitrale, FA, insuffisance cardiaque, AVC...). Des études menées dans les années 80-90 ont rapporté une incidence de PVM très variable (0 à 24 % !) retrouvée comme seule anomalie cardiaque chez des jeunes, sans cardiopathie avérée, ayant fait une mort subite récupérée. Cependant, l'absence de critères diagnostiques anatomiques et d'imagerie bien définis explique la difficulté de l'évaluation de la prévalence du PVM.

On décrit plusieurs formes cliniques de PVM :

- le PVM **primaire ou non syndromique** par déficience fibroélastique et Barlow (pathologie souvent familiale, à transmission le plus souvent autosomique dominante, avec mutations dans le gène de la filamine A dans un faible nombre

de cas familiaux). Il existe un continuum entre la dégénérescence fibroélastique et la maladie de Barlow [4] ;

- le PVM **secondaire ou syndromique** en présence de pathologies tissulaires : syndrome de Marfan, syndrome de Loeys-Dietz, d'Ehlers-Danlos, ostéogénèse imparfaite, pseudoxanthome élastique et syndrome d'anévrisme ostéoarthrite ;

- le PVM présent dans la cardiomyopathie hypertrophique et pouvant contribuer au mécanisme de l'obstruction.

2. Problématique de la mort subite dans le PVM

L'association mort subite et PVM est un sujet controversé depuis le début. Le PVM est généralement considéré comme une pathologie bénigne. Cependant, son association avec la mort subite a été décrite par Barlow, qui écrivait en 1968 que *“le pronostic de ce syndrome est incertain et une mort subite peut survenir”*. De nombreux cas cliniques ou de petites séries de mort subite chez des patients porteurs de PVM ont été publiés [5] mais aussi deux séries plus importantes avec un suivi supérieur à 6 ans [6, 7]. Dans la série de Nishimura, 6 patients parmi les 237 patients asymptomatiques ont présenté une mort subite (2,5 %) [6] et, dans une autre série de 300 patients, il y a eu 3 morts subites (1 %) [7]. Cette dernière série était cependant caractérisée par une forte proportion de patients ayant des tachycardies ventriculaires non soutenues (47,5 %) [7].

Quand on regarde les causes de mort subite chez les athlètes jeunes, le PVM est la seule retrouvée dans 3 % des cas [8].

La cohorte de PVM asymptomatiques du Comté d'Olmsted (Minnesota) (n = 833) publiée par Avierinos a permis de définir des facteurs de risque majeurs (fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50 % et insuffisance mitrale modérée ou sévère) et mineurs (fuite mitrale minime, fibrillation atriale, feuillet en fléau, âge ≥ 50 ans,

oreillette gauche ≥ 40 mm) de mort subite [9]. Les sujets avec au maximum 1 facteur de risque mineur constituent 50 % de la cohorte et ont une espérance de vie normale avec une mortalité cardiovasculaire de seulement 0,5 % par an. Les patients avec 2 ou plus facteurs de risque mineurs avaient une mortalité globale similaire à celle attendue, mais une mortalité cardiovasculaire (6,2 % par an) majorée par rapport à la population générale. Enfin, 18 % de patients ayant 1 facteur de risque majeur étaient caractérisés par une mortalité globale plus importante à 10 ans (45 %) que celle attendue et un taux élevé d'événements liés au PVM (15 % par an) [9].

Les caractéristiques des patients ayant un PVM et morts subitement ont pu être décrites à partir des 729 patients de la cohorte des morts subites de l'Oregon [10]. Un PVM était documenté avant la mort subite chez 17 patients (2,3 %). Au moment de la mort subite, les sujets avec PVM étaient plus jeunes et avaient moins de comorbidités. Une fuite mitrale était présente chez 14 des 17 patients avec PVM (82,3 %) et était modérée ou sévère chez 10/17 (58,8 %) [10].

3. Le syndrome du prolapsus mitral bivalvulaire malin

C'est encore l'équipe de la Mayo Clinic qui a introduit ce concept [11]. Dans leur série de 1 200 arrêts cardiaques, un arrêt cardiaque a été considéré comme idiopathique chez 24 patients (2 %) (16 femmes, âge médian de 33 ans). 10 de ces 24 patients avaient un prolapsus bivalvulaire mitral. Il s'agissait de femmes (dans 90 % des cas) qui avaient très souvent des ondes T biphasiques ou négatives dans les dérivations inférieures (7/9) ainsi qu'une extrasystolie ventriculaire fréquente et complexe provenant de l'infundibulum pulmonaire, des muscles papillaires et fasciculaires ou des tachycardies ventriculaires (7/9) [11].

Une étude italienne encore plus récente a évalué 43 patients morts subitement avec

un PVM comme seule anomalie détectée [12]. Le PVM représenterait 7 % des morts subites de leur cohorte et même 13 % des morts subites chez les femmes dans cette série. Ces patients sont caractérisés par une négativation des ondes T dans les dérivations inférieures (83 %), des ESV (extrasystoles ventriculaires) polymorphes à type de retard gauche (67 %) et droit (100 %) [12]. De plus, l'autopsie mettait en évidence des modifications histologiques avec de la fibrose au niveau de la paroi inférobasale et du muscle papillaire. Dans les cas où l'IRM a pu être réalisée, elle montrait un rehaussement tardif au gadolinium dans des zones topographiquement compatibles avec l'origine des ESV [12].

Avec ces données, il semble possible de dresser le tableau typique du PVM à risque de mort subite. Il s'agit d'une femme jeune avec un prolapsus mitral bivalvulaire, un ECG montrant des ondes T négatives dans les dérivations inférieures et des ESV à type de retard droit ou polymorphes. Il y a également un substrat myocardique avec une fibrose du muscle papillaire ou de la

paroi inféro-basale du VG en IRM ou en histologie qui est topographiquement cohérente avec la morphologie des ESV/TV (*fig. 1*).

L'IRM à la recherche d'un rehaussement tardif semble donc indispensable lorsqu'il y a des anomalies de la repolarisation ECG dans les dérivations inféro-latérales, des arythmies ventriculaires sévères (au moins des triplets) à type de retard droit ou polymorphes au Holter, et une notion de lipothymie, syncope ou mort subite récupérée. Mais il faut garder à l'esprit le risque important de faux positifs et cette stratégie pose aussi la question de la rentabilité en termes de coûts de santé.

4. Substrat des arythmies du PVM et implications thérapeutiques

La relation entre fibrose myocardique et substrat arythmogène est bien connue dans d'autres pathologies cardiaques et déjà décrite dans le PVM. Dans une série de 16 patients avec PVM, 10/16 (63 %) avaient en IRM de la fibrose du muscle papillaire alors que

cela n'était pas retrouvé chez 10 sujets contrôles. Et tous les sujets avec de la fibrose avaient des arythmies ventriculaires [13]. Dans un *case report* de PVM avec des TV polymorphes induites par l'effort publié par Arthur Wilde, la stimulation du muscle papillaire montrait un ralentissement de la propagation et des électrogrammes fragmentés comme cela est observé dans le muscle papillaire siège d'un infarctus du myocarde [14]. Ces éléments suggèrent fortement un mécanisme de réentrée basé sur une conduction ralentie en zigzag comme cela a été bien démontré dans le post-infarctus [15].

La cartographie des ESV a également permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes des arythmies du PVM. Le muscle papillaire est recouvert de fibres de Purkinje. Les ablations efficaces ont permis de montrer que les ESV du PVM bivalvulaire, qui déclenchent les fibrillations ventriculaires, sont d'origine fasciculaire, précédées par un potentiel de Purkinje soulignant le rôle central du tissu de Purkinje [16]. L'ablation des ESV les plus fréquentes

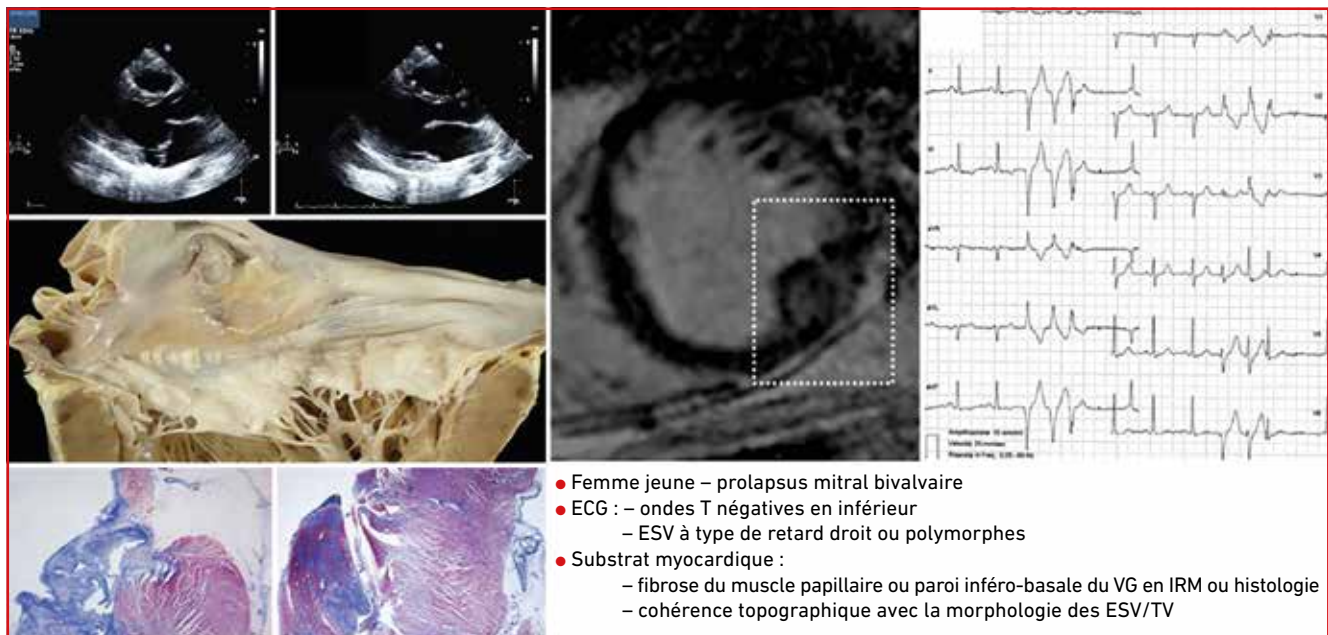


Fig. 1 : Caractéristiques du PVM à risque de mort subite.

permet une amélioration fonctionnelle et une diminution du nombre de chocs appropriés [16]. Cependant, l'ablation dans ces zones est difficile et caractérisée par des taux élevés de récurrence [17]. Certaines équipes proposent d'utiliser la cryothérapie afin de fixer la sonde au cours de l'ablation et d'utiliser l'échographie intracardiaque pour améliorer le positionnement du cathéter d'ablation [18].

En revanche, le mécanisme des arythmies ventriculaires chez les patients avec un prolapsus minime ou sans fuite mitrale reste plus spéculatif. On a pu évoquer le rôle de la traction sur les muscles papillaires, la stimulation mécanique de l'endocarde par les cordages allongés qui induiraient une post-dépolarisation, un automatisme anormal des fibres musculaires des feuillets mitraux ou encore des lésions de friction endocardiques [12].

Enfin, on peut également évoquer la coexistence d'atteintes extravalvulaires telles qu'un dysfonctionnement du système nerveux autonome, une dysplasie fibro-musculaire des coronaires ou encore des cardiomyopathies occultes [12].

5. Conclusion

Il faut se rappeler la triade prolapsus mitral bivalvulaire, inversion des ondes T dans le territoire inférieur et arythmies ventriculaires complexes. Elle est associée à un fort risque de récurrence en cas d'antécédent de fibrillation ventriculaire.

Le rôle de l'exploration électrophysiologique dans l'évaluation pronostique et celui de l'ablation par cathéter dans le traitement des arythmies ventriculaires de ces patients nécessitent des travaux supplémentaires.

La question la plus difficile est celle de la conduite à tenir devant une femme jeune chez laquelle on découvre de manière fortuite un PVM bivalvulaire. Il y a donc

un grand besoin d'études prospectives pour analyser les facteurs de mauvais pronostic chez les patients porteurs de la "triade".

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVINE RA, HAGEGE AA, JUDGE DP *et al.*; Leducq Mitral Transatlantic Network. Mitral valve disease--morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12:689-710.
2. DELLING FN, VASAN RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*, 2014;129:2158-2170.
3. FREED LA, LEVY D, LEVINE RA *et al.* Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 1999;341:1-7.
4. ADAMS DH, ROSENHEK R, FALK V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*, 2010;31:1958-1966.
5. KLEID JJ. Sudden death and the floppy mitral valve syndrome. *Angiology*, 1976;27:734-737.
6. NISHIMURA RA, MCGOON MD, SHUB C *et al.* Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med*, 1985;313:1305-1309.
7. DÜREN DR, BECKER AE, DUNNING AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 1988;11:42-47.
8. 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.
9. AVIERINOS JF, GERSH BJ, MELTON LJ *et al.* Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, 2002;106:1355-1361.
10. NARAYANAN K, UY-EVANADO A, TEODORESCU C *et al.* Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm*, 2016;13:498-503.
11. SRIRAM CS, SYED FF, FERGUSON ME *et al.* Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:222-230.
12. BASSO C, PERAZZOLO MARRA M, RIZZO S *et al.* Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*, 2015;132:556-566.
13. HAN Y, PETERS DC, SALTON CJ *et al.* Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008;1:294-303.
14. WILDE AA, DÜREN DR, HAUER RN *et al.* Mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias: observations in a patient with a 20-year history. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997;8:307-316.
15. DE BAKKER JM, VAN CAPELLE FJ, JANSE MJ *et al.* Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*, 1988;77:589-606.
16. SYED FF, ACKERMAN MJ, MCLEOD CJ *et al.* Sites of Successful Ventricular Fibrillation Ablation in Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016;9. pii: e004005.
17. YAMADA T, DOPPALAPUDI H, MCELDERRY HT *et al.* Electrocardiographic and electrophysiological characteristics in idiopathic ventricular arrhythmias originating from the papillary muscles in the left ventricle: relevance for catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3:324-331.
18. RIVERA S, RICAPITO MDE L, TOMAS L *et al.* Results of Cryoenergy and Radiofrequency-Based Catheter Ablation for Treating Ventricular Arrhythmias Arising From the Papillary Muscles of the Left Ventricle, Guided by Intracardiac Echocardiography and Image Integration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016;9:e003874.

Les indications d'implantations prophylactiques du défibrillateur : faut-il les revisiter ?

D'après la communication du Pr Étienne Aliot, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux, Université Henri-Poincaré, Nancy.

La pathologie coronaire avec la cardiopathie ischémique et la phase aigüe de l'infarctus du myocarde représentent 76 % des étiologies des morts subites [1]. Les causes de mort subite sur cœur sain sont, quant à elles, beaucoup plus rares (5 à 10 %), elles font l'objet de prises en charge spécifiques et ne seront pas discutées dans cette revue qui sera centrée sur la prévention de la mort subite chez les patients ayant une cardiomyopathie ischémique ou non ischémique. Après un bref rappel des indications actuelles d'implantations prophylactiques du défibrillateur automatique implantable (DAI), nous discuterons des défauts de ces recommandations puis des pistes d'amélioration de la stratification du risque de mort subite.

1. Les indications actuelles

Les indications d'implantation du défibrillateur sont basées sur les différentes études pivots publiées dans les années 1990-2000 qui ont montré la diminution de la mortalité globale dans les groupes défibrillateurs des différentes populations étudiées. Ces études sont rappelées dans la **figure 1** [2].

Les recommandations de 2006 peuvent être résumées de la façon suivante pour les patients ayant un traitement médical optimal et une espérance de vie supérieure à 1 an [3] :

- dans la cardiopathie ischémique (au-delà des 40 premiers jours après un infarctus du myocarde), l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en dessous de 30-40 % constitue une indication de DAI (recommandation de classe I, A) ;
- en cas de cardiopathie non ischémique, une FEVG en dessous de 30-35 % avec

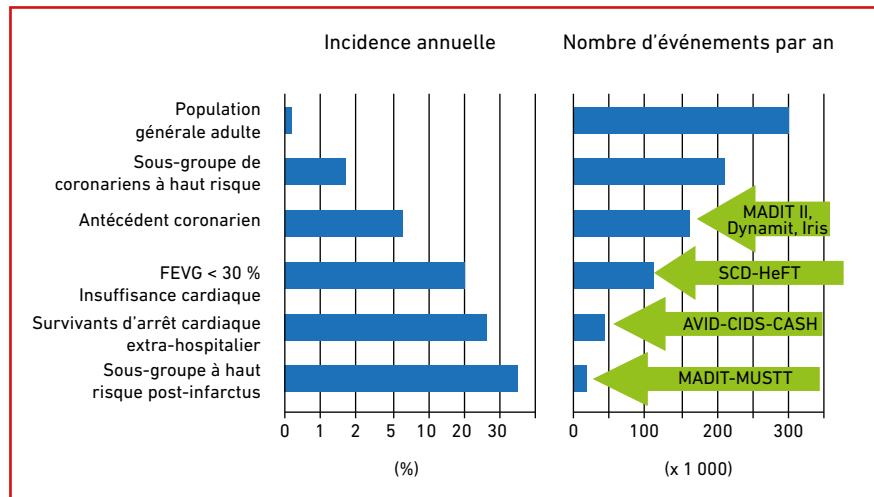


Fig. 1 : Mort subite : incidence et nombre d'événements. D'après [3].

un stade NYHA 2 ou 3 constitue également une indication de DAI (recommandation de classe I, B).

La mise à jour de ces recommandations par l'ESC en 2015 [4] n'a pas introduit de changement significatif à cette attitude qui est essentiellement basée sur les études MADIT II et SCD-HeFT [5, 6].

2. Limites des recommandations actuelles

Même si elles ne sont pas remises en cause, les recommandations actuelles sont entachées de limites importantes qui les rendent peu satisfaisantes.

En premier lieu, le risque de mort subite n'est pas homogène dans une pathologie donnée. Ce risque va dépendre notamment du risque des autres causes de décès [7]. Par exemple, les sujets âgés peuvent avoir d'autres causes de décès à court ou moyen terme et la prise en charge du risque de mort subite aura alors peu d'impact sur la mortalité glo-

bale. Ou encore, lorsque la cardiopathie est très évoluée et la fonction systolique très altérée, le DAI n'empêchera pas le décès par insuffisance cardiaque par déchéance myocardique. Dans de telles situations, le bénéfice clinique sera faible et la balance coût/efficacité possiblement défavorable.

Depuis sa publication initiale, un certain nombre de limites de l'étude MADIT II [5] ont été discutées. Ainsi, seuls 25 à 30 % des patients implantés pour cette indication reçoivent finalement une thérapie appropriée par le DAI. En revanche, plus de 5 % des patients subissent des chocs inappropriés, des problèmes liés au matériel surviennent chez 16,4 pour 100 patients-années [8] avec environ 20 % de problèmes de sonde nécessitant une réintervention à 10 ans [9] et même une diminution de la qualité de vie [10]. Il y a donc clairement trop de patients implantés avec des effets secondaires importants. Il faut souligner cependant que, dans le registre danois sur les cardiopathies ischémiques implantées, les

taux de chocs appropriés et inappropriés sont plus bas que dans les études contrôlées antérieures [11].

La dernière limite que nous allons discuter est certainement la plus perturbante. Dans la région de Maastricht, il y a eu 515 arrêts cardiaques entre 1991 et 1994. Plus de la moitié (53 %) sont survenus chez des patients ayant une atteinte cardiaque connue qui était, dans près de 2/3 des cas, un antécédent d'infarctus du myocarde [12]. Parmi ces derniers, moins de la moitié (43,5 %) avaient une FEVG < 30 % [12]. Cela souligne que la majorité des patients qui présentent un arrêt cardiaque sur cicatrice d'infarctus du myocarde ne sont pas éligibles à un DAI dans les recommandations. Il s'agit là du paradoxe de Myerburg [2] vérifié depuis et qui dit que :

- les patients à haut risque ne représentent qu'une faible proportion du total des morts subites ;
- la grande majorité des morts subites surviennent chez des patients ayant une fraction d'éjection préservée (**fig. 1**) [13].

Baser la stratification du risque de mort subite uniquement sur la FEVG est donc une stratégie intrinsèquement erronée. C'est un paramètre dont la mesure est peu reproductible et dont la sensibilité, les spécificités et les valeurs prédictives sont faibles.

Il paraît donc indispensable de sortir de cette stratification basée sur ce paramètre insuffisant afin, d'une part, de mieux identifier les patients ayant une FEVG basse mais qui n'auront pas besoin d'un DAI et, d'autre part, d'identifier les patients à haut risque de mort subite malgré une FEVG préservée.

3. Comment améliorer la stratification du risque rythmique des cardiomyopathies ?

Les approches de stratification ont été initialement basées sur notre compréhension de la physiopathologie de la mort subite, et en particulier sur le triangle décrit par Philippe Coumel

avec les interactions entre un substrat, une gâchette et le système nerveux autonome. Tous les paramètres caractérisant cette triade ont été évalués avec un objectif de stratification sans qu'aucun ne se soit vraiment imposé pour la stratification du risque de mort subite.

Les besoins actuels en termes de stratification peuvent être déclinés en trois objectifs :

- objectif 1 : identifier les patients avec une FEVG préservée à risque de mort subite (c'est-à-dire augmenter la sensibilité des modèles prédictifs) ;
- objectif 2 : améliorer la prédiction chez les patients avec une FEVG altérée (c'est-à-dire augmenter la spécificité des modèles prédictifs) ;
- objectif 3 : différencier le risque de mort subite des autres causes (compétitives) de mortalité.

Chez les patients avec une FEVG préservée, les paramètres de variabilité sinu-sale semblent de bons candidats. On peut citer en particulier la turbulence du rythme cardiaque après une extrasystole ventriculaire (HRT) et la capacité à ralentir le rythme cardiaque après une accélération (DCC). Ces paramètres évaluent surtout la performance du système nerveux parasympathique. Dans une étude incluant plus de 2 000 patients suivis près de 5 ans après un infarctus du myocarde et ayant une FEVG préservée, le taux de mort subite était inférieur à 4 % lorsque l'HRT était normale mais de près de 9 % en cas d'HRT altérée avec, chez ces derniers, des courbes de survie proches de celles obtenues chez les patients porteurs d'une FEVG < 35 % [14]. Dans l'étude ISAR, l'altération de HRT et de DCC chez les patients avec FEVG préservée avait la même valeur prédictive qu'une FEVG < 30 %. Ces évaluations du système nerveux parasympathique semblent donc une piste prometteuse pour augmenter la sensibilité de prédiction du risque de mort subite.

De très nombreux paramètres ont été évalués chez les patients ayant une FEVG

altérée. Des travaux récents suggèrent que la variation du rythme sinusal lors de l'expiration (un autre paramètre du système nerveux autonome) pourrait améliorer la stratification. Lorsque ce paramètre est normal, le risque de mort subite est faible même chez les patients avec une FEVG altérée. En revanche, lorsqu'il est diminué, le risque de mort subite est très fortement majoré chez les patients ayant une FEVG altérée [15]. Encore une fois, il s'agit là d'une piste qui devra être validée par des études prospectives.

Pour différencier le risque de mort subite des autres causes de décès, on peut bien entendu mieux évaluer les autres comorbidités et tenir compte, par exemple, de l'âge, de la fonction rénale... L'évaluation de la fréquence respiratoire nocturne pourrait être intéressante pour différencier les causes de décès [16]. Il faudra sûrement évaluer plus avant ce paramètre potentiel.

Au-delà de ces exemples qui constituent des pistes intéressantes, de très nombreux nouveaux paramètres sont en cours d'évaluation. On peut citer des paramètres dérivés de l'IRM, des paramètres ECG non invasifs tels que l'analyse de l'onde T ou le gradient QRS-T, des caractérisations du remodelage de la matrice extracellulaire, la biologie moléculaire pour évaluer les composantes génétiques, ou encore la stimulation ventriculaire non invasive par le DAI. Par exemple, la présence d'une cicatrice en IRM semble avoir une valeur prédictive plus forte que la seule FEVG [17] ou encore, à FEVG identique, la dénervation sympathique telle qu'objectivée en scintigraphie pourrait avoir un impact sur le risque rythmique.

La stratification du risque de mort subite peut aussi faire appel à des paramètres qui ne sont pas directement liés à la physiopathologie des arythmies. Ainsi, dans MADIT II, une NYHA > 2, la présence d'une FA, des QRS > 120 ms, un âge > 70 ans et une insuffisance rénale

étaient chacun associés à une majoration de la mortalité globale [18]. En l'absence de ces facteurs de risque, le pronostic était bon, qu'il y ait ou non un DAI. Le DAI était associé à une diminution de la mortalité globale en présence de 1 ou 2 de ces facteurs de risque. Mais, à partir de 3 de ces facteurs de risque, le DAI n'était plus associé à une diminution de la mortalité globale [18]. D'autres études ont aussi démontré le poids de ces autres facteurs [19].

L'âge est également un paramètre très important. Dans les études pivots des DAI prophylactiques, la proportion de patients de plus de 75 ans était inférieure à 25 %. Les registres plus récents montrent que plus de 40 % des patients implantés ont plus de 70 ans et même plus de 10 % plus de 80 ans [20]. Le pronostic est, bien entendu, beaucoup moins bon après 70 ans.

L'avènement de la resynchronisation a aussi interféré avec l'évolution pronostique de nos patients et la stratification du risque. Historiquement, la resynchronisation est apparue comme un ajout à l'empilement existant des traitements de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée. Les indications à la resynchronisation ont été étendues et une meilleure sélection des patients associée aux optimisations techniques ont permis de minimiser le taux de patients non répondeurs à la resynchronisation. Cependant, la resynchronisation ne représente une bonne option thérapeutique que chez une faible proportion des patients insuffisants cardiaques. Pourtant, chez les patients qui en bénéficient, l'excès de mortalité n'est pas principalement lié à la mort subite et le bénéfice de la fonction défibrillation n'est plus aussi évident. Cela a été intégré dans les recommandations européennes de prise en charge de l'insuffisance cardiaque de 2013 et dans celles sur la mort subite de 2015 [4, 21].

Le cas particulier de la stratification du risque de mort subite dans la cardiopa-

thie hypertrophique doit être traité séparément. Les recommandations de l'ESC sur la cardiopathie hypertrophique [22] préconisent d'utiliser un modèle pour calculer le risque de mort subite afin de décider ou pas de proposer un DAI au patient [23]. Même s'ils améliorent les prédictions antérieures, les résultats de ce calculateur sont par définition imparfaits. Par ailleurs, la stratification utilisée maintenant en Europe est très différente de celle en cours aux États-Unis. Dans une étude récente, les auteurs décrivent, en fonction des recommandations suivies, un agrément dans moins de la moitié des cas pour la décision d'implantation d'un DAI [24]. Il y a donc encore du travail pour mieux stratifier le risque de mort subite dans la cardiopathie hypertrophique.

4. Conclusions et perspectives

Les recommandations actuelles sur les indications d'implantation prophylactique du défibrillateur sont clairement non satisfaisantes. Il y a, certes, de nombreuses pistes d'amélioration mais pas encore de solutions ayant un niveau de preuve suffisant pour modifier les recommandations.

En plus des pistes évoquées plus haut, l'avenir passera peut-être par de nouvelles approches, parmi lesquelles on peut citer :

- la réévaluation de vieilles hypothèses à la lumière des nouvelles données recueillies par les systèmes implantés ou issues des nouvelles technologies ;
- une meilleure prise en compte de la part du déterminisme génétique même si cela est réalisé de manière plus efficace par l'interrogatoire (antécédent familial de mort subite = *Odds ratio* supérieur à 2,5) que par les grandes études sur le génome entier (GWAS dont l'*Odds ratio* reste encore inférieur à 2) ;
- une amélioration de l'imagerie cardiaque statique mais aussi dynamique et fonctionnelle ou encore la meilleure caractérisation de la vulnérabilité de la plaque d'athérome ;

– et enfin, une meilleure compréhension des mécanismes électrophysiologiques de l'initiation et de la pérennisation de la fibrillation ventriculaire responsables de la mort subite rythmique [25].

La stratification du risque de mort subite reste une histoire à écrire.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHUGH SS, JUI J, GUNSON K *et al.* Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*, 2004;44:1268-1275.
2. MYERBURG RJ, KESSLER KM, CASTELLANOS A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation*, 1992;85(1 Suppl):I2-10.
3. ZIPES DP, CAMM AJ, BORGGREFE M *et al.*; American College of Cardiology.; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines.; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. 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. *Europace*, 2006;8:746-837.
4. PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.* 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). *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.

5. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ *et al.*; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002;346:877-883.
6. BARDY GH, LEE KL, MARK DB *et al.* Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005;352:225-237.
7. DORIAN P. Effective and efficient use of implantable defibrillators: sometimes it's over when it's over. *CMAJ*, 2009;180:599-600.
8. MAISEL WH, SWEENEY MO, STEVENSON WG *et al.* Recalls and safety alerts involving pacemakers and implantable cardioverter-defibrillator generators. *JAMA*, 2001;286:793-799.
9. KLEEMANN T, BECKER T, DOENGES K *et al.* Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*, 2007;115:2474-2480.
10. IRVINE J, DORIAN P, BAKER B *et al.* Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J*, 2002;144:282-289.
11. WEEKE P, JOHANSEN JB, JØRGENSEN OD *et al.* Mortality and appropriate and inappropriate therapy in patients with ischaemic heart disease and implanted cardioverter-defibrillators for primary prevention: data from the Danish ICD Register. *Europace*, 2013;15:1150-1157.
12. DE VREEDE-SWAGEMAKERS JJ, GORGELS AP, DUBOIS-ARBOUW WI *et al.* Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol*, 1997;30:1500-1505.
13. MÄKIKALLIO TH, BARTHEL P, SCHNEIDER R *et al.* Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J*, 2005;26:762-769.
14. BAUER A, BARTHEL P, SCHNEIDER R *et al.* Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J*, 2009;30:576-583.
15. SINNECKER D, DOMMASCH M, STEGER A *et al.* Expiration-Triggered Sinus Arrhythmia Predicts Outcome in Survivors of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:2213-2220.
16. DOMMASCH M, SINNECKER D, BARTHEL P *et al.* Nocturnal respiratory rate predicts non-sudden cardiac death in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2432-2433.
17. KLEM I, WEINSAFT JW, BAHNSON TD *et al.*; Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:408-420.
18. GOLDENBERG I, VYAS AK, HALL WJ *et al.*; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:288-296.
19. KRAMER DB, FRIEDMAN PA, KALLINEN LM *et al.* Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*, 2012;9:42-46.
20. EPSTEIN AE, KAY GN, PLUMB VJ *et al.* ACT Investigators. Implantable cardioverter-defibrillator prescription in the elderly. *Heart Rhythm*, 2009;6:1136-1143.
21. BRIGNOLE M, AURICCHIO A, BARON-ESQUIVIA G *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 2013;34:2281-2329.
22. Authors/Task Force members. 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.
23. <http://www.doc2do.com/hcm/web-HCM.html>
24. WEISSLER-SNIR A, ADLER A, WILLIAMS L *et al.* Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: bridging the gaps in knowledge. *Eur Heart J*, 2016 Jul 1. pii: ehw268. [Epub ahead of print].
25. HAISSAGUERRE M, HOCINI M, NADEMANEE K *et al.* Characterization of drivers maintaining ventricular fibrillation: First-in-human experience. HRS meeting May 5, 2016