Mensuel
Janvier 2019

réalités

n° 342

CARDIOLOGIQUES

Le dossier :
FA et insuffisance cardiaque

Le billet du mois de F. Diévart

Quel bilan proposer dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse ?

Faut-il implanter un défibrillateur à tous les patients avec FE ≤ 35 % ?

www.realites-cardiologiques.com
La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

réalités
CARDIOLOGIQUES

COMITÉ D'HONNEUR
Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE
Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr. H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer,Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisance, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION
Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévart, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF
Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION
Dr F. Diévart

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES
est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION
M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ
D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE
M. Perazzi

MAQUETTE, PAO
D. Plaisance

IMPRIMERIE
Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1er trimestre 2019

Sommaire

Janvier 2019

n° 342

Billet du mois

3 **L'antidote : restez calme et continuez (épisode 1)**
F. Diévart

Le dossier

FA et insuffisance cardiaque

11 **Éditorial**
"Ce n'est pas moi, c'est elle…"
S. Boveda

14 **Aspects physiopathologiques, apport de l'imagerie cardiaque**
O. Lairez

19 **La cardiopathie rythmique : mythe ou réalité ?**
A. Pathak, L. Lepage, O. Fondard, N. Bizard, R. Cassagneau

23 **Contrôle de la fréquence cardiaque : l'excès de vitesse est parfois délétère**
L. Fauchier

27 **Le contrôle du rythme cardiaque. Bâtir des "CASTLE" en Espagne ?**
P. Defaye

31 **En pratique, on retiendra**

Revues générales

33 **Faut-il implanter un défibrillateur à tous les patients avec FE ≤ 35 % ?**
J.-C. Daubert

39 **Quel bilan proposer dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse ?**
G. Baudry

Un bulletin d'abonnement est en page 18.

Image de couverture : ©Lightspring@shutterstock.com

Billet du mois

L'antidote : restez calme et continuez (épisode 1)

"La manière dont nous aimons ce que nous croyons être une vérité a parfois plus d'importance que la vérité même."
~ Maurice Maeterlinck, *La Sagesse et la Destinée*, 1898.

F. DIÉVART
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Retour sur 2018

1. Le négationnisme scientifique et le complotisme quantifiés

Sous un certain angle, l'année 2018 avait mal commencé. Et ce, parce que les résultats d'un sondage effectué un mois auparavant par l'Ifop pour la Fondation Jean-Jaurès et Conspiracy Watch ont été largement rendus publics en janvier 2018. L'objectif de ce sondage était d'évaluer la prévalence de certaines croyances au sein d'un échantillon d'adultes de la population française. Ces croyances concernaient des contre-vérités scientifiques avec, comme élément sous-jacent, le fait que la vérité commune, celle qu'on peut apprendre à l'école ou en faculté, ou lire dans les journaux, serait, de fait, l'outil d'un complot orchestré par certaines élites.

Parmi les résultats principaux, figurent quelques données qui ne peuvent manquer de surprendre comme le fait que 55 % des personnes interrogées pensent que "*le ministère de la Santé est de mèche avec l'industrie pharmaceutique pour cacher au grand public la réalité sur la nocivité des vaccins*", 32 % pensent que "*le virus du sida a été créé en laboratoire et testé sur la population africaine avant de se répandre à travers le monde*", 24 % pensent qu'il "*existe un projet secret appelé le Nouvel Ordre Mondial consistant à mettre en place une dictature oligarchique planétaire*", 20 % (soit 1 français sur 5) pensent, tenez-vous bien, que "*certaines traînées blanches créées par le passage des avions dans le ciel sont composées de produits chimiques délibérément répandus pour des raisons tenues secrètes*" (pour cette question les taux de croyance sont de 34 % chez les jeunes de 18 à 24 ans et de 26 % chez ceux de 25 à 34 ans), 18 % pensent que "*Dieu a créé l'Homme et la Terre il y a moins de 10000 ans*" et, enfin, 9 % pensent qu'"*il est possible que la Terre soit plate et non pas ronde comme on nous le dit depuis l'école*" (pour cette question les taux de croyance sont de 18 % chez les jeunes de 18 à 24 ans et de 14 % chez ceux de 25 à 34 ans).

Ces réponses permettent donc, pour une part, de quantifier la prévalence de ce qui est dénommé le déni scientifique, terme qui correspond au déni du consensus (lorsqu'il existe) établi par une communauté scientifique.

2. Le ratio optimisme/pessimisme sur l'avenir quantifié

Puis en mars 2018, il y a eu la publication des résultats d'un sondage intitulé "*Ce qui inquiète le monde*" effectué par l'Institut Ipsos dans 28 pays, dont la France :

Billet du mois

il confirme que le pessimisme est plus important en France que dans les autres pays du monde. Ainsi, ce sondage montre que la majorité (65 %) des Français pensent que, dans leur pays, les choses vont dans la mauvaise direction alors qu'en moyenne, dans les 28 pays analysés, 58 % des personnes pensent de même. Il est à noter qu'entre mars 2010 et mars 2017, le taux de Français pensant que "les choses vont dans la mauvaise direction" oscillait entre 70 et 90 %.

Parmi les préoccupations principales (3 réponses possibles sur une série de plusieurs) des Français figurent, en premier, le chômage (choix de 40 % des interrogés), en deuxième, la pauvreté et les inégalités sociales (36 %), puis le terrorisme (33 %), les impôts et les taxes (31 %) et le contrôle de l'immigration (24 %). À l'échelle mondiale, l'ordre décroissant des 5 préoccupations principales est le suivant : la corruption des milieux politiques et financiers (35 %), le chômage (34 %), la pauvreté et les inégalités sociales (34 %), la criminalité (31 %) et le système de santé (24 %). En France, le système de santé n'arrive qu'en 8e position des préoccupations (15 % des répondants).

3. Puis, l'antidote, à condition de le lire

Et, en novembre 2018, heureusement, il y a eu la parution d'un livre salutaire, écrit par Steven Pinker et ayant pour titre "*Le triomphe des Lumières*". Ce

livre peut être considéré comme un réel antidote contre le pessimisme ambiant et contre nombre de "fausses vérités", notamment mais indirectement, celles qui concernent la médecine comme "*les statines sont dangereuses*", "*les vaccins sont dangereux*", "*je ne veux pas prendre de médicaments car ce sont des produits chimiques donc dangereux*", "*la médecine est sous la coupe du complexe pharmaco-politico-industriel*"…

Si ce livre ne répond pas directement à ces critiques particulières, il en offre un cadre explicatif devant permettre, d'une part, de relativiser toutes les "fausses vérités" et, d'autre part, de regarder le présent et l'avenir avec optimisme, et ce, simplement parce que ce livre relate des faits quantifiés et scientifiques qui infirment ou relativisent nombre de théories et analyses claironnées sur les principaux médias. Au-delà de l'abord purement scientifique, comme il s'agit d'un essai, il est plein de saillies plutôt pertinentes dans lesquelles certains en prennent pour leur grade. Il en est ainsi de H.-D. Thoreau, penseur porté aux nues par certains car considéré comme l'un des premiers écrivains écologiques, tout à la fois poète des bois et philosophe subversif, éléments contribuant à en faire le héraut d'une cause "noble". Qu'en dit S. Pinker (p. 312) : "*Se prononcer gravement et sans aucune preuve sur les misères du genre humain relève, chez les critiques sociaux, de la déformation professionnelle. Dans son ouvrage classique de 1854,* Walden ou la vie dans les bois*, H.-D. Thoreau écrivait que 'l'existence que mènent la plupart des hommes est celle d'un tranquille désespoir'. On n'a jamais vraiment compris comment un reclus vivant dans une cabane au bord d'un étang pouvait bien le savoir…*"

Vous voulez une autre saillie percutante rapportée dans ce livre (p. 113) et attribuée à Radelet ? La voici : "*En 1976, Mao changea – à lui seul et de façon spectaculaire – le cours de la pauvreté dans le monde : il mourut.*"

"*Le triomphe des Lumières*" est un livre de 636 pages dont 56 de références bibliographiques et 61 de notes, comprenant 23 chapitres dont certains titres sont "*Osez comprendre*", "*Progressophobie*", "*Santé*", "*Inégalités*", "*Terrorisme*", "*Menaces existentielles*"… Chaque chapitre aurait pu, à lui seul, faire l'objet d'un livre entier, c'est dire que pour arriver à parler d'un grand nombre de sujets majeurs dans un unique livre, l'auteur a été synthétique en ne retenant que les élément forts et probants, même s'ils sont variés et permettent d'apporter un démenti à de nombreuses thèses.

Qu'est-ce qui lui permet de traiter de ces différents sujets ? Le fait qu'il soit scientifique, qu'il soit psychologue cognitiviste et qu'il ait étudié "*Comment fonctionne l'esprit*" (ce qui est le titre d'un de ses précédents livres). Steven Pinker est titulaire d'un doctorat en psychologie expérimentale de l'Université de Harvard et a été professeur au Département de Sciences cognitives et cerveau au MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) pendant 21 ans, avant son retour à Harvard en 2003.

Quelle est sa façon de juger les faits ? Reprenons une phrase qu'il a prononcée le 8 novembre 2018, lors d'une émission radiophonique : "*Le monde progresse, mais le progrès n'est pas un miracle. Tout ne s'améliore pas pour tout le monde en même temps. Je ne fais pas de l'optimisme exacerbé, ça serait irrationnel. Moi, je montre les faits. La pauvreté extrême a baissé de 75 % en 30 ans, 90 % de l'humanité vivait dans la pauvreté extrême, aujourd'hui c'est moins de 10 %. Ce sont des faits, trop positifs pour faire la une des journaux, mais des faits néanmoins, irréfutables.*" Et il complète : "*Le travail des journalistes n'est pas de rendre les gens heureux, mais il doivent tout de même donner une image juste du monde. Ils donnent des statistiques sur la météo, le sport. Alors pourquoi se contenter des émotions et du ressenti quand on parle de sécurité, de terrorisme, de*

pauvreté ?" Ainsi, le principe de ce livre est de remettre les choses en perspective en montrant comment elles ont évolué, et, comme il l'écrit (p. 376) : "*Il est certain que les changements qui se produisent sur une échelle de temps journalistique se traduiront par des hauts et des bas. Les solutions créent de nouveaux problèmes dont la solution demande elle aussi du temps. Mais, lorsque nous prenons du recul par rapport à ces aléas et ces revers, nous constatons que les indicateurs du progrès humain sont cumulatifs : aucun d'entre eux ne présente un caractère cyclique où les gains sont inexorablement effacés par des pertes.*"

Alors, après la lecture de ce livre, il m'a semblé utile de faire 4 billets consécutifs, tant les notions qu'il aborde sont importantes à prendre en compte dans la situation actuelle marquée par la mise en avant de "fausses vérités" ou canulars (*fake news*), de théories complotistes et de dénigrement des avancées, comme celles de la science, et de la science médicale en particulier. Ces 4 billets auront pour thème : l'erreur humaine, le cadre favorisant la mise en avant des erreurs humaines, les vérités et, enfin, la façon de progresser. Plusieurs autres ouvrages parus récemment ont permis de compléter la lecture du livre de Steven Pinker et servent aussi de support à ces 4 billets.

L'erreur humaine

Le premier de ces billets est donc consacré à l'erreur humaine, comprise ici comme les erreurs de raisonnement.

Il est en effet communément constaté et il a été démontré que, face à des situations devant conduire à des conclusions ou des décisions reposant sur la raison et la logique, l'homme commet fréquemment des erreurs aboutissant à des conclusions fausses ou inadaptées, et donc à une décision irrationnelle.

Si cette constatation est ancienne et avait, entre autres, été exploitée par des philosophes de l'Antiquité et par les moralistes du XVII^{e} siècle, elle a été analysée scientifiquement par des psychologues comme Daniel Kahneman (prix Nobel en 2002) et Amos Tversky, conduisant à la notion de biais cognitif et, par un sociologue, Herbert Simon (prix Nobel en 1978), conduisant à celle de rationalité limitée.

Une des premières contributions majeures de Kahneman et Tversky, publiée en 1974, proposait une théorie psychologique sur la manière dont les individus jugent la probabilité des événements. Par exemple, plutôt que d'évaluer les fréquences de manière statistique, les individus ont tendance à accorder une probabilité élevée aux événements qui leur viennent facilement à l'esprit. Une autre de leurs contributions majeures a été la "théorie des perspectives", publiée en 1979. Alors qu'il est postulé que les individus évaluent les différents états du monde de manière absolue et objective, Kahneman et Tversky ont proposé que les individus évaluent les situations de manière relative, par rapport à un point de référence qui peut être subjectif.

Et pour compléter ces notions issues d'un article de Grollier C *et al.* (*Revue d'économie politique*, 2003;3:295-307), reprenons un de leurs paragraphes synthétisant les apports majeurs de Kahneman et Tversky : "*L'évolution a aussi doté notre système cognitif d'une architecture capable de traiter l'information selon deux modes de fonctionnement très différents. Le premier fait intervenir des traitements automatiques de type heuristiques, rapides, peu conscients, fondés essentiellement sur la détection ou la mise en œuvre d'associations. Le second mode, dit 'symbolique', est plus lent. Il est 'cognitivement coûteux' car il mobilise l'attention pour inhiber et diriger les traitements automatiques. Mais lui seul permet le raisonnement formel, et les modèles mathématiques comme la théorie de l'utilité espérée en sont de purs produits. Du fait de leur 'coût cognitif' très élevé, les raisonnements formels ont peu de chance d'être utilisés dans la vie quotidienne. Les comportements courants sont donc largement déterminés par des automatismes, c'est-à-dire par un mode de traitement qui s'écarte sensiblement des normes classiques de rationalité.*"

1. Les biais cognitifs

Pourquoi ce terme ? Il a donc été constaté que, face à des situations devant aboutir à une réponse reposant sur la logique, même si celle-ci est complexe, de nombreux humains émettent une réponse pour tout ou partie fausse, ou inadaptée. L'approche scientifique a consisté à démontrer le caractère universel de ces erreurs de raisonnement et à en faire une typologie à partir de l'analyse de leurs raisons potentielles, comme des situations dans lesquelles certaines se produisent, et ceci par des méthodes expérimentales. Il ne s'agit pas ici d'avoir prétendu qu'un raisonnement aboutissant à une conclusion ou une décision est illogique parce qu'il n'est pas conforme à notre façon de voir les choses, mais d'avoir démontré, dans des situations expérimentales (comme soumettre une personne à un problème donné ou à une situation particulière), que la réponse ou l'attitude de cette personne ne répondait pas à une analyse logique du problème comme, par exemple, en surestimant les faibles probabilités ou en sous-estimant les fortes probabilités.

Cela a conduit au concept de biais cognitifs : il signifie que le cerveau raisonne en empruntant certaines voies biaisées mais plus économiques en termes de dépense énergétique, voies appelées heuristiques. Ce qui a donc fait dire à Daniel Kahneman qu'il y a deux systèmes de raisonnement : le système 1, reposant en quelque sorte sur la paresse car consommant peu d'énergie, rapide et intuitif, et le système 2, reposant sur la logique mais nécessitant d'utiliser des moyens cérébraux plus complexes et consommant plus d'énergie, et donc à l'origine d'une certaine fatigue.

Billet du mois

Parmi ces biais cognitifs identifiés, certains sont importants à connaître pour diverses raisons parmi lesquelles leur prévalence et leurs implications. Les connaître permet de comprendre la nature de plusieurs erreurs fréquentes, entre autres dans le raisonnement médical, et les possibilités de manipulation. Au moins 4 de ces biais sont indispensables à connaître : le biais de confirmation d'hypothèse, le biais de disponibilité, l'aversion pour la perte et le biais de mémorisation ou mémoire sélective.

Au préalable, il convient de rappeler que si plusieurs travaux complémentaires, comme ceux concernant la dissonance cognitive et ceux sur l'imagerie cérébrale fonctionnelle, ont fourni des supports et explications à la réalité et à la fonction de ces biais, ces notions, pour essentielles qu'elles sont à envisager, sont encore insuffisantes car elles résument un certain nombre de résultats empiriques mais ne permettent pas d'en comprendre parfaitement l'origine.

● *Le biais de confirmation d'hypothèse*

C'est peut-être le biais le plus fréquent, en tout cas le plus perturbant dans la démarche scientifique. Ce biais consiste à ne prendre en compte, dans un raisonnement ou la formation d'une pensée, que les éléments allant dans le sens de la théorie à laquelle on croit *a priori*, et donc à retenir des éléments comme valides mêmes s'ils ne sont pas fiables. Inversement, il consiste à négliger ou à réinterpréter les éléments contraires, pour les rendre compatibles avec la théorie à laquelle on croit *a priori*. **Ce biais se manifeste entre autres chez un individu, lorsqu'il rassemble des éléments ou se rappelle des informations mémorisées, de manière sélective, les interprétant donc d'une manière biaisée.**

La science est pleine d'exemples où le biais de confirmation d'hypothèse est à l'œuvre et nous n'en citerons que deux relatifs à une même étude.

>>> Dans l'étude ACCORD, bras lipides, chez des patients diabétiques recevant une statine, l'évaluation contre placebo d'un fibrate n'a montré aucun bénéfice clinique. Mais, bien que l'étude soit "négative", un sous-groupe a régulièrement été mis en avant par les commentateurs de l'étude, et ce, afin de conforter une hypothèse préalable supposant que ce type de traitement est bénéfique : un fibrate est bénéfique dès lors qu'il est utilisé dans une population particulière, celle ayant un HDL bas et des triglycérides élevés.

Les tenants de cette théorie, qui n'est qu'hypothétique en l'état actuel de la science, se sont donc servis de l'analyse en sous-groupe (sous-groupe HDL bas/triglycérides élevés *vs* ensemble de la cohorte) de cette étude, indiquant un bénéfice potentiel chez ces patients, pour tenter de rendre positive une étude négative et maintenir la valeur de leur hypothèse préalable. Or, l'analyse de l'étude, outre le fait qu'une analyse en sous-groupe n'est pas fiable, notamment dans un essai "négatif", révèle que la valeur du p pour l'interaction dans ce sous-groupe spécifique par rapport au groupe pris en témoin n'est pas significative ($p = 0{,}056$). Mais paradoxe, une valeur de p pour l'interaction dans une autre analyse en sous-groupe est significative ($p = 0{,}016$) : cette analyse indique que le traitement est neutre chez les hommes et délétère chez les femmes. Lorsqu'il est demandé aux prosélytes du bénéfice du traitement dans le sous-groupe HDL bas/triglycérides élevés pourquoi promouvoir un résultat faux et ne pas parler d'un résultat statistiquement potentiellement plus fiable, la réponse est : parce que l'effet dans un cas est plausible alors qu'il ne l'est pas dans l'autre. En d'autres termes, même faux, le résultat mis en avant semble confirmer l'hypothèse préalable défendue et doit donc être utilisé.

>>> Deuxième exemple classique, celui qui consiste à affirmer que le bénéfice en matière d'événements microvasculaires de la diminution de la glycémie est démontré par l'étude UKPDS alors que cette étude a des biais tels que ses résultats ne peuvent être considérés comme fiables. Et ce, tout en essayant en parallèle de trouver toutes les explications possibles (traitement trop important, baisse de glycémie trop importante et trop précoce, diabète trop ancien, hypoglycémies délétères…), relativisant les résultats de l'étude ACCORD, bras glycémie, qui a démontré qu'une diminution de la glycémie peut tout à la fois augmenter la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire chez les diabétiques.

Que démontre la notion de biais de confirmation ? Que nous traitons les informations que nous recevons à travers le filtre de nos croyances et de nos préjugés (*voir encadré page suivante*) et que nous sommes armés pour persévérer dans l'erreur.

● *Le biais de disponibilité*

C'est aussi un biais très perturbant car il consiste à avoir en mémoire un élément particulier, celui qui est le plus aisément disponible, et à en surévaluer la portée voire la fréquence alors même qu'il serait de faible portée ou rare. Un exemple simple en médecine : si un médecin effectue une de ses premières fibrinolyses pour un infarctus du myocarde et que celle-ci se complique d'un AVC hémorragique, dans les semaines qui suivent, il aura tendance à surestimer la fréquence effective de cette complication.

L'information qui sera utilisée prioritairement comme fondement d'un raisonnement biaisé pourra être plus facilement disponible pour diverses raisons : sa charge émotive, son rappel récent, sa répétition, sa concordance avec ses croyances, son caractère saillant dans une démonstration ou une présentation comme le fait d'être située en premier (biais d'ancrage) et de posséder une certaine caractéristique…

Un exemple de difficulté à exercer sa raison et de certains biais

Soit une maladie X pour laquelle un traitement est évalué dans une étude randomisée contre l'absence de traitement dans le groupe contrôle. Du fait de la maladie prise en compte, l'évaluation porte sur le fait que les patients sont améliorés ou aggravés par le traitement ou sans le traitement. Les nombres de patients dans chaque catégorie à l'issue de la période de suivi sont donnés dans le tableau suivant. **Question : si l'on est atteint de cette maladie vaut-il mieux recevoir le traitement ou non ?**

	Amélioré	Aggravé
Avec traitement	223	75
Sans traitement	107	21

DN Kahan a soumis ce problème à 1 000 Américains de tous horizons après avoir évalué préalablement par un questionnaire standard leurs compétences en calcul et leurs préférences politiques.

Les résultats de cette expérience ont montré que les personnes évaluées comme les plus à l'aise avec les chiffres ont répondu rationnellement à la question posée, mais que les autres ont répondu de façon erronée, potentiellement en étant abusées par la valeur absolue élevée des patients améliorés dans le groupe avec traitement. Le problème à résoudre ici n'est pas de prendre en compte les chiffres absolus mais d'établir les pourcentages de patients améliorés dans chaque cohorte et de comparer ces pourcentages, sans pouvoir tenir compte toutefois de la significativité de la différence. Avec ce calcul, il est alors possible de s'apercevoir que, sans traitement, 84 % des patients sont améliorés alors qu'avec le traitement le taux de patients améliorés n'est que de 75 % et qu'il y a donc une plus forte probabilité d'avoir une amélioration sans traitement qu'avec. On peut aussi envisager l'inverse : avec le traitement 25 % des patients sont aggravés et sans traitement, seuls 16 % des patients sont aggravés et donc, la probabilité d'une aggravation de la maladie semble plus forte en prenant le traitement qu'en ne le prenant pas.

DN Kahan a ensuite soumis un problème de nature équivalente à la même cohorte mais, cette fois, la thématique était celle du contrôle des armes à feu : les chiffres indiquant alors les conséquences d'une législation interdisant aux citoyens dans l'espace public de porter des armes à feu dissimulées.

Et, surprise, en analysant les réponses des personnes maîtrisant correctement l'utilisation des chiffres et des proportions, il a constaté que les réponses obtenues ne dépendaient plus de ce paramètre mais de l'orientation politique des répondants. Dans ce modèle, aux État-Unis, les progressistes sont considérés comme étant contre les armes à feu et les conservateurs pour les armes à feu. Ainsi, quand les données suggéraient que le contrôle des armes à feu avait fait baisser la criminalité, tous les progressistes forts en calcul le repéraient, alors que les conservateurs forts en calcul ne le remarquaient pas. Quand, à l'inverse, les données montraient que le contrôle des armes à feu faisait augmenter la criminalité, la plupart des conservateurs forts en calcul le repéraient tandis que les progressistes forts en calcul passaient à côté, ne faisant pas mieux que les progressistes peu à l'aise avec les chiffres.

Les conclusions de cette expérimentation sont multiples.

>>> Du premier problème on peut conclure que, pour apprécier une situation modérément complexe, il faut à la fois avoir une capacité d'abstraction et quelques notions de calcul et ne pas se laisser abuser par un chiffre absolu. Ici la randomisation 3:1 permettait d'obtenir le chiffre 223, à dessein élevé et présenté en premier, à des fins potentiellement manipulatoires (mobilisant plusieurs biais cognitifs comme le biais d'ancrage par exemple).

>>> Des deux autres problèmes, on peut conclure que face à une thématique sociétale et politique, les répondants les plus avisés sont aveuglés par leurs convictions politiques, leurs idées *a priori*. Ce que certains journalistes ont traduit dans les termes simplificateurs suivants au terme de cette expérience : "*La science confirme que la politique ruine notre capacité de calcul*" et "*Comment la politique nous rend idiots*".

Cet exemple est adapté de données fournies dans le livre de Steven Pinker qui, pour sa part, formule, dans l'esprit, cette conclusion : le principal ennemi de la raison dans la sphère publique d'aujourd'hui n'est ni l'ignorance, ni l'insuffisante maîtrise des chiffres, ni l'influence des biais cognitifs, mais la politisation.

Le biais de disponibilité rend compte de la surévaluation qui est faite d'un phénomène rare, mais qui peut avoir été répété par les médias pendant une période de temps donné, comme par exemple, un effet secondaire d'un médicament. Or, ce n'est pas parce qu'il est fait état de façon répétée d'un événement secondaire rare que cela remet en cause le rapport bénéfice/risque du médicament, mais cela conduit à se défier de ce médicament. Puis par extension, de l'ensemble des médicaments, avec l'argument "*on nous avait caché le danger*" pouvant aller jusqu'au "*tout va de pire en pire*" voire "*tous pourris*"…

Un autre exemple classique est celui lié au terrorisme : si, par définition spécifique, un attentat terroriste est fortement médiatisé, les gens penseront qu'il va s'en reproduire un autre très prochainement et le craindront, alors que leur crainte sera moindre lorsque le temps éloignera de l'événement, et ce, bien que la probabilité d'un nouvel événement soit tout aussi forte (ou plutôt tout aussi faible) quelques mois plus tard.

Que démontre la notion de biais de disponibilité ? Que l'esprit privilégie les informations directement disponibles, les plus usuelles dans ces exemples, mais aussi les plus récentes, les plus chargées d'émotions ou les plus spectaculaires, car elles lui arrivent plus facilement. En d'autres termes, les faits paraissent probables parce qu'ils viennent plus facilement à l'esprit.

● *L'aversion pour la perte*

C'est une notion issue de l'économie comportementale (celle qui a valu le prix Nobel à Daniel Kahneman) qui est un biais comportemental faisant que les humains attachent plus d'importance à une perte qu'à un gain du même montant. Ce phénomène a été largement

Billet du mois

démontré dans de nombreuses expériences. Il se manifeste à travers la tendance des individus à exiger une plus grande compensation pour renoncer à la possession d'un objet que le prix qu'ils auraient proposé pour acquérir ce même objet (s'ils ne le possédaient pas) : l'explication fournie est que lorsqu'un sujet entre en possession d'un objet, ce dernier est intégré dans ses dotations et lui sert de point de référence. La renonciation à l'objet (perte) est alors plus fortement ressentie que l'entrée en possession de celui-ci (gain).

Une expérience menée par Daniel Kahneman auprès de médecins rend compte de l'effet de ce biais en médecine. Le problème et ses différentes formes ont été formulés comme suit : soit une nouvelle maladie qui se répand dans votre ville, maladie pour laquelle il existe deux vaccins.

>>> Dans un premier énoncé, on indique aux médecins qu'avec l'un des vaccins on est certain de sauver 200 vies, mais pas une de plus, tandis qu'avec l'autre, il y a 1 chance sur 3 de sauver 600 vies et 2 chances sur 3 de n'en sauver aucune. Vous êtes responsable du choix du vaccin qui sera appliqué, lequel choisissez-vous ?

>>> Deuxième énoncé : imaginez l'arrivée d'une nouvelle maladie alors que 2 autres vaccins sont aussi disponibles pour celle-ci. Avec le premier vaccin, il est certain que 400 personnes mourront. Avec le second, il y a 1 chance sur 3 que personne ne meure et 2 chances sur 3 que 600 personnes meurent. Lequel choisissez-vous ?

Les résultats de cette expérience ont montré que les sujets placés devant le premier choix préfèrent majoritairement et significativement l'option la moins incertaine (certitude de sauver 200 vies) alors que ceux placés devant le second choix préfèrent l'option la plus incertaine (possibilité de sauver 600 vies). Or, ces problèmes sont logiquement équivalents. Ils sont simplement formulés différemment en mettant en saillance dans un cas un gain potentiel et dans l'autre une perte potentielle.

L'imagerie cérébrale a montré que le fait de penser à la possibilité d'un gain active certaines des régions qui sont les mêmes que celles qui sont activées par la cocaïne, le chocolat ou une belle figure. Ces régions sont appelées les "centres de la récompense" et incluent le cortex préfrontal et le striatum ventral. Penser à la possibilité d'une perte est associé à une désactivation de ces régions.

Que démontre la notion d'aversion pour la perte ? Que la formulation d'un problème selon que le sujet a un espoir de gain ou de perte, dont l'effet sera au final équivalent, modifie profondément la décision que prendra l'individu. À valeur égale, la peur de perdre est un facteur de motivation supérieur à la perspective d'un gain.

Il a donc été démontré que des caractéristiques superficielles d'un problème, non pertinentes d'un point de vue rationnel, ont un effet qualitatif et quantitatif important sur un choix final, au point de provoquer des renversements de préférences. De nombreuses études ont donc confirmé qu'il est possible d'induire des renversements de préférences entre des options rationnellement équivalentes. Ainsi, pour Pinker (p. 241), l'opinion des électeurs varie en fonction de la manière dont une question est formulée : selon la formulation, ils déclarent que le gouvernement consacre trop de moyens aux "aides sociales" mais trop peu à la "lutte contre la pauvreté", ou encore qu'il devrait "recourir à la force militaire" mais "ne pas entrer en guerre".

• *La mémoire sélective, composante du biais de mémoire*

Alors que nous emmagasinons des informations en permanence dans notre mémoire, lorsqu'il s'agit de porter ces informations à la conscience quelque temps plus tard, seules certaines d'entre elles réapparaissent. Non seulement certaines informations ont été "oubliées" mais plusieurs d'entre elles ont été modifiées. Par ailleurs, ce tri et cette déformation dans l'information emmagasinée font que, pour se protéger, notre mémoire garde normalement les bonnes choses pour pouvoir ainsi écarter de notre esprit les faits négatifs désagréables. Ce biais rend compte que le passé a une tendance à être idéalisé, même s'il est antérieur à notre existence, par le fait que la mémoire sélectionne les informations relatives à celui-ci. Toutefois, nous ne pouvons pas complétement oublier tout ce qui a été désagréable et nous pouvons continuer à y penser, même si nous ignorons pourquoi.

Que démontre la notion de mémoire sélective ? Que l'individu aura tendance à idéaliser le passé, sous la forme du "c'était mieux avant", ce que certains ont dénommé l'antépathie, rendant compte de la difficulté à appréhender le présent relativement au passé. Steven Pinker cite ainsi l'exemple classique d'une personne faisant un voyage en avion de New York à San Francisco et qui indique à l'issue de ce voyage que tout ce qu'elle en a retenu ce sont les 40 minutes d'attente à l'aéroport. En cela, elle rend compte d'un problème actuel apparu après qu'une solution lui a permis d'aller en quelques heures de New York à San Francisco et oubliant par là-même que par le passé, avant l'avion, effectuer le même voyage prenait plusieurs jours dans des conditions inconfortables et que, lors des premiers vols aériens, la probabilité d'un accident mortel était nettement plus élevée, mais peu importe, c'était mieux avant…

2. Aborder la complexité

Comment comprendre (et non pas croire) que la Terre n'est pas plate et que c'est bien elle qui tourne autour du Soleil et non l'inverse ? Comment comprendre que, si elle est sphérique, les personnes et choses situées en-dessous du globe (pour peu qu'il y ait un dessus et un dessous…) ne tombent pas dans le néant ? Et ce, d'autant plus qu'à l'échelle de

l'observation humaine, rien ne permet de penser que la Terre puisse être à la fois ronde et sphérique.

Pour arriver à envisager cela, et avant même de le vérifier par un vol spatial, il a fallu vaincre des croyances, ne pas se fier à son intuition et construire des modèles basés sur la raison et le calcul, permettant finalement de ne retenir comme valide, c'est-à-dire comme une vérité, comme une donnée conforme à la réalité, que le fait que la Terre ne peut être que sphérique. Cette façon d'appréhender le problème avait d'ailleurs permis à Erathostène (276 av. J.-C.-194 av. J.-C.) d'en calculer la circonférence et à d'autres de prévoir certains phénomènes cycliques.

Aujourd'hui, le sondage cité plus haut le démontre, une grande majorité de Français est persuadée que la Terre est sphérique. Mais est-ce parce que cette notion leur a été enseignée à l'école ou parce qu'ils possèdent les outils intellectuels pour le démontrer ? De fait, s'ils en sont persuadés, c'est que le langage officiel, enseigné et donc partagé, les a convaincus, faisant d'un fait scientifique une croyance reposant sur la confiance dans les experts et les élites. Ainsi, ils envisagent cette notion comme exacte, non pas au terme d'une démonstration scientifique conduite personnellement ou d'un voyage en cabine spatiale, mais, dans la grande majorité des cas, par ce qui est appelé "allégeance culturelle" ou soumission à l'expertise.

Or, dès lors que l'on ne peut démontrer soi-même une chose complexe, surtout si la nature dont cette chose est enseignée heurte nos croyances ou perceptions, il peut y avoir une dissonance cognitive : c'est-à-dire un conflit, une tension interne propre au système de pensées, croyances, émotions et attitudes (cognitions) d'une personne lorsque plusieurs d'entre elles entrent en contradiction les unes avec les autres. Afin d'échapper à cette tension, ce conflit, il faut élaborer un scénario, une explication réconciliant la nature de cette chose avec nos croyances ou perceptions. Et les psychologues nous apprennent qu'une autre grande caractéristique du fonctionnement de l'esprit est la quête de sens : en d'autres termes, notre système cognitif est gouverné par un principe général qui est de construire une représentation cohérente de notre environnement qui deviendra alors, selon ce principe, une vérité. Le problème est alors que nous prenons la cohérence d'une histoire ou d'un raisonnement pour un critère de véracité.

En reprenant le sondage cité plus avant, 9 % des répondants pensent qu'"*il est possible que la Terre soit plate et non pas ronde comme on nous le dit depuis l'école*". L'élément intéressant dans cette croyance est l'expression "*comme on nous le dit depuis l'école*". Ainsi, si, quelle qu'en soit la raison, on pense que la Terre est plate alors qu'on nous enseigne le contraire à l'école, un des moyens de résoudre cette contradiction est de conclure que l'école nous ment, et que si elle nous ment, il y a un dessein, un complot, une conspiration.

3. Les théories complotistes et le conspirationnisme

D'après Rudy Reichstadt (*in Note n° 11 – Fondation Jean-Jaurès, Observatoire des radicalités politiques – 24 février 2015*), le conspirationnisme peut se définir comme "*une tendance à attribuer abusivement l'origine d'un événement choquant et/ou dramatique (catastrophe naturelle, accident industriel, crise économique, mort d'une personnalité, attentat, révolution…) à un inavouable complot dont les auteurs – ou ceux à qui il est réputé profiter – conspireraient, dans leur intérêt, à tenir cachée la vérité. Une théorie du complot consiste par conséquent en un récit 'alternatif' qui prétend bouleverser de manière significative la connaissance que nous avons d'un événement et donc concurrencer la 'version' qui en est communément acceptée, stigmatisée comme 'officielle'*".

On comprend que ce mode d'explication des événements et du monde tend à réintroduire du déterminisme dans la façon d'interpréter le monde et de décider ce qui est vrai ou non : si ce n'est plus Dieu ou le destin qui explique un fait, c'est maintenant une élite organisée qui vise à prendre le contrôle sur nos vies et nos pensées. Dès lors qu'il est difficile de prendre en compte le hasard, les probabilités statistiques, les explications complexes, un déterminisme plus simple peut s'imposer. Et le fait ou la théorie scientifiques sont alors niés, non pas en les réfutant par une expérience qui les invalideraient, mais par le fait qu'ils sont produits par une élite. Comme il y a complot, les faits portés à notre connaissance sont faux, parce qu'il y a complot, rien ne sert de les invalider scientifiquement, il suffit juste de chercher les éléments montrant qu'il y a complot.

Ainsi, on peut opposer deux démarches selon la méthode qu'elles utilisent :
– la démarche scientifique qui a pour principe d'émettre une hypothèse et d'en évaluer la valeur en cherchant les faits qui peuvent l'invalider ;
– la démarche complotiste qui a pour principe d'émettre une hypothèse et d'en évaluer la valeur en ne cherchant que les faits, arguments ou indices qui peuvent la conforter, et donc à ne pas prendre en compte les contre-arguments, puisque par principe, ils sont l'outil du complot.

Ainsi, lorsque Donald Trump dit "*Si la Russie ou une autre entité nous a hackés, pourquoi la Maison Blanche a attendu si longtemps pour réagir ? Pourquoi se sont-ils plaints quand Hillary Clinton a perdu ?*", il défend la notion qu'il existe un complot à son encontre et les arguments utilisés sont ceux d'indices de plausibilité de ce complot. Il en est de même lorsqu'il n'est pas possible d'envisager que l'attentat terroriste à Strasbourg en décembre 2018 puisse avoir des causes spécifiques : il est alors mis en avant le fait qu'il s'agit

Billet du mois

d'une manœuvre de diversion pour détourner l'attention du mouvement des "gilets jaunes".

Ainsi, sur les réseaux asociaux, si le complot a pu être directement évoqué ("*Ne nous laissons pas impressionner par cet attentat monté de toutes pièces par les services secrets*"), de nombreux messages ont simplement mis en avant des éléments coïncidentiels pour en faire la marque, l'indice, sinon la preuve du complot : "*Bizarre, hier Macron n'a pas convaincu. Les merdias nous disent gilets jaunes c'est fini et ce soir attentat à Strasbourg* ?", "*Plein de gens se disent que l'attentat à Strasbourg a un timing trop parfait…*", "*Étrange cet attentat le lendemain de l'allocution de Macron… coup monté pour faire peur aux gens pour la suite des manifestations*".

Un autre argument a été d'en appeler à une certaine "logique" en indiquant que, s'il s'agissait vraiment d'un attentat terroriste, le plus emblématique aurait été de se faire exploser au milieu d'une manifestation de plusieurs milliers de personnes à Paris, et non d'en attaquer quelques-unes dans une ville de province. Et donc comme cet attentat à Strasbourg ne conforte pas la logique supposée d'un attentat terroriste, il s'agit d'une manœuvre orchestrée par l'État et ses services pour faire diversion… et de conclure : "*Macron (et) le gouvernement font exprès de faire un attentat pour instaurer l'état d'urgence pour empêcher les gilets jaunes de faire la révolution*".

On reconnaît aussi en quoi la démarche utilisée par les contempteurs des statines s'apparente à une démarche conspirationniste lorsqu'elle prétend que les arguments scientifiques soutenant la valeur de cette classe thérapeutique ne sont pas recevables du simple fait que les émetteurs de ces arguments font partie du complot, ce qui est démontré par leurs conflits d'intérêts. Dès lors il n'y a même plus à contre-argumenter, il suffit de mettre en avant tous les indices d'une chaîne montrant qu'un résultat d'étude a été manipulé pour servir à la domination d'une élite particulière. Point de science, juste la révélation d'un complot dont on est fier de révéler la réalité : je vais vous montrer les marionnettistes qui tirent les ficelles du monde dans les coulisses…

Ainsi, pour reprendre de nouveau Rudy Reichstadt, "… *le conspirationnisme partage avec la science moderne l'idée que la vérité n'est pas donnée immédiatement, qu'il faut aller la chercher derrière les apparences, que les dogmes et les paroles officielles méritent d'être questionnés. Le complotisme se réclame ainsi du doute. Il se présente à nous paré des atours prestigieux du scepticisme et de la pensée critique alors même que la mentalité conspirationniste ressortit à une forme de pensée antiscientifique… De plus, en s'affranchissant de la charge de la preuve, le complotiste immunise son discours contre toute critique, l'impossibilité à prouver catégoriquement le complot étant retournée en signe de la toute-puissance du complot*".

En pratique

Les mécanismes de la pensée et de la prise de décision sont l'objet d'études scientifiques importantes qui ont contribué à forger les concepts de biais cognitifs et de rationalité limitée. En d'autres termes, elles ont démontré que l'esprit se trompe fréquemment et ont produit une typologie des erreurs de raisonnement et de leurs circonstances de mise en œuvre. Elles démontrent donc *a contrario* que le chemin est complexe pour vaincre ces erreurs et aboutir à l'émergence de vérités, comprises tout à la fois comme éléments en accord avec la réalité, démontrables ou falsifiables, et comme éléments prédictifs. Seuls la science et ce qui a été appelé "l'esprit des Lumières" ont permis des avancées notables.

Connaître les limites de l'esprit humain permet de comprendre à quel point celui-ci peut être abusé, sinon manipulé, et s'abuser lui-même, et ce afin de tenter de démêler progressivement le vrai du faux, le relatif de l'absolu, l'épiphénomène de la tendance longue et globale, parmi les informations qui nous sont présentées quotidiennement, y compris en matière scientifique.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

Éditorial

“Ce n’est pas moi, c’est elle…”

FA et insuffisance cardiaque : laquelle des deux est-elle la conséquence de l’autre ?

S. BOVEDA
Clinique Pasteur, TOULOUSE.

En Europe, la fibrillation atriale affecte près de 4,5 millions d’individus. Fréquent, ce trouble du rythme engendre de lourdes conséquences puisqu’il accroît très significativement le risque d’accident vasculaire cérébral embolique, réduit l’espérance de vie et impacte fréquemment la qualité de vie des patients. Fibrillation atriale et insuffisance cardiaque sont par ailleurs étroitement liées. D’abord parce que cette arythmie, en faisant disparaître la systole atriale et en désynchronisant oreillettes et ventricules, peut favoriser l’évolution, à plus ou moins long terme, vers l’insuffisance cardiaque. Ensuite, parce qu’il est fréquent de voir un patient insuffisant cardiaque développer une fibrillation atriale qui viendra par la suite réduire encore davantage une fraction d’éjection déjà altérée. Ainsi, jusqu’à 40 % des insuffisants cardiaques sont en fibrillation atriale.

Traditionnellement, l’approche thérapeutique de la fibrillation atriale, en dehors de l’anticoagulation, le plus souvent nécessaire, consiste en l’administration de médicaments visant à régulariser le rythme ou à ralentir la fréquence cardiaque. L’ablation constitue toutefois le seul traitement curatif de cette arythmie. S’il existe de nombreuses études cliniques attestant des avantages à court terme de l’ablation sur les symptômes, la fonction cardiaque et la qualité de vie des patients, les données sur le plus long terme manquent. Dans ce domaine, la publication récente de l’étude CASTLE-AF vient de relancer les débats sur l’intérêt de cette technique chez l’insuffisant cardiaque atteint de ce trouble du rythme.

Il est admis que, dans le cas de fibrillation atriale avec une insuffisance cardiaque récente, il faut s’évertuer à rétablir autant que possible le rythme sinusal, si nécessaire par ablation. Chez certains patients, la dysfonction systolique ventriculaire gauche va ainsi disparaître après retour au rythme sinusal, amenant à poser à postériori le diagnostic de tachy-cardiomyopathie. Pour les autres, porteurs d’une cardiopathie structurelle sous-jacente, on améliorera malgré tout la fonction systolique ventriculaire gauche, souvent de façon significative. Une étroite collaboration entre le rythmologue et le spécialiste de l’insuffisance cardiaque paraît donc essentielle, d’une part pour traiter l’événement rythmique ou hémodynamique, mais également pour sensibiliser la communauté médicale et la population à l’importance du dépistage

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

et de la prise en charge de cette arythmie afin de prévenir l'évolution vers une tachycardiomyopathie ou l'aggravation d'une cardiopathie préexistante. C'est dans cet esprit que nous avons construit ce dossier de *Réalités Cardiologiques* qui devrait vous permettre, nous l'espérons, d'avoir une mise au point actualisée et pragmatique sur ce "couple infernal".

Nous avons ainsi demandé à notre collègue, **Olivier Lairez**, de nous apporter un éclairage pratique sur les "*Aspects physiopathologiques – Apport de l'imagerie cardiaque*" qui, nous le verrons, correspond à une approche novatrice et utile. Il s'agit d'une mise au point claire et précise qui fournira des réponses sur la démarche diagnostique, son enjeu pour ce groupe particulier de patients. Nous verrons également l'importance de certains examens complémentaires tels que la résonance magnétique ou le *strain* de l'oreillette gauche afin de mieux quantifier la fibrose atriale.

De façon complémentaire, **Atul Pathak** fera le tour de la passionnante question sur "*La cardiomyopathie rythmique – Mythe ou réalité ?*". Il s'agit d'une problématique universelle que nous pourrions résumer par l'image de "qui de l'œuf ou de la poule est à l'origine de l'autre ?". Cette question est ici d'autant plus à propos que, comme nous le verrons, la fibrillation atriale et l'insuffisance cardiaque sont tout particulièrement intriquées dans leur évolution, pour le pire comme pour le meilleur. En effet, la survenue de l'une des deux pourra provoquer la survenue ou l'aggravation de l'autre. Inversement, la guérison ou l'amélioration de l'une des deux aidera également à la guérison ou à l'amélioration de l'autre.

Laurent Fauchier abordera le principe, fondamental s'il en est, du "*Contrôle de la fréquence cardiaque*", qui a démontré son utilité de manière incontestable, cela en s'appuyant sur une revue méthodique des résultats des études AFFIRM, RecordAF, RACE et RACE II. Les traitements, pharmacologiques ou interventionnels, permettant de tenir l'objectif de contrôle de la fréquence ventriculaire seront également détaillés.

Enfin, **Pascal Defaye** fera le point sur "*Le contrôle du rythme cardiaque*". Il nous fera part plus particulièrement d'une analyse lucide et critique, des impressionnants résultats de l'étude CASTLE-AF. Peut-être s'agit-il définitivement ici de l'infléchissement d'un paradigme ?

Vous trouverez ici un remarquable travail de synthèse et d'analyse. Nous remercions pour cela très chaleureusement tous les auteurs qui ont contribué à faire de ce dossier une excellente mise au point, particulièrement utile, sur un sujet aussi complexe que passionnant et controversé.

Alors, en ce début d'année, que nous vous souhaitons heureuse et studieuse, à vos fauteuils et excellente lecture à tous !

ILS COMPTENT POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

1 prise par jour

Cosimprel®

1re association fixe Fumarate de **BISOPROLOL** **PÉRINDOPRIL** arginine

COSIMPREL® 5/5, 5/10, 10/5 et 10/10 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

COSIMPREL® 5/5 et 10/5 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche**, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 22/06/2018 (demande d'admission à l'étude).

Dans l'hypertension artérielle, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée avant de débuter le traitement.

Pour une information complète sur COSIMPREL®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

SERVIER

INVENTIV HEALTH COMMUNICATIONS - 19 CY 0721 IF- 06/18 - 18/07/67398942/PM/005

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

Aspects physiopathologiques, apport de l'imagerie cardiaque

RÉSUMÉ : Avant d'être une entité électrophysiologique (remodelage électrophysiologique), la fibrillation atriale (FA) est précédée d'un remodelage atrial favorisé par les anomalies de compliance qui accompagnent l'insuffisance cardiaque. Ainsi, insuffisance cardiaque et FA sont intimement liées.
L'imagerie cardiaque non invasive permet de dépister précocement les étapes physiopathologiques qui aboutissent au remodelage atrial, lequel va initier et maintenir la FA. Au-delà de la fraction d'éjection, la déformation (*strain*) du ventricule gauche, l'étude de la diastole et la dilatation de l'oreillette gauche permettent de dépister la présence d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. La quantification de la fibrose atriale, processus final du remodelage atrial, est maintenant possible en IRM et associée au risque cardiovasculaire, au risque thromboembolique, aux échecs d'ablation et aux récidives de FA.
Le *strain* de l'oreillette gauche est corrélé à la fibrose atriale et permet de mieux appréhender le risque thromboembolique de la FA et le degré d'évolution du processus physiopathologique.

O. LAIREZ
Centre d'imagerie cardiaque,
CHU de Rangueil, TOULOUSE.

Si l'on fait exception de sa place dans le dépistage d'une cardiopathie sous-jacente ou dans le dépistage d'un thrombus auriculaire avant cardioversion, de prime abord, l'imagerie cardiaque ne semble pas être l'outil indispensable à l'exploration de la fibrillation atriale (FA), laquelle apparaît essentiellement comme une entité électrophysiologique dans laquelle l'aspect morphologique n'a que peu de place. Et pourtant, le remodelage structurel atrial qui aboutit aux modifications de fonction des canaux ioniques joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de la FA. En effet, les facteurs de contrainte externes, parmi lesquels figurent les cardiopathies structurelles, induisent un processus lent mais progressif qui aboutit au remodelage structurel des oreillettes [1].

L'activation fibroblastique et l'augmentation de la matrice extracellulaire sont les caractéristiques de ce processus [2].

Le remodelage structurel entraîne une dissociation électrique entre faisceaux musculaires à l'origine d'hétérogénéités de conduction locale, favorisant les réentrées et l'entretien de l'arythmie [3].

Les changements fonctionnels et structurels dans le myocarde auriculaire et la stase sanguine, en particulier au niveau de l'auricule gauche, favorisent l'inflammation locale et l'activation plaquettaire, et génèrent un milieu prothrombotique [4].

Dans la plupart des cas, le remodelage de la structure atriale se produit avant le début de la FA [2].

Physiopathologie atriale au cours de l'insuffisance cardiaque

L'oreillette gauche (OG) module le remplissage ventriculaire gauche à travers 3 composantes :
– une composante réservoir, d'expansion pendant la systole ;
– une composante conduit, pendant la diastole précoce ;
– une composante contractile, active pendant la diastole tardive [5].

Le remplissage d'appoint que procure l'augmentation de la fonction contractile de l'OG est l'un des mécanismes qui compensent la diminution du remplissage précoce chez les patients dont la compliance ventriculaire gauche est altérée. Ainsi, l'augmentation du volume de l'OG permet initialement d'augmenter sa capacité contractile en sollicitant sa réserve musculaire selon la loi de Frank-Starling. Lorsque ce phénomène adaptatif est dépassé, une nouvelle dilatation de l'OG ne provoque plus d'augmentation de la réponse contractile et le myocarde auriculaire voit sa fonction se dégrader et sa structure se remodeler [6]. La diminution de la compliance ventriculaire gauche et l'augmentation des résistances à l'écoulement qui accompagnent l'évolution des cardiopathies structurelles se traduisent en pratique par une élévation des pressions de remplissage (avec la dyspnée qui l'accompagne) source de remodelage atrial qui explique pourquoi insuffisance cardiaque et FA sont souvent associées [7]. Ainsi, insuffisance cardiaque, remodelage atrial et FA sont intimement liés. La plupart des processus de remodelage atrial étant irréversibles, un dépistage précoce et la mise en place d'un traitement préventif semblent indispensables.

Dépister une cardiopathie pour diagnostiquer une insuffisance cardiaque

Les dernières années nous ont appris que, bien que la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) soit un paramètre essentiel dans le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, elle n'est pourtant pas suffisante pour écarter une dyspnée d'origine cardiaque dont l'origine peut être attribuable à une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Ainsi, les dernières recommandations insistent sur l'intérêt de démontrer l'élévation des pressions de remplissage dans le bilan de dyspnée, soit au travers de l'élévation des peptides natriurétiques, soit au travers des anomalies de diastole [7] qui, comme on l'a vu plus haut, constitueront la première étape du remodelage atrial d'où naît la FA.

Au premier rang des outils d'étude de la diastole se trouvent les paramètres Doppler tels qu'une moyenne des ondes e'septale et latérale < 9 cm/s ou encore un rapport E/e'≥13 (***fig. 1***). Cependant, ces paramètres dépendent pour beaucoup des conditions de charge [8] et peuvent être pris à défaut lors d'une exploration de repos [9]. Par conséquent, les techniques d'imagerie se concentrent aujourd'hui sur l'utilisation d'outils beaucoup plus sensibles pour le dépistage de cardiopathie en l'absence d'altération de la fraction d'éjection tels que le *strain* longitudinal du ventricule gauche dont l'altération, bien qu'aspécifique, va signer la présence d'une cardiomyopathie débutante (***fig. 2***).

Parmi les autres paramètres incontournables, la dilatation de l'OG – étape initiale du processus adaptatif au cours de l'élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche dans l'insuffisance cardiaque – est un élément essentiel à recueillir [7].

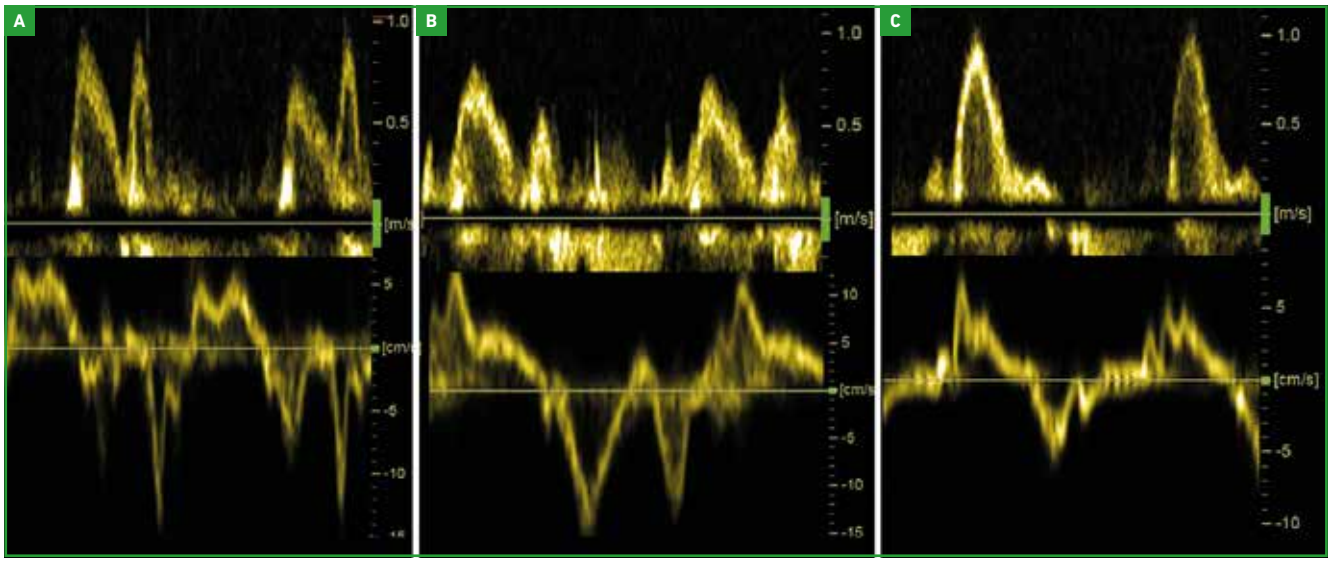


Fig. 1 : Étude de la diastole par Doppler. **A :** profil mitral de type 1, onde E = 75 cm/s, onde e'= 6 cm/s, rapport E/e'= 12 ; **B :** profil mitral de type 2, onde E = 75 cm/s, onde e'= 15 cm/s, rapport E/e'= 5 ; **C :** profil mitral de type 3, onde E = 100 cm/s, onde e'= 5 cm/s, rapport E/e'= 20.

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

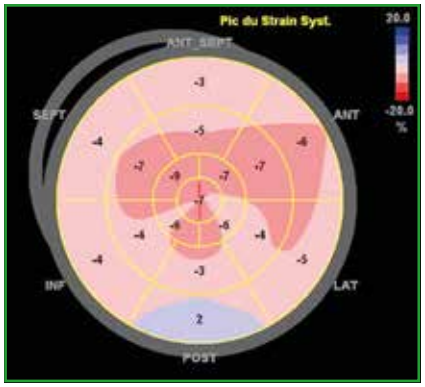


Fig. 2 : *Strain* longitudinal global dans un contexte d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Diminution du *strain* longitudinal global à -5 % confirmant la présence d'une cardiomyopathie malgré une fraction d'éjection du ventricule gauche préservée.

Imagerie du remodelage atrial

Il existe de nombreux indices de remodelage atrial. Cependant, il est aujourd'hui admis que le volume indexé de l'OG mesuré en biplan à partir des vues apicales 4 et 2 cavités (***fig. 3***) est l'indice le plus robuste pour évaluer le remodelage structurel de l'OG [10]. Les valeurs normales et pathologiques du volume indexé de l'OG sont présentées dans le ***tableau I***. Le volume indexé de l'OG ne doit théoriquement pas dépasser 34 mL/m^2. L'augmentation du volume de l'OG est associée au risque de FA, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, de revascularisation coronarienne et de mortalité cardiovasculaire sur une période de suivi de 3,5 ans [11]. Dans la FA, l'augmentation du volume de l'OG est associée au risque de récurrence de la FA et au risque thromboembolique [12].

Comme évoqué plus haut, ce remodelage structurel de l'OG va s'accompagner de l'apparition d'une fibrose de la paroi de l'OG [2] qui va pouvoir être quantifiée en imagerie par résonnance magnétique (IRM). La présence d'une fibrose de la paroi de l'OG, diagnostiquée et quantifiée en IRM par une stase du gadolinium sur les séquences de rehaussement tardif (***fig. 4***), est corrélée aux zones de réentrée électrique qui permettent la FA et augmente le risque d'échec de la procédure et le risque de récidive au décours de l'ablation de la FA [13]. Le rehaussement tardif de la paroi de l'OG dans la FA est associé à une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire et particulièrement d'accident vasculaire cérébral [14].

Il existe une relation étroite entre fibrose atriale en IRM et insuffisance cardiaque [15] qui explique un peu mieux le risque thromboembolique associé à la FA en présence d'une insuffisance cardiaque. Cependant, en pratique clinique, l'accessibilité à l'IRM peut rendre difficile l'évaluation routinière de la fibrose atriale en présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une FA. Ainsi, et bien que peu utilisé en pratique clinique, le *strain* de l'OG, accessible en échocardiographie transthoracique (***fig. 5***), a été corrélé à la fibrose atriale quantifiée en IRM. Au-delà du CHA_2DS_2-VASc, la défor-

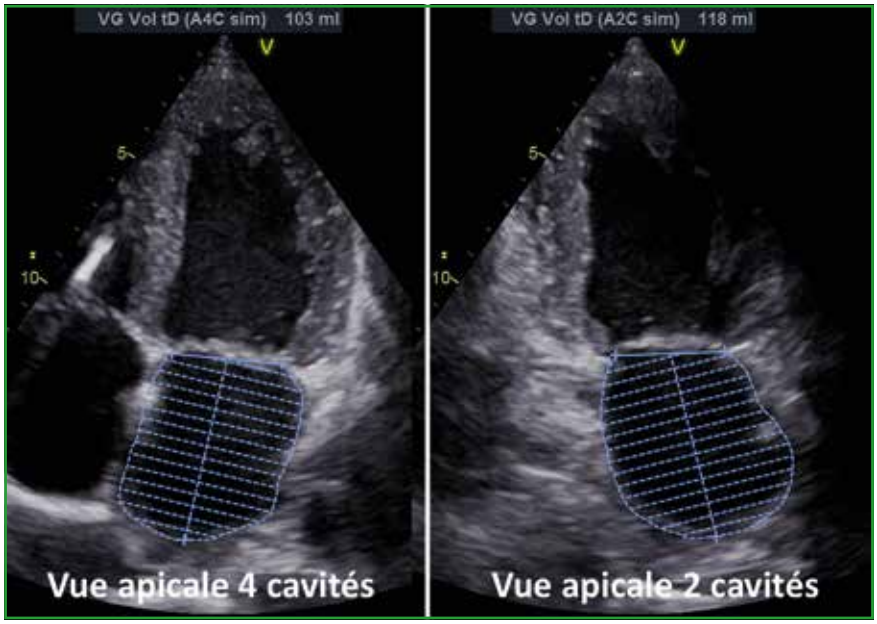


Fig. 3 : Mesure du volume de l'oreillette gauche en échocardiographie transthoracique.

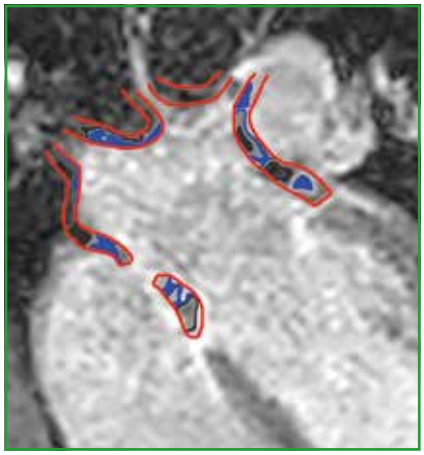


Fig. 4 : Fibrose atriale. Paroi myocardique atriale délimitée **en rouge** avec rehaussement tardif (fibrose) de la paroi atriale **en bleu**.

	Valeurs normales	Légèrement dilatée	Modérément dilatée	Sévèrement dilatée
Volume maximal indexé de l'OG (mL/m^2)	16-34	35-41	42-48	> 48

Tableau I : Valeurs normales et pathologiques du volume indexé de l'oreillette gauche (d'après [10]).

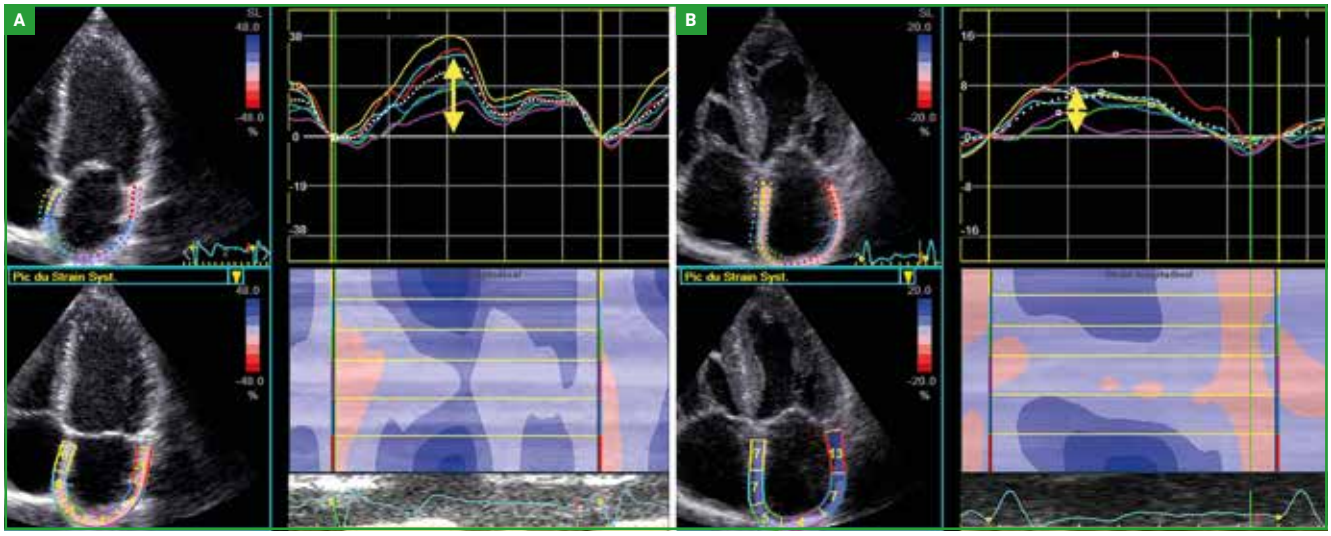


Fig. 5 : *Strain* de l'oreillette gauche. **A :** pic de *strain* de l'oreillette gauche normal mesuré à 31 % ; **B :** altération du pic de *strain* de l'oreillette gauche mesuré à 8 %.

mation (*strain*) atriale gauche permet d'estimer le risque thromboembolique et donne une information pronostique supplémentaire chez les patients en FA [16]. Une valeur seuil de 12 % est associée à une augmentation du risque thromboembolique [16] et une valeur de 23 % au risque de récidive de FA après ablation [17].

Perspectives en imagerie de la fibrillation atriale

Le récent développement des gamma-caméras à semi-conducteur cadmium-zinc-telluride (CZT) permettant une haute résolution spatiale et une grande sensibilité en énergie ouvre la perspective du développement de l'imagerie moléculaire dans le domaine de la FA. À titre d'exemple, l'utilisation du Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG), un analogue de la noradrénaline, permet une quantification anatomique et fonctionnelle des structures du système nerveux autonome atrial qui jusqu'alors ne pouvaient être visualisées [18]. Cette information fonctionnelle sur l'innervation atriale devrait permettre de mieux appréhender, et de façon non invasive, les processus qui accompagnent l'initiation et le maintien de la FA.

Conclusion

L'insuffisance cardiaque, en favorisant le remodelage de l'oreillette gauche, est intimement liée à la FA. Le rôle de l'imagerie non invasive va consister à dépister au plus tôt les différentes étapes physiopathologiques du remodelage atrial qui vont initier et maintenir la FA. Les indices d'altération des paramètres de diastole, la dilatation de l'OG et plus récemment la mesure de la déformation (*strain*) de l'OG sont autant de données qui permettent de prédire la survenue d'une FA et de mieux estimer le risque thromboembolique. La quantification de la fibrose atriale en IRM, quant à elle, est associée au risque cardiovasculaire et permet d'alerter sur le risque d'échec des procédures d'ablation et de récidive du trouble du rythme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha 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. Anne W, Willems R, Roskams T *et al.* Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2005;67:655-666.
3. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP *et al.* Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3:606-615.
4. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C *et al.* Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:852-860.
5. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:493-505.
6. Donal E, Lip GYH, Galderisi M *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:355-383.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
8. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:1321-1360.

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

9. Santos M, Rivero J, Mc Cullough SD *et al.* E/e' Ratio in Patients With Unexplained Dyspnea: Lack of Accuracy in Estimating Left Ventricular Filling Pressure. *Circ Heart Fail*, 2015; 8:749-756.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:233-270.
11. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME *et al.* Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*, 2006;47:1018-1023.
12. Osranek M, Bursi F, Bailey KR *et al.* Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart*, 2005;26:2556-2561.
13. Cochet H, Dubois R, Yamashita S *et al.* Relationship Between Fibrosis Detected on Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance and Re-Entrant Activity Assessed With Electrocardiographic Imaging in Human Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018;4:17-29.
14. King JB, Azadani PN, Suksaranjit P *et al.* Left Atrial Fibrosis and Risk of Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1311-1321.
15. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017;3:791-802.
16. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K *et al.* Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA(2)DS(2)-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:709-716.e4.
17. Motoki H, Negishi K, Kusunose K *et al.* Global left atrial strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:1184-1192.
18. Romanov A, Minin S, Breault C *et al.* Visualization and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT 123I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 2017;106:76-78.

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

réalités
CARDIOLOGIQUES

Bulletin d'abonnement

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Cardiologiques***

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement
☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)
Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

La cardiopathie rythmique : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : Les dysfonctions ventriculaires gauches induites par les arythmies (CR) constituent une étiologie sous-estimée au cours de l'insuffisance cardiaque. Le diagnostic, le plus souvent rétrospectif, rend leur prise en charge difficile.
Les mécanismes impliqués dans la genèse de ces CR sont multiples associant facteurs rythmiques (tachycardie, arythmie, asynchronisme), activation neurohumorale, remodelage cellulaire et extracellulaire, perturbation du stress oxydant ou du métabolisme énergétique mais aussi terrain génétique.
La prise en charge repose sur la gestion des symptômes et le traitement optimal de l'insuffisance cardiaque. Le recours aux antiarythmiques, en fonction du type d'arythmie et du profil du patient, constitue une option valable. Le recours à l'ablation, surtout dans la fibrillation atriale (FA), semble être une voie prometteuse dans l'avenir.

A. PATHAK[1,2], L. LEPAGE[2], O. FONDARD[2], N. BIZARD[1,2], R. CASSAGNEAU[2,3]
[1] Unité d'HTA, FDR et Insuffisance Cardiaque, GCVI, Inserm 1048, Clinique Pasteur, TOULOUSE ;
[2] GCVI, Clinique Pasteur, TOULOUSE ;
[3] Unité de Rythmologie, GCVI, Clinique Pasteur, TOULOUSE.

La cardiopathie rythmique se définit par une cardiopathie dilatée, à fraction d'éjection altérée ou symptomatique, pour laquelle le bilan étiologique élimine les causes classiques d'insuffisance cardiaque (IC) et évoque l'association possible à une arythmie supraventriculaire ou ventriculaire, chronique, persistante ou aiguë. C'est le plus souvent une situation sous-diagnostiquée : le diagnostic, le plus souvent rétrospectif, donc tardif, rend difficile l'évaluation de la relation de causalité entre arythmie et insuffisance cardiaque et explique la prise en charge tardive. La coexistence fréquente de la fibrillation atriale (FA) avec l'insuffisance cardiaque ainsi que la possibilité par des techniques non pharmacologiques (ablation) de modifier les symptômes et le pronostic de cette situation (études CAMERA et CASTLE) ont remis en avant cette forme de CMD (cardiomyopathie dilatée) trop souvent ignorée.

Définition

La cardiopathie rythmique (CR) est la conséquence d'une arythmie supraventriculaire ou ventriculaire entraînant une dysfonction systolique quelles qu'en soient la nature et la durée, souvent difficiles à préciser. Dans les modèles expérimentaux, cette arythmie peut être induite par stimulation rapide durant 1 à 2 mois. Lorsque l'arythmie est neutralisée, on observe un retour à la fraction d'éjection (FE) normale au bout de 6 semaines. Le pronostic est rarement réservé, sauf dans les formes ventriculaires ou lorsque l'arythmie survient sur une cardiopathie préexistante car elles augmentent le risque de mort subite cardiaque.

Toutes les formes d'arythmie peuvent entraîner une CR avec une prévalence plus importante lorsqu'il s'agit de tachycardie atriale focale, d'extrasystoles ou de tachycardie ventriculaire non soutenue. Ainsi, la nosologie des CR regroupe deux formes de cardiopathies :
– celles dites de type 1, "pures" dans lesquelles seule l'arythmie est responsable de la CR, sa normalisation entraînant une régression de la dysfonction VG ;
– celles de type 2, qui se définissent par l'exacerbation d'une cardiopathie préexistante par une arythmie, la prise en charge de cette dernière entraînant un retour partiel à la normale de la FE [1-3].

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

Physiopathologie

La CR résulte de l'imbrication d'une arythmie, d'une tachycardie et d'un asynchronisme. La part de chacun de ces facteurs varie en fonction du type d'arythmie. Dans les modèles expérimentaux, la dysfonction ventriculaire s'induit de façon reproductible par le *pacing* rapide durant quelques semaines. On décrit classiquement 3 phases :
– une phase dite "phase de compensation", qui dure en général moins d'une semaine avec activation neurohormonale massive et remodelage précoce de la matrice extracellulaire avec, à ce moment, une fonction VG préservée ;
– une phase de dysfonction VG qui dure 1 à 3 semaines et complique l'activation permanente des systèmes neurohormonaux, dont le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). On observe à ce moment un remodelage cellulaire, l'apparition d'une dysfonction VG et un début de dilatation cavitaire ;
– la dernière phase survient après plus de 3 semaines de stimulation, avec une aggravation de la fonction ventriculaire gauche, parfois une défaillance de la pompe avec dilatation sévère, souvent le fait de modifications du calcium intracellulaire.

Chez l'homme, le développement est plus aléatoire. Ainsi, à charge rythmique équivalente, tous les patients ne développent pas une CR. Cela témoigne de l'existence d'un facteur génétique de terrain probable. Cependant, une tachycardie à plus de 100 bpm durant plus de 15 % de la journée a le potentiel d'entraîner la survenue d'une CR. La présentation et la cinétique de cette CR sont très variables. Les mécanismes chez l'homme sont partiellement connus mais ils associent ischémie, stress oxydant, anomalies des voies calciques intracellulaires, altération du métabolisme énergétique avec difficulté de stockage et d'utilisation de l'adénosine triphosphate (ATP). Au niveau cellulaire, on note un défaut d'alignement des myofibrilles avec élongation cellulaire et perte des sarcomères conduisant à une apoptose des cardiomyocytes. Cela aggrave la dilatation cavitaire et l'activation des systèmes neurohormonaux sympathiques et/ou rénine angiotensine ainsi que l'élévation des peptides natriurétiques circulants [4, 5].

Tachycardie et cardiopathie rythmique

Les tachycardies atriales focales sont une des causes les plus importantes de CR. Selon les séries, 8 à 10 % des patients avec ce type de tachycardie développent une CR. Le plus souvent, ces tachycardies viennent des veines pulmonaires avec un succès indéniable de l'ablation dans ces formes puisque plus de 95 % des patients ablatés récupéraient une fonction ventriculaire gauche normale.

Le flutter auriculaire peut, lui, être associé à une CR dans près de 25 % des cas avec, dans la plupart des cas, une régression de la dysfonction ventriculaire gauche (DVG) lorsque l'arythmie était résolue.

Les tachycardies supraventriculaires sont plus rarement associées à la survenue d'une CR, probablement du fait de la durée relativement courte des épisodes, à l'exception des tachycardies jonctionnelles réciproques, formes de TSV plus persistantes, surtout chez les enfants, avec un rôle important dans la genèse d'une CR.

Enfin, les TV idiopathiques qui naissent de la chambre de chasse ventriculaire peuvent conduire à une CR, le plus souvent à point de départ du VD. Elles sont de bon pronostic quand l'ablation a été réalisée. Parfois, ce sont des ESV qui initient des TV monomorphes, dont 7 % développent des CR [6, 7].

CR induites par la FA

Chez l'adulte, la FA constitue l'étiologie la plus prévalente de CR et l'association FA/CR est connue depuis longtemps. Ainsi, la FA et l'IC coexistent mais elles s'induisent aussi l'une l'autre et constituent respectivement des facteurs de risque ou d'aggravation de la pathologie coexistante. Dans la cohorte de Framingham, les patients en FA avaient un risque plus élevé de développer une IC d'un facteur 2. Les mécanismes responsables de cette CR induite par la FA sont multiples, mais on retient essentiellement la tachycardie irrégulière, la perte de la systole auriculaire et probablement une composante génétique. Le caractère irrégulier de la contraction ventriculaire a des conséquences hémodynamiques indépendantes de la fréquence cardiaque (FC). D'ailleurs, l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire associée à une stimulation, en neutralisant le caractère irrégulier des contractions, normalise la FE. De plus, en luttant contre l'asynchronisme atrioventriculaire, on minimise les méfaits de la dysfonction diastolique qui, en augmentant les pressions gauches et le remodelage auriculaire délétère, fait le lit de la FA.

Enfin, la coordination atrioventriculaire améliore l'inotropisme ventriculaire en minimisant l'impact de la perte de la systole auriculaire. Au-delà de ces effets hémodynamiques, il existe aussi un terrain génétique favorisant ces FA et CR. Ainsi, un grand nombre de mutations portant sur des gènes impliqués dans la fonction contractile, l'organisation du cytosquelette, se retrouvent chez les patients avec une cardiomyopathie non ischémique. Plus de 50 gènes d'intérêt ont été impliqués dans la genèse de ces CMD dans près de 30 % des cas, les 4 principaux étant celui de la titine, de la lamine A/C, des chaînes lourdes de myosine ou de la troponine T [8, 9].

Jusqu'à ce jour, le contrôle de la FC dans ces CR induites par la FA semblait l'option thérapeutique la plus opportune. L'essai AF-CHF n'a pas confirmé ce bénéfice chez des IC en classe 2-3 de la NYHA avec une FE < 35 % randomisés dans un bras contrôle de la FC pharmacologique

contre contrôle du rythme cardiaque. En revanche, au moins 6 essais suggèrent que le retour en rythme sinusal après ablation est plus efficace que le retour sinusal par une approche pharmacologique. Une revue systématique de 19 essais montre que cette approche assure une amélioration significative de la FE.

Deux essais ont impacté la pratique dans le domaine :

- Dans **l'essai CAMERA-MRI** [10], 68 patients en FA persistante et avec une cardiopathie non ischémique, sans causes structurelles apparentes, à FE < 45 % ont été répartis de façon aléatoire dans 2 bras – l'un, contrôle de la FC, l'autre ablation par cathéter – pour restaurer le rythme sinusal avec un suivi moyen prévu de 6 mois. Les patients avaient en moyenne 60 ans, une FE autour de 33 % et un score de CHADS-VASC autour de 2,4 ; la prise en charge de l'IC était optimale avec plus de 90 % des patients sous bêtabloquants et bloqueurs du SRAA. Une période de *run-in* a permis d'optimiser la FC chez tous, en moyenne à 78 bpm. Les patients du bras ablation ont eu un cerclage des veines pulmonaires et de la paroi postérieure. La charge arythmique était quantifiée par la mise en place d'un enregistreur sous-cutané. Le critère de jugement principal – amélioration de la FE – était de 18,3 % dans le bras ablation contre 4,4 % dans le bras contrôle (p < 0,0001). Près de 58 % dans le groupe ablation normalisèrent leur FE contre seulement 9 % dans le bras contrôle, avec toujours dans le bras ablation une diminution des symptômes et du taux de BNP.

- Dans **l'essai CASTLE-AF** [11], 363 patients insuffisants cardiaques (FE < 35 %) quelle que soit l'étiologie (dont près de la moitié ayant une cardiomyopathie ischémique [CMI]), en FA paroxystique ou permanente, porteurs d'un défibrillateur automatique implantable (DAI), ont été randomisés soit dans un bras ablation, soit dans un groupe dit médical (contrôle du rythme ou de la FC). Le critère de jugement principal associant mortalité toute cause ou hospitalisation pour IC était significativement diminué dans le bras ablation (OR : 0,62 ; IC 95 % : 0,43-0,87) à 37 mois. Individuellement, la mortalité toute cause, les hospitalisations pour IC ou la mortalité CV furent toutes abaissées significativement dans le bras ablation, avec même une amélioration de plus de 8 % de la FE dans ce bras. Les effets sur l'IC furent précoces (dès 6 mois) avec des effets sur la mortalité totale plus tardifs (au bout de 3 ans). La technique d'ablation reposait sur une isolation des veines pulmonaires qui entraînait une réduction de plus de 50 % de l'incidence des FA.

Ces deux essais soulignent l'importance de restaurer le rythme sinusal par ablation chez des patients en FA avec dysfonction VG, avec un impact non seulement sur la FE mais aussi sur la morbi-mortalité de ces patients.

CR et ESV

L'incidence des CR induites par extrasystole ventriculaire (ESV) varie entre 9 et 34 % selon les séries. Plusieurs mécanismes sont incriminés dont l'asynchronisme ventriculaire et les contractions ventriculaires ectopiques prématurées. On rapproche la physiopathologie de celle des cardiopathies induites par stimulation ventriculaire droite avec effet sur le *strain*, déficit de perfusion et d'innervation adrénergique. Il existe une relation entre l'origine (ESV initiées dans la chambre de chasse), le nombre d'ESV et la survenue de la CR, avec un effet seuil qui semble être à plus de 20 % sur le Holter (soit entre 17 000 et 30 000 ESV par jour).

Une seule étude rétrospective suggère la supériorité de l'ablation par rapport au traitement antiarythmique (amiodarone, bêtabloquant ou inhibiteur calcique) avec une amélioration de la FE de 10 à 15 %. Certains facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés comme une QRS large (plus de 150 ms), la présence d'une tachycardie ventriculaire (TV) non soutenue ou des ESV polymorphes ou naissant du cœur droit. L'identification de plus de 20 % d'ESV sur un Holter ECG chez un patient atteint d'une DVG doit inciter à mettre en place un traitement (pharmacologique ou ablation) [12-14].

Gestion de la CR

Une proposition est faite dans la ***figure 1***, même si les recommandations interna-

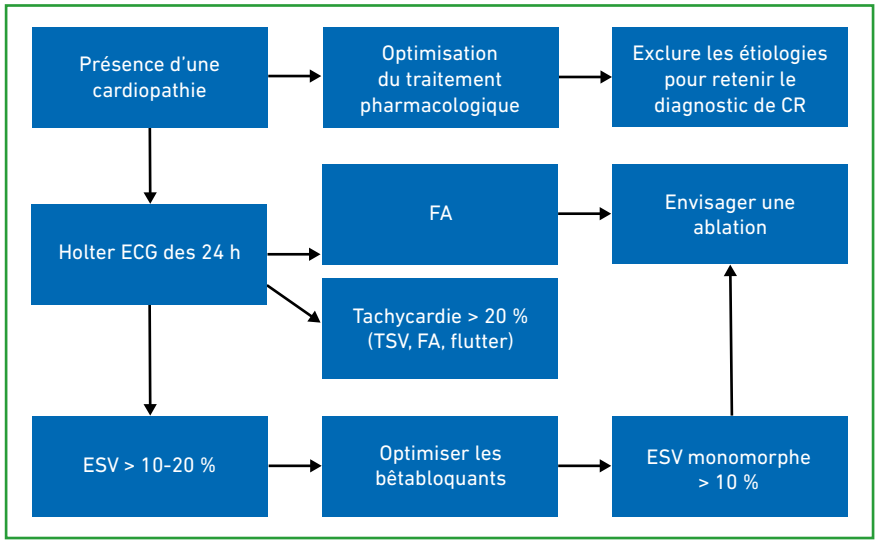


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge devant une suspicion de CR (modifié et adapté d'après [15]).

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

tionales ne préconisent pas l'utilisation de l'ablation au cours de la FA chez des IC, le niveau de preuve pour l'ablation augmente au fil du temps. Cette stratégie paraît efficace dans la CR, sans les effets indésirables des traitements pharmacologiques, mais probablement pas chez tous les patients. Ainsi, la survenue d'une arythmie chez un patient ayant une IC préexistante n'est pas l'indication idéale *a contrario* de la DVG survenant de façon concomitante à une arythmie. Les données IRM pourraient améliorer le dépistage du candidat idéal (absence de fibrose, absence de rehaussement tardif) de même que la présence ou non de comorbidités ou la préférence du patient [15].

Conclusion

Les arythmies représentent une cause sous-estimée de dysfonction ventriculaire gauche. Elles constituent un facteur de risque mais aussi de progression et de mauvais pronostic lors d'une DVG. La FA, qui est l'arythmie le plus fréquemment responsable de CR, reste sous-diagnostiquée et sa prise en charge par ablation paraît offrir plus d'avantages que le contrôle de la FC. L'ablation des patients en FA avec une CR entraînant par ailleurs une amélioration de la FE et un effet sur la morbi-mortalité doit faire considérer cette option de façon plus proactive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN *et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol*, 1997;29:709-715.
2. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med*, 2003;114:51-55.
3. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE *et al.* Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1714-1728.
4. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF *et al.* Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation*, 1987;75:857-867.
5. Moe GW, Stopps TP, Angus C *et al.* Alterations in serum sodium in relation to atrial natriuretic factor and other neuroendocrine variables in experimental pacing-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1989;13:173-179.
6. Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O *et al.* Tachycardia-induced car- diomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011;22:663-668.
7. Calo L, De Ruvo E, Sette A *et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: mechanisms of heart failure and clinical implications. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2007;8:138-143.
8. Cha YM, Redfield MM, Shen WK *et al.* Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation*, 2004;109:2839-2843.
9. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM *et al.* Atrial fibrillation and heart failure - cause or effect? *Heart Lung Circ*, 2017;26:967-974.
10. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT *et al.* Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction (CAMERA-MRI). *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1949-1961.
11. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:417-427.
12. Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*, 1998;73:430-433.
13. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM *et al.* Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation*, 2005;112:1092-1097.
14. Del Carpio Munoz F, Syed FF, Noheria A *et al.* Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011;22:791-798.
15. Sugumar H, Prabhu S, Voskoboinik A *et al.* Arrhythmia induced cardiomyopathy. *J Arrhythmia*, 2018;34:376-383

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

Contrôle de la fréquence cardiaque : l'excès de vitesse est parfois délétère

RÉSUMÉ : Le contrôle de la fréquence cardiaque (FC) est une des clés de la prise en charge de la fibrillation atriale (FA), même chez les patients traités par une stratégie de contrôle du rythme. Le choix du contrôle de la FC, de ses objectifs et de ses moyens dépend des symptômes et des caractéristiques cliniques du patient. La tendance actuelle est de ne pas fixer d'objectifs trop stricts de contrôle de la FC si les symptômes de la FA sont peu invalidants et si l'éventuelle insuffisance cardiaque est contrôlée.

L'ablation du nœud atrioventriculaire avec implantation d'un stimulateur cardiaque est utilisée comme approche de dernier recours pour le contrôle de la FC, mais ce doit être une option précoce dans la prise en charge des patients avec FA traités par resynchronisation biventriculaire.

Bien que le contrôle de la FC soit (avec la prévention de l'AVC) le premier problème de prise en charge pour les patients avec FA, de nombreuses questions sans réponse subsistent, en particulier sur la cible optimale de FC et sur l'identification des patients qui nécessitent une prise en charge plus agressive pour éviter une dégradation hémodynamique et des événements cardiovasculaires plus graves au cours du suivi.

L. FAUCHIER
CHU Trousseau, TOURS.

La plupart des études anciennes comparant dans la fibrillation atriale (FA) les stratégies de contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque (FC) n'ont pas pu démontrer de supériorité du contrôle du rythme sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie [1-4]. Un assez grand nombre de cliniciens a donc recours à la stratégie de contrôle de la FC en cas de FA. Dans le registre RecordAF, la stratégie de contrôle de la FC était ainsi utilisée dans 60 % des cas en première intention aux États-Unis et dans 40 % des cas en Europe [5].

En revanche, il reste parfois difficile de savoir au niveau individuel si un contrôle strict de la FC est préférable à son contrôle moins rigoureux. Pendant longtemps, les sociétés savantes ont recommandé un contrôle assez strict de la FC, avec l'objectif ambitieux mais non démontré "d'améliorer la qualité de vie et les capacités d'effort, et de réduire les symptômes, le risque d'insuffisance cardiaque et la mortalité". Cependant, ce contrôle strict de la fréquence est potentiellement associé à plus d'effets délétères liés au traitement ralentisseur (bradycardie plus ou moins symptomatique, syncope, implantation d'un stimulateur cardiaque qui se fait parfois par principe) et des analyses *post hoc* des études AFFIRM et RACE avaient montré qu'une FC un peu plus rapide ne semblait pas associée à une dégradation évidente du pronostic avant même l'étude randomisée RACE II.

Intérêt du contrôle adéquat de la FC dans la FA

La FA peut avoir des effets hémodynamiques nocifs et une nuisance symptomatique. En FA, les oreillettes éjectent

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

peu efficacement le sang et ne contribuent pas au volume systolique, réduisant ainsi le débit cardiaque de 20 à 30 % [6]. La fréquence ventriculaire irrégulière et généralement rapide réduit encore le remplissage ventriculaire et le volume systolique. L'irrégularité du rythme et le volume d'éjection réduit provoquent les symptômes et contribuent au développement ou à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque [7]. La réduction du volume d'éjection devient encore plus marquée avec les FC élevées. Cette baisse du débit cardiaque peut s'exacerber chez les patients insuffisants cardiaques, aussi bien avec que sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et peut faciliter une détérioration clinique ultérieure marquée [8]. Des FC élevées prolongées peuvent ainsi provoquer ou aggraver une cardiomyopathie dite rythmique.

Le contrôle efficace de la FC en cas de FA aboutit à une cadence ventriculaire appropriée qui réduit les symptômes et permet l'exercice. Le contrôle de la FC doit éviter la bradycardie et réduire le risque de cardiomyopathie rythmique ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les fréquences cardiaques trop rapides ou trop lentes sont en effet possiblement délétères. Un contrôle adéquat peut donc être défini comme la FC qui produit le débit cardiaque nécessaire aux demandes physiologiques spécifiques du patient et évite les conséquences néfastes à plus long terme.

L'étude RACE II

L'étude multicentrique randomisée RACE II a comparé l'effet de deux stratégies de contrôle de la FC sur la morbi-mortalité en cas de FA permanente [9]. Dans cette étude prospective de stratégie thérapeutique forcément ouverte, les patients inclus devaient être âgés de moins de 80 ans et avoir une FA permanente avec une FC > 80 bpm. Ils étaient randomisés entre :
– une stratégie de contrôle strict de la FC pour obtenir une cadence ventriculaire < 80 bpm à l'ECG au repos et < 110 bpm lors d'un effort modéré
et
– une stratégie de contrôle moins strict avec une cadence ventriculaire de repos < 110 bpm.

Ces chiffres étaient ceux fixés comme objectifs à atteindre dans l'étude AFFIRM pour le contrôle de la FC qui avait une efficacité similaire au contrôle du rythme sur la mortalité totale, et de ce fait ceux proposés par les recommandations internationales jusqu'en 2010.

Le critère primaire de jugement dans RACE II était un composite un peu large de morbi-mortalité comprenant les décès de causes cardiovasculaires, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les AVC, les embolies systémiques, les hémorragies et les arythmies engageant le pronostic vital avec un objectif de non-infériorité de la stratégie de contrôle la moins stricte. La FC à l'inclusion était de 96 bpm et le contrôle de la fréquence a fait appel au traitement bêtabloquant, aux inhibiteurs calciques bradycardisants et à la digoxine. Après un suivi de 2 à 3 ans, la FC était de 76 ± 14 bpm dans le groupe contrôle strict alors qu'elle était de 85 ± 14 bpm dans le groupe contrôle moins strict. Il est survenu 43 événements (14,9 %) dans le groupe contrôle strict contre 38 dans le groupe contrôle moins strict (12,9 %), la différence de 2 % (IC 95 % : -7,6 - 3,5 %) répondant au critère initial de non-infériorité ($p < 0,001$).

Dans le registre RecordAF, il avait déjà été constaté que 75 % seulement des patients avaient une FC < 80 bpm lorsqu'on adoptait la stratégie de contrôle de fréquence [5]. Dans RACE II, la FC cible a été atteinte chez 97 % des patients du groupe contrôle lâche mais chez seulement 67 % des patients du groupe avec contrôle strict. Pour atteindre ce résultat, le nombre de visites était largement moindre dans le groupe contrôle lâche (75 visites avec une médiane à 0) que dans le groupe contrôle strict (684 avec une médiane à 2). Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes concernant les symptômes et les événements indésirables au cours du suivi.

La stratégie de contrôle moins rigoureux de la FC est donc non inférieure à celle du contrôle strict et elle a l'avantage de nettement simplifier le suivi. Cette étude a ses limites, particulièrement la durée de surveillance qui était de 3 ans au maximum, alors que l'on peut spéculer que le mauvais contrôle de la FC peut être associé à un risque de cardiomyopathie rythmique symptomatique sur le plus long terme. En même temps, nous avons tous constaté que les exemples les plus nets de cardiopathie rythmique n'attendent pas 3 ans pour se développer.

L'étude RACE II a inclus des patients déjà relativement contrôlés sur leur fréquence et on ne peut préjuger des résultats potentiels chez des patients plus rapides. Les résultats de cette étude ont donc simplifié nos pratiques, même si les cibles de FC proposées ne sont pas vraiment draconiennes. Il faut sans doute rester attentif chez les patients présentant une cardiopathie, encore que c'est dans la population la plus à risque avec des scores CHADS2 > 2 que le contrôle strict s'est avéré le plus délétère pour des raisons qui restent troubles. Ces résultats tiennent-ils au contrôle de la fréquence ou à l'effet délétère des médicaments utilisés ? Y a-t-il eu des conséquences néfastes liées à l'utilisation plus importante de digitaliques ? En d'autres termes, la question se pose à nouveau de savoir si ce qui a posé problème était la cible qui était fixée ou les moyens qui ont été employés pour l'atteindre.

Les résultats de RACE II ont beaucoup étonné lors de leur publication. La conclusion à tirer n'est pas que le ralentissement de la FC n'a aucun intérêt chez les patients en FA pour lesquels on choisit une stratégie de contrôle de la FC. Elle est plutôt que les objectifs que nous nous fixions jusque-là, ici évalués prospectivement, n'étaient vraisemblable-

ment pas les bons. Il faut probablement tenir compte du temps passé avec des FC élevées, ou alors considérer que les FC délétères sont peut-être plus élevées que ce que nous pensons. Il faut surtout tenir compte des symptômes de chaque patient et ne pas se limiter à une FC théorique à l'ECG, identique pour chacun. Les recommandations de prise en charge de la FA proposées depuis ont donc dû habilement tenir compte de ces résultats un peu inattendus, puisqu'aucune autre étude ne permet de les contredire. On peut à l'inverse ne pas les cautionner fermement au motif identique que cette étude est isolée.

Les recommandations pour le contrôle médicamenteux de la FC

Depuis la publication de l'essai RACE II, les recommandations européennes sur la prise en charge de la FA proposent une stratégie non agressive de contrôle de la FC comme première approche chez les patients asymptomatiques avec FA et chez les patients présentant des symptômes limités [10]. En cas de persistance des symptômes, d'aggravation ou de persistance de l'insuffisance cardiaque, de traitement par resynchronisation biventriculaire nécessitant une stimulation permanente, une approche de contrôle de la FC plus stricte est recommandée. Ce contrôle plus strict de la cadence ventriculaire peut donc être indiqué s'il persiste des palpitations, une congestion, ou des épisodes d'hypotension, ou dans le cadre particulier d'une ischémie évolutive, d'une dysfonction diastolique sévère ou d'une cardiomyopathie hypertrophique, bien que les effets bénéfiques de ce contrôle plus strict ne soient pas établis clairement. Après l'atteinte de la cible plus stricte de FC, un Holter de 24 h est recommandé afin d'évaluer la bonne tolérance du traitement (pour identifier une bradycardie ou des pauses).

Les recommandations américaines de 2014 préconisent un contrôle plus strict de fréquence (FC de repos < 80 bpm) chez les patients symptomatiques [11]. Une stratégie de contrôle de la fréquence moins agressive (fréquence cardiaque au repos < 110 bpm) paraît raisonnable tant que les patients restent asymptomatiques et ont une fonction ventriculaire gauche conservée. Les recommandations canadiennes de 2014 préconisent une fréquence cardiaque au repos inférieure à 100 bpm et l'évaluation de la fréquence cardiaque à l'exercice chez les patients avec des symptômes à l'effort [12].

Le contrôle de fréquence en cas de FA avec IC comprend le plus souvent un bêtabloqueur, mais elle doit être adaptée en fonction de la maladie cardiaque sous-jacente et du niveau d'activité du patient. La digoxine doit plutôt être réservée pour le contrôle de fréquence chez les patients avec FA qui sont sédentaires, avec dysfonction systolique gauche, en particulier lorsque les bêtabloqueurs ne permettent pas un contrôle de la fréquence suffisant ou quand ils sont mal tolérés ou contre-indiqués [6, 10].

Contrôle non pharmacologique de la fréquence cardiaque

L'ablation par radiofréquence (ARF) du nœud atrioventriculaire (NAV) dans la FA est utilisée en complément de l'implantation d'un pacemaker lorsque le contrôle de la FC est insuffisant. Le bénéfice sur le ralentissement de la cadence ventriculaire et sur certains symptômes est immédiat, mais les conséquences de cette procédure irréversible sur des critères durs de morbi-mortalité à long terme sont parfois débattues.

L'ablation du NAV permet un contrôle radical de la FC et améliore la plupart des symptômes des patients qui ont une cadence ventriculaire élevée rebelle aux bradycardisants [13, 14]. Les patients les plus susceptibles de bénéficier de cette thérapie sont ceux qui sont les plus symptomatiques avec une cadence ventriculaire restant rapide sous freinateurs du nœud AV. L'alternance de FC très élevée et très lente est également une bonne indication puisque cela témoigne à la fois d'une inefficacité et d'un risque de toxicité des médicaments.

Cette approche a des limites : perte du synchronisme atrioventriculaire si les patients ont un rythme sinusal intermittent et une seule sonde ventriculaire, dépendance définitive au stimulateur cardiaque, et risque de détérioration de la fonction ventriculaire gauche induite par la stimulation et l'éventuel asynchronisme ventriculaire. Les recommandations proposent assez logiquement cette stratégie lorsque le traitement médicamenteux paraît insuffisant en termes d'efficacité et il faut préférer une stimulation biventriculaire si le patient n'est pas déjà porteur d'un stimulateur cardiaque [10].

Pour les patients préalablement porteurs d'un pacemaker avec stimulation limitée au ventricule droit, l'ARF du NAV peut déjà apporter une amélioration significative, et la mise en place d'une sonde de stimulation ventriculaire gauche peut se faire ultérieurement si cette amélioration est insuffisante. En cas de dysfonction systolique, le choix entre pacemaker ou défibrillateur est parfois difficile pour les patients âgés ou si l'on imagine qu'il y a une part de cardiomyopathie rythmique manifeste (avec une temporalité nette et répétée entre cadence ventriculaire élevée et dégradation de la fonction VG) possiblement régressive avec le contrôle efficace de la FC.

Dans une population de patients tout-venant avec FA avec le plus long suivi rapporté à ce jour, nous avons pu montrer que l'ARF du NAV était associée à une mortalité plus basse [15]. Parmi 8 962 patients consécutifs hospitalisés avec FA (71 ans en moyenne), 53 % ont eu une stratégie de contrôle de la fréquence ventriculaire. Parmi ceux-là, 218 ont eu une ARF du NAV. Les patients avec ARF du NAV avaient le même âge mais étaient plus graves en termes de comorbidités et de prévalence et sévérité de l'insuffisance

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

cardiaque. Néanmoins, leur mortalité n'était pas plus élevée. En tenant compte de la plus grande sévérité de l'état initial par analyse multivariée, l'ARF du NAV était associée de manière significative et indépendante à un risque plus bas de mortalité au cours du suivi (*hazard ratio*: 0,59 ; p = 0,01). Lorsqu'elle paraît nécessaire, l'ARF du NAV en cas de FA est donc une procédure sûre et elle pourrait améliorer la survie à long terme. Ceci semble se confirmer avec les résultats préliminaires de l'essai randomisé APAF-CRT [16].

Conclusion

Le contrôle adéquat de la fréquence ventriculaire dans la FA (celui qui permet de fournir le débit cardiaque nécessaire pour les besoins physiologiques du patient et qui prévient les conséquences néfastes) est un élément crucial de la prise en charge de la FA. Cependant, il existe des lacunes dans les niveaux de preuve qui rendent les recommandations difficiles pour toutes les situations cliniques.

Le contrôle de la FC est un traitement de fond pour tous les patients atteints de FA, y compris ceux traités avec une stratégie de contrôle du rythme. Une approche peu agressive du contrôle de la FC est facile, sûre et efficace pour de nombreux patients, et doit être l'approche initiale pour ceux ayant peu de symptômes et, *a priori*, un faible risque d'aggravation hémodynamique. Un contrôle plus strict de la cadence ventriculaire est nécessaire lorsque les symptômes persistent ou que la fonction ventriculaire gauche se détériore.

Les patients avec un premier accès de FA, une maladie rythmique atriale, un pacemaker (ou défibrillateur) avec resynchronisation biventriculaire nécessitent une attention particulière. L'ablation de la jonction atrioventriculaire est un traitement de recours après l'échec du traitement médicamenteux bradycardisant. Néanmoins, bien que le contrôle de la FC soit (avec la prévention de l'AVC) le premier problème de prise en charge pour les patients avec FA, de nombreuses questions sans réponse subsistent. Elles concernent en particulier la cible optimale de FC au repos et à l'effort et l'identification des patients nécessitant une prise en charge plus agressive pour éviter une dégradation hémodynamique et des événements cardiovasculaires plus graves au cours du suivi.

BIBLIOGRAPHIE

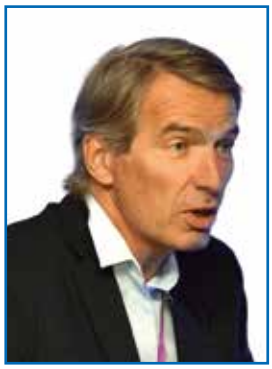
1. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP *et al.* Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002;347:1825-1833.
2. Roy D, Talajic M, Nattel S *et al.* Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control *versus* rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008;358:2667-2677.
3. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H *et al.* Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:493-501.
4. Ha ACT, Breithardt G, Camm AJ *et al.* Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control *versus* rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014;7:896-904.
5. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J *et al.* The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2010;105:687-693.
6. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJGM *et al.* Rate control in atrial fibrillation. *Lancet Lond Engl*, 2016;388:818-828.
7. Daoud EG, Weiss R, Bahu M *et al.* Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*, 1996; 78:1433-1436.
8. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG *et al.* Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved *Versus* Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 2016;133:484-492.
9. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM *et al.* RACE II Investigators. Lenient *versus* strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010;362:1363-1373.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016;37:2893-2962.
11. 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.
12. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB *et al.* CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*, 2014;30:1114-1130.
13. Betts TR. Atrioventricular junction ablation and pacemaker implant for atrial fibrillation: still a valid treatment in appropriately selected patients. *Europace*, 2008;10:425-432.
14. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M *et al.* Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:1472-1481.
15. Garcia B, Clementy N, Benhenda N *et al.* Mortality After Atrioventricular Nodal Radiofrequency Catheter Ablation With Permanent Ventricular Pacing in Atrial Fibrillation: Outcomes From a Controlled Nonrandomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016;9.
16. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F *et al.* APAF - CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*, 2018;39:3999-4008.

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

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

Le contrôle du rythme cardiaque. Bâtir des “CASTLE” en Espagne ?

RÉSUMÉ : Bâtir des châteaux en Espagne, proposer une thérapie irréalisable ? Non, CASTLE-AF l'a fait. Il s'agit d'une étude très importante dans l'histoire de l'ablation de la FA puisque pour la première fois, de façon irréfutable, une étude bien conduite prouve que l'ablation de la FA est supérieure au traitement médical sur le plan de la morbi-mortalité comparée au traitement médical.
Après sélection et optimisation du traitement médical, 363 patients ont été randomisés entre traitement médical et ablation de la FA par radiofréquence. Les résultats sont sans appel : l'ablation est supérieure au traitement médical concernant le critère primaire (mortalité toutes causes ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque) (28 % *versus* 44 % ; p = 0,007), réduction des décès toutes causes (13 % *versus* 25 % ; p = 0,01), des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (21 % *versus* 36 % ; p = 0,004), ainsi que pour la mortalité cardiovasculaire (11 % *versus* 22 % ; p = 0,009).



P. DEFAYE
Unité de Rythmologie et Stimulation cardiaque, CHU Grenoble Alpes, GRENOBLE.

En moins de deux décennies, l'ablation de la fibrillation atriale (FA) est devenue une procédure extrêmement efficace dans le traitement curatif de la FA paroxystique et persistante de moins de 1 an. Cette technique s'est développée de façon majeure avec de multiples centres d'expertise dans notre pays et avec des taux de complications minimes. Cela a entraîné la modification des recommandations qui sont devenues de première intention, que les patients aient ou non une insuffisance cardiaque [1]. Mais, pour l'instant, ces recommandations sont basées sur des études ayant montré une amélioration importante des signes fonctionnels et non pas sur l'amélioration de la survie ou de la morbidité. Tout va peut être changer avec les résultats de CASTLE-AF ?

L'étude CASTLE-AF a été publiée très récemment dans le *New England Journal of Medicine* [2]. Elle a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet de l'ablation comparée au traitement médical pour des patients présentant de la FA symptomatique associée à une insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation principal est très dur puisqu'il s'agit de la mortalité. Des patients avec FA paroxystique (30 %) et persistante (70 %) ont été inclus. Leur fraction d'éjection est < 35 % et ils ont tous un défibrillateur, soit double chambre (73 %), soit CRT-D (27 %), de marque Biotronik (sponsor de l'étude). Un nombre très important de patients ont été recrutés initialement (3 013 patients) dans 33 pays mais beaucoup ont été ensuite exclus (2 615 patients exclus). La raison principale de l'exclusion a été la présence d'un défibrillateur d'une marque différente du sponsor de l'étude (n = 975 ; 32 %). Les autres raisons d'exclusion sont, dans l'ordre, une FA asymptomatique, le refus de signer le protocole, l'absence d'échec ou l'intolérance aux antiarythmiques, ainsi que l'absence d'insuffisance cardiaque.

Durant la phase initiale de l'étude et pendant 5 semaines, les médicaments

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

de l'insuffisance cardiaque ont été optimisés en tenant compte des dernières recommandations. Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque était donc optimal pour ces patients : 92 % des patients avaient une polythérapie à dose efficace incluant β-bloquant, IEC ou ARA2 et antialdostérone.

Par ailleurs, 70 % des patients randomisés dans le groupe traitement médical ont plutôt choisi une stratégie de contrôle de la fréquence devant la faible efficacité des traitements antiarythmiques dans cette population [3]. Les autres patients étaient sous amiodarone.

En fait, 40 % de cette population n'a jamais eu d'amiodarone. Un taux identique de patients dans le bras ablation a été traité par antiarythmiques incluant l'amiodarone, ce qui réduit ou élimine le risque de biais lié à la responsabilité potentielle du traitement antiarythmique pour la surmortalité du bras traitement médical.

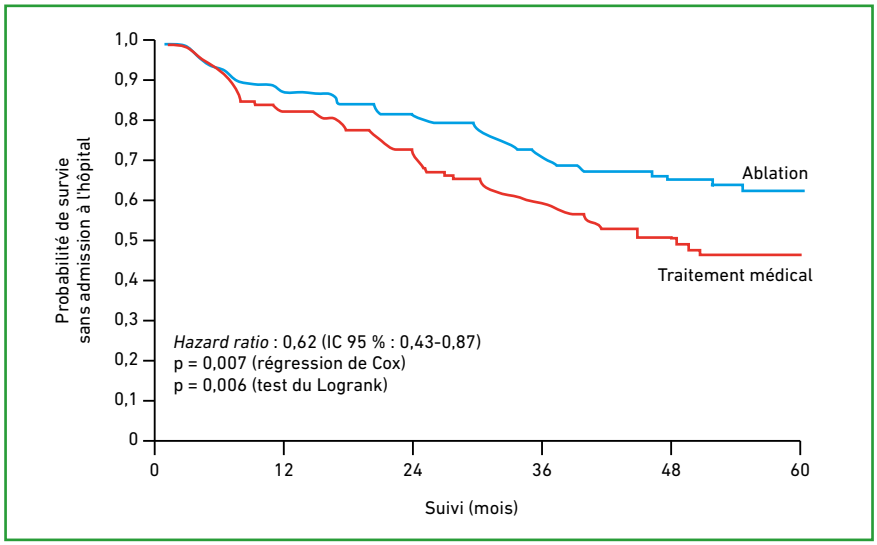


Fig. 1 : Courbe de Kaplan-Meier : décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (d'après [2]).

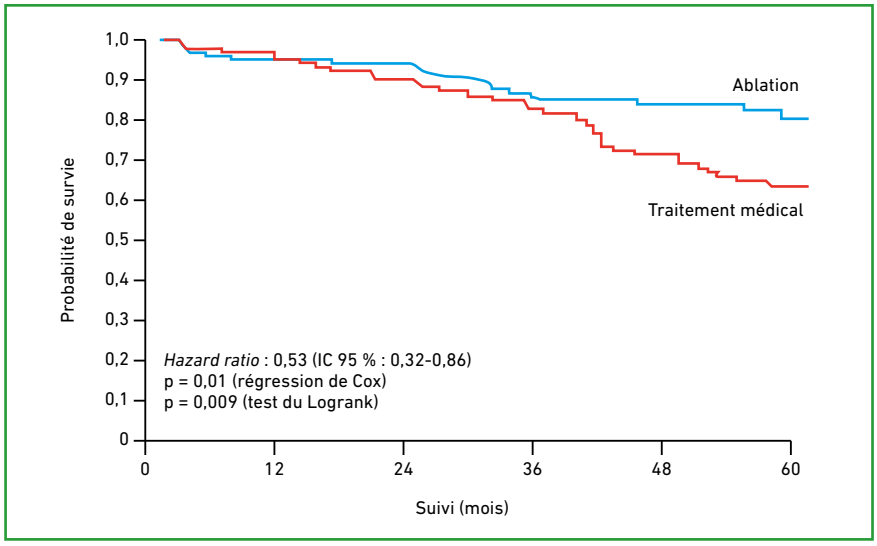


Fig. 2 : Courbe de Kaplan-Meier : décès toutes causes (d'après [2]).

Voici les résultats de l'étude CASTLE-AF :

>>> L'ablation réduit significativement le critère primaire de l'étude : mortalité toutes causes ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (28 % *versus* 44 % ; HR : 0,62 ; p = 0,007) (***fig. 1***). Le nombre de patients à traiter pour prévenir ce critère primaire est de 8,3, ce qui est relativement faible.

>>> De même, l'ablation de la FA réduit les décès toutes causes (13 % *versus* 25 % ; HR : 0,53 ; p = 0,01) (***fig. 2***), les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (21 % *versus* 36 % ; HR : 0,56 ; p = 0,004) et la mortalité cardiovasculaire (11 % *versus* 22 % ; HR : 0,49 ; p = 0,009).

Quelques remarques sont importantes à préciser dans cette étude :

>>> Concernant la technique d'ablation, il s'agit uniquement de radiofréquence. La cryoablation n'était pas autorisée dans cette étude. Sur le plan de la technique, les opérateurs choisissaient leur propre technique d'ablation mais il leur était demandé de réaliser au moins une isolation des 4 veines pulmonaires. En fait, 74/151 patients n'ont eu qu'une isolation des veines pulmonaires (49 %) alors que 77/151 patients (51 %) ont eu également une des lésions complémentaires suivantes :
– 39 patients : ligne du toit ;
– 29 patients : ablation du flutter droit ;
– 26 patients : ligne mitrale ;
– 13 patients : défragmentation (CAFE).

>>> À la fin de l'étude, la fraction d'éjection (FE) du VG est améliorée (8 % *versus* 0 % ; p = 0,005) ainsi que la survie sans arythmie (68 % *versus* 21 %). Dans le bras ablation, 65 % des patients ont une amélioration de la FEVG à plus de 35 %, critère majeur contribuant au bénéfice de l'ablation sur le plan de la morbi-mortalité.

>>> Ces résultats sont extrêmement solides qu'ils soient interprétés statistiquement en "patients traités" (*"as treated"*) ou en "intention de traiter".

Ils sont largement aussi positifs en faveur de l'ablation dans les 2 types d'interprétation statistique (HR 0,61 et 0,64). Quand une étude est aussi positive quelle que soit l'interprétation statistique ("intention de traiter" ou "per-protocole"), il est certain que cela renforce la solidité de ses résultats. Tous les critères primaires de l'étude ont par ailleurs été adjudiqués par un comité scientifique indépendant qui était aveugle concernant la randomisation.

Avant CASTLE-AF, seules quelques études avec de petits nombres d'inclusions (CAMTAF, AATAC et CAMERA-MRI) allaient dans le même sens. CASTLE-AF, étude avec un plus grand effectif, confirme parfaitement ces données [4-6].

L'étude AATAC [5] comparait l'ablation et l'amiodarone pour des patients associant FA et insuffisance cardiaque et porteurs de DAI/CRT. Dans cette étude, l'ablation était également supérieure au traitement médical en réduisant le nombre d'épisodes de FA ainsi que les hospitalisations, associée à une tendance à l'amélioration de la mortalité.

L'élément très original de CASTLE-AF est le bénéfice sur la mortalité à long terme. Les courbes de Kaplan-Meier de mortalité se séparent à long terme, après 3 ans. Cela est en défaveur de facteurs confondants.

Il ne s'agit pas de "bâtir des CASTLE en Espagne"… L'association FA et insuffisance cardiaque est maintenant un nouveau paradigme, traiter la FA de l'insuffisance cardiaque par ablation n'est dorénavant pas un objectif inatteignable. Jusqu'à présent, certains avaient plutôt tendance à contre-indiquer ces patients-là, pensant que les résultats n'étaient pas bons pour ce sous-groupe de patients ou dépassés pour un traitement interventionnel. Après CASTLE-AF, c'est un nouvel horizon qui s'ouvre avec probablement de nouvelles indications d'ablation [7].

Quelques points sont à discuter néanmoins concernant CASTLE-AF :

>>> Pour une des premières fois dans les études sur l'ablation de la FA, on ne considère pas qu'une récidive de FA de plus de 30 s est un échec. C'était la règle dans beaucoup d'études antérieures. Dans CASTLE-AF, c'est la charge de FA qui est évaluée. Celle-ci est réduite mais n'est pas éliminée. 63 % des patients dans le groupe ablation sont en rythme sinusal à 60 mois *versus* 22 % dans le groupe traitement médical. L'ablation n'élimine pas totalement la FA, elle diminue simplement la charge de FA et cela suffit à améliorer les patients. La charge de FA dans le groupe ablation correspond à 25 % du temps en FA *versus* 60 % dans le groupe traitement médical [8]. Cette charge de FA a été mesurée de façon exhaustive car tous les patients avaient un défibrillateur automatique implantable (DAI) avec une sonde atriale. Cette charge moyenne de FA dans le groupe ablation était inférieure à 30 %, avec pour 81 % des patients une charge inférieure à 5 %.

Au contraire, 56 % des patients randomisés dans le bras antiarythmique étaient en FA persistante en fin de procédure.

Cette diminution de la charge de FA, en opposition à l'élimination de la FA, a également été observée dans des études antérieures et sur la même thématique [4, 5, 9] avec des charges post-ablation variant entre 20 et 30 % dans les groupes ablation. Toutes ces études montrent donc que la "guérison" de la FA n'est pas impérative pour améliorer l'insuffisance cardiaque et que les objectifs doivent rester raisonnables pour ces patients. Une simple réduction de la charge en FA peut être suffisante pour obtenir un bénéfice clinique. Le fait de rester plus longtemps en rythme sinusal participe à l'amélioration grâce à plusieurs mécanismes potentiels : meilleur contrôle de la fréquence, régularité du rythme cardiaque et meilleur remplissage bien sûr. Tout cela participe à l'amélioration du débit cardiaque. De plus, on sait que l'ablation de la FA a une influence sur le système nerveux autonome par la dénervation des ganglions parasympathiques de l'oreillette gauche. On sait que cette dénervation peut être efficace indépendamment de l'effet sur la fibrillation atriale.

>>> Sur le plan des complications, le taux est très faible dans le groupe ablation. Il y a uniquement 15 complications rapportées (8 %) dans ce groupe mais pas de décès. Un seul patient dans le groupe ablation a développé une insuffisance cardiaque rapportée à la procédure. Cela est faible car l'ablation par radiofréquence utilise des sondes irriguées perfusées par du sérum et cela peut être délétère sur le plan de la surcharge volumique. Les ablations ont par ailleurs été réalisées dans des centres experts par des opérateurs expérimentés et les patients ont été sélectionnés, leur état clinique n'était probablement pas si grave.

>>> Les patients inclus dans cette étude ne sont probablement pas les insuffisants cardiaques typiques. Il s'agit majoritairement de patients de sexe masculin (85 %). L'âge médian est de 64 ans, relativement jeune. La fraction d'éjection moyenne est de 32 %. Plus de 90 % des patients inclus toléraient bien l'association IEC ou ARA2/β-bloquants/diurétiques. Le diamètre moyen de l'oreillette gauche est inférieur à 50 mm.

On ne peut donc pas extrapoler CASTLE-AF à tous les patients insuffisants cardiaques en FA et les patients de notre quotidien sont forcément différents.

Les résultats de CASTLE-AF ne peuvent probablement pas s'appliquer aux patients les plus graves, les plus âgés et les plus fragiles.

Dans une analyse de sous-groupe, les patients avec FEVG < 25 % ont même tendance à être aggravés par l'ablation. Il y a une prédominance d'hommes dans CASTLE-AF alors que de nombreuses

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

études montrent des résultats bien différents, parfois négatifs dans le sexe féminin [10].

Par ailleurs CASTLE-AF ne s'applique pas aux patients asymptomatiques.

>>> La qualité du contrôle de fréquence dans le groupe traitement médical n'est pas rapportée. Très peu de patients ont bénéficié dans ce bras de l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire (NAV) à 5 ans.

>>> Il y a quelques différences significatives entre les 2 groupes : plus grande incidence de diabète et de cardiopathie ischémique dans le groupe traitement médical.

>>> Certains sous-groupes ne bénéficient par ailleurs pas du tout de l'ablation, particulièrement les FEVG inférieures à 25 %.

>>> Les investigateurs de CASTLE-AF, nous l'avons déjà signalé, sont des opérateurs experts dans des centres experts. Est-ce que cette étude et ses résultats positifs peuvent être répliqués dans le monde réel de l'ablation ? Il y a eu très peu de complications pour ces patients alors qu'ils sont plus à risque qu'une population habituelle adressée pour ablation de FA.

A contrario, un registre récent sur l'ablation de la FA aux États-Unis fait réfléchir : entre 2000 et 2010, le taux de complications a augmenté progressivement, traduisant probablement le fait que les ablations de FA sont maintenant réalisées dans des centres à faible volume et à plus haut risque de complications [11].

>>> Les patients ont par ailleurs été choisis "tranquillement" et très progressivement puisque cela a pris 8 ans pour inclure 360 patients et une période de pré-inclusion a même été imposée pour optimiser le traitement médical.

Conclusion

"Bâtir des châteaux en Espagne" signifie quelque chose d'impossible ou d'irréalisable, ou tenter de construire des projets qui n'aboutiront pas. C'est exactement le contraire dans CASTLE-AF. En fait, l'ablation de la FA apparaît bénéfique dans un sous-groupe hautement sélectionné de patients insuffisants cardiaques sévères présentant de la FA et pour lesquels le traitement médical a échoué ou n'est pas toléré.

Cependant, des études complémentaires sont nécessaires avant d'adopter de façon générale cette stratégie pour tous les patients insuffisants cardiaques présentant de la FA. Les données de CABANA, qui ont été récemment présentées à HRS 2018, vont dans le même sens en montrant une amélioration de la morbi-mortalité après ablation de la FA, indépendamment de l'insuffisance cardiaque. L'étude EAST-AFNET 4 est une autre étude dont le but est de montrer qu'une ablation précoce de la FA est bénéfique quand elle est effectuée peu de temps après le diagnostic. Nous attendons impatiemment ses résultats.

En tout cas, cela semble "valoir le coup" de proposer une ablation de FA à ces patients en plus d'un traitement par DAI ou CRT-D.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*, 2016;18:1609-1678.
2. Marrouche NF, Brachman J, Andresen D *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:417-427.
3. Roy D, Talajic M, Nattel S *et al.* AF and congestive heart failure. Rythm control *versus* rate control for AF and HF. *N Engl J Med*, 2008;358:2667-2677.
4. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I *et al.* A randomized trial of catheter ablation *versus* medical treatment of AF in heart failure (The CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7:31-38.
5. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S *et al.* Ablation *versus* amiodarone for treatment of persistent AF in patients with congestive heart failure and an implanted device : results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*, 2016;133:1637-1644.
6. Prabhu SP, Taylor AJ, Costello BT *et al.* Catheter ablation *versus* medical rate control in AF and systolic dysfonction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1949-1961.
7. Marrouche NF , Kheirkhahan M, Brachman J. Huff and Puff, this CASTLE is made of bricks. *Circulation*, 2018;138:754-755.
8. Link MS. Paradigm shift for treatment of atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:5.
9. Khan MN, Jaïs P, Cummings J *et al.* Pumonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008;359:1778-1785.
10. Kaiser DW, Fan J, Schmitt S *et al.* Gender differences in clinical outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016;2:703-710.
11. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S *et al.* In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*, 2013;128:2104-2112.

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

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

Aspects physiopathologiques, apport de l'imagerie cardiaque

- FA et insuffisance cardiaque sont intimement liées par l'ensemble des processus qui aboutissent au remodelage de l'OG.
- La FEVG pouvant être prise à défaut, les indices de remodelage de l'OG doivent être recherchés.
- L'IRM permet de visualiser et de quantifier la fibrose atriale qui est corrélée au pronostic.
- Le *strain* de l'OG est corrélé à la fibrose atriale et permet de mieux préciser le pronostic en pratique clinique.

La cardiopathie rythmique : mythe ou réalité ?

- La cardiopathie rythmique (CR) doit être évoquée devant la survenue concomitante d'une dysfonction ventriculaire gauche et de toute forme de tachycardie.
- La FA constitue l'arythmie la plus prévalente et la plus fortement associée à la survenue d'une CR.
- Il faut considérer le recours à l'ablation en cas de FA.

Contrôle de la fréquence cardiaque : l'excès de vitesse est parfois délétère

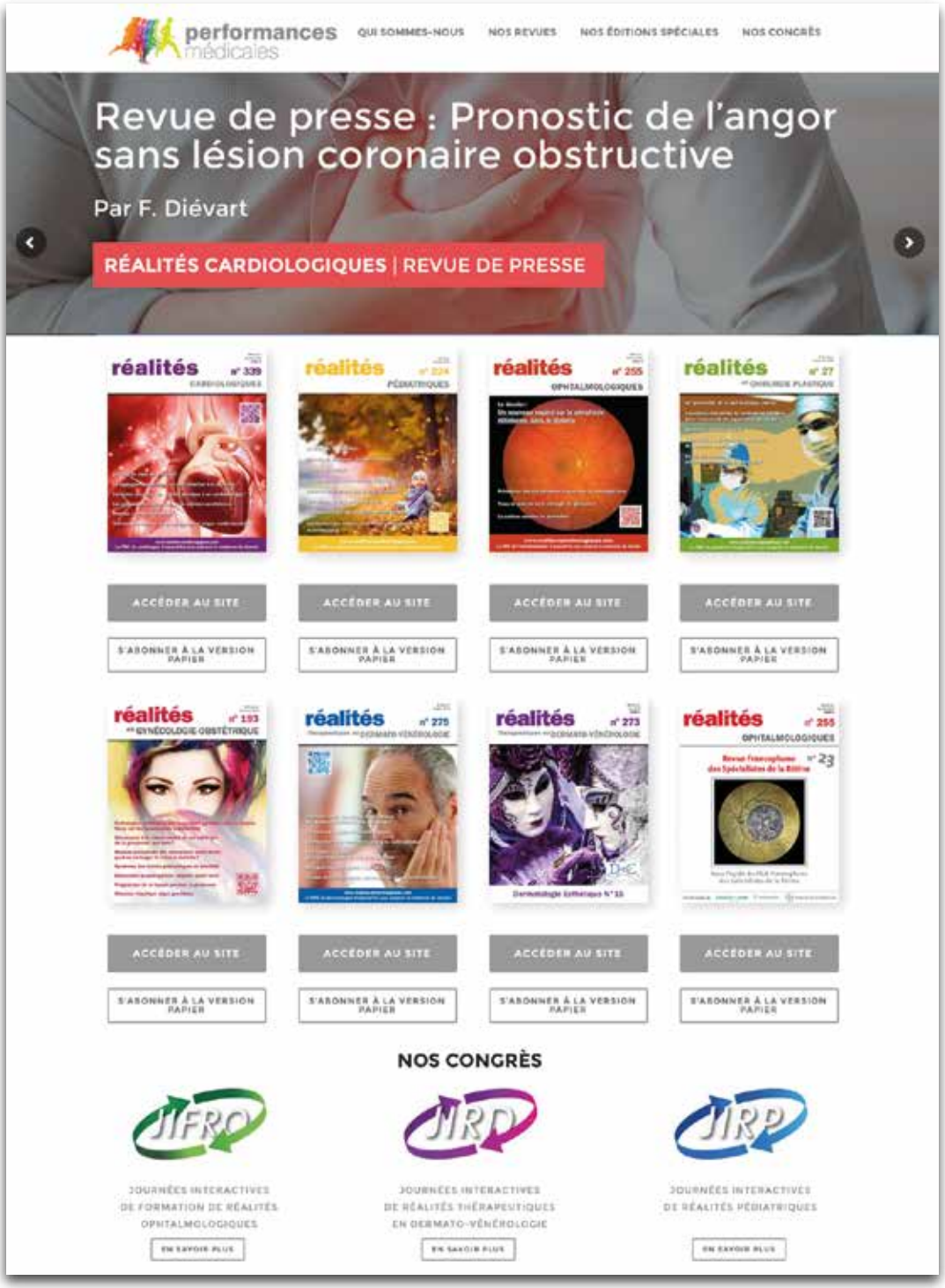
- Le contrôle de la FC chez les patients avec FA et insuffisance cardiaque (IC) est recommandé comme traitement de première ligne lors des épisodes de décompensation.
- Un objectif de moins de 110 battements par minute convient à la plupart des patients.
- Un contrôle plus strict de la cadence ventriculaire peut être indiqué chez les patients avec des symptômes persistants de FA ou d'IC, ou dans le cadre d'une ischémie évolutive, d'une dysfonction diastolique sévère ou d'une cardiomyopathie hypertrophique, bien que les effets bénéfiques de ce contrôle plus strict ne soient pas établis clairement.
- Le contrôle de la cadence ventriculaire est assez facile à réaliser, le plus souvent par bêtabloqueurs.

Le contrôle du rythme cardiaque. Bâtir des "CASTLE" en Espagne ?

- L'ablation par RF réduit la mortalité de patients insuffisants cardiaques avec FEVG ≤ 35 % et FA, traités de façon optimale, comparée à un traitement médical parfaitement conduit.
- Les taux de complications de l'ablation de FA sont très faibles dans cette étude avec mortalité nulle.
- C'est une nouvelle frontière qui est ouverte à l'ablation de FA, pour des patients mûrement sélectionnés, insuffisants cardiaques stables et pas trop graves.
- La technique proposée concerne uniquement la radiofréquence et, pour la plupart des patients, l'isolation des veines pulmonaires.
- Cette technique doit être proposée dans des centres experts, rodés à l'ablation de la FA.

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |



Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription.

Revues générales

Faut-il implanter un défibrillateur à tous les patients avec FE ≤ 35 % ?

RÉSUMÉ : La plupart des DAI implantés en France le sont en prévention primaire chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche chronique. Les recommandations proposent un seuil de FE ≤ 35 % pour discuter l'indication. Plusieurs conditions doivent être associées : patients symptomatiques en classe NYHA II-III, persistance des symptômes et de la FE basse après au moins 3 mois de traitement médical optimal (trithérapie), espérance de vie "substantiellement" > 1 an avec bon état fonctionnel. L'expérience prouve que ces conditions sont loin d'être toujours respectées, possiblement par crainte d'une mort subite précoce (dont le risque statistique est en fait très faible). Ces implantations prématurées sont d'autant moins justifiables que les études les plus récentes, en particulier *DANISH*, montrent que le bénéfice clinique du DAI est moins important dans l'ère moderne qu'il ne l'était dans les études initiales sur lesquelles ont été basées les recommandations. Cela vaut en particulier pour les étiologies non ischémiques.

J.-C. DAUBERT
Professeur émérite à l'université de Rennes 1, RENNES.

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) a pour seul objectif de réduire la mortalité en prévenant la mort subite d'origine rythmique. La majorité des DAI sont aujourd'hui utilisés en prévention primaire chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche chronique. En l'absence de critère ou d'association de critères plus pertinents pour évaluer le risque de mort subite, la fraction d'éjection (FE) reste centrale. Le seuil habituellement retenu pour discuter l'indication de DAI est une FE ≤ 35 %.

Cet article se limite au DAI seul, excluant la thérapie de resynchronisation éventuellement associée. Il se propose de passer en revue les recommandations actuelles, d'analyser les preuves cliniques sur lesquelles elles reposent, d'en souligner les limites principalement liées à l'ancienneté des études, et de discuter les résultats des études les plus récentes qui prennent en compte les modalités actuelles de prise en charge médicale.

Que disent les recommandations ?

Les principales sources sont, d'une part, les recommandations sur "la prise en charge des patients avec arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite" publiées par l'ESC en 2015 [1] et les sociétés nord-américaines (ACC-AHA-HRS) en 2017 [2], d'autre part, les recommandations sur "le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) aiguë et chronique" publiées par l'ESC en 2016 [3]. La lecture et l'analyse des recommandations "rythmologiques" sont rendues difficiles par l'absence de synthèse sur les indications du DAI en prévention secondaire et primaire, chaque situation pathologique étant discutée individuellement. Les recommandations sur l'IC proposent une synthèse cohérente basée sur l'avis

Revues générales

Recommandations	Classe	Niveau
Prévention secondaire Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients qui ont récupéré d'une arythmie ventriculaire responsable d'une instabilité hémodynamique et qui ont une espérance de vie > 1 an avec un bon statut fonctionnel.	I	A
Prévention primaire Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique (classe II-III de la NYHA) et une FEVG ≤ 35 % malgré un traitement médical optimal d'une durée ≥ 3 mois, à condition que leur espérance de vie soit substantiellement > 1 an avec un bon état fonctionnel et qu'ils aient :		
– une cardiopathie ischémique (sauf s'ils ont eu un infarctus du myocarde dans les 40 jours précédents, *voir ci-dessous*) ;	I	A
– une cardiomyopathie dilatée.	I	B
L'implantation d'un DAI n'est pas recommandée dans les 40 jours suivant un infarctus du myocarde car à ce stade elle n'améliore pas le pronostic.	III	A
Le DAI n'est pas recommandé chez les patients en classe IV de la NYHA avec des symptômes sévères réfractaires au traitement pharmacologique à moins qu'ils ne soient candidats à une resynchronisation, un dispositif d'assistance ventriculaire ou encore une transplantation cardiaque.	III	C
Les patients doivent être évalués minutieusement par un cardiologue expérimenté avant le remplacement du DAI car les objectifs de traitement, les besoins du patient et son état clinique peuvent avoir changé depuis l'implantation initiale.	IIa	B
Un défibrillateur portable doit être considéré chez les patients avec insuffisance cardiaque à très haut risque de mort subite pour une période limitée ou comme une solution d'attente à un défibrillateur implantable.	IIb	C

Tableau I : Résumé des recommandations ESC 2016 sur les indications cliniques du défibrillateur automatique implantable en prévention secondaire et en prévention primaire.

consensuel des spécialistes de l'insuffisance cardiaque et d'experts rythmologues reconnus. Pour ce qui concerne la prévention primaire et la dysfonction VG chronique, il apparaît souhaitable de se baser sur ces recommandations. Elles sont résumées dans le ***tableau I***.

L'implantation d'un DAI en prévention primaire est recommandée (classe I) chez les patients avec dysfonction VG définie par une FE ≤ 35 %, qu'elle soit d'origine ischémique (niveau d'évidence A) ou non ischémique (niveau d'évidence B), sous réserve que 3 conditions soient réunies :
– la FE demeure ≤ 35 % **après 3 mois au moins de traitement médical optimal.** Ce traitement devrait logiquement intégrer une tentative d'introduction d'un ARNI (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*) si le patient reste symptomatique sous IEC ou ne les tolère pas ;
– le patient reste symptomatique avec une classe fonctionnelle NYHA II, III ou IV stable. Chez les patients en classe IV avec symptômes sévères résistant au traitement médical, l'implantation d'un DAI n'est pas recommandée sauf en cas de projet de transplantation cardiaque. En l'absence d'essais cliniques, il n'existe aucune recommandation actuelle pour les patients asymptomatiques (classe NYHA I) ;
– l'espérance de vie est "substantiellement" supérieure à 1 an avec un état fonctionnel satisfaisant. Cette précision rappelle que le DAI en prévention primaire ne peut être une thérapie compassionnelle.

Dans le cas particulier du post-infarctus, le délai minimal d'implantation reste fixé à 40 jours sur la base des résultats concordants de 2 études dont l'une récente (DEFINITE et IRIS).

Bien que non supportée par les preuves (résultats négatifs de l'étude VEST, présentés à l'ACC 2018 mais encore non publiés), la place du défibrillateur portable (LifeVest) est évoquée comme solution d'attente chez des patients à très haut risque de mort subite, temporairement contre-indiqués au DAI, **mais le niveau de recommandation reste très faible (classe IIb).**

Enfin, et pour la première fois, des recommandations scientifiques évoquent la problématique du changement de boîtier (classe IIa) et conseillent une réévaluation soigneuse du patient par un cardiologue expérimenté car les objectifs de traitement, les besoins du patient et son état clinique ont pu changer depuis l'implantation initiale [3]. Entre-temps, l'évolution a pu se faire dans un sens négatif lié au grand âge et au développement de comorbidités sévères. À l'inverse, elle peut se faire en sens positif avec une régression de la dysfonction VG et une non-revalidation de l'indication initiale. Le remplacement ne doit pas être systématique.

Quelles sont les preuves qui ont fondé les recommandations ?

Elles sont nombreuses et ont été considérées comme solides en leur temps, en notant toutefois qu'il a fallu attendre les études numériquement importantes pour démontrer une baisse significative de la mortalité totale avec le DAI. Le ***tableau II*** résume les données des principaux essais cliniques en prévention secondaire (AVID, CASH et CIDS) et en prévention

Étude	Année	Indication clinique	FEVG	Autres critères	N pts	Suivi mois	Décès toutes causes		MSC/Mort rythmique	
							HR (IC 95 %)	p	HR (IC 95 %)	p
Prévention secondaire										
AVID	1997	MS resusc./TV	< 40 % si TV		1016	18	0,62 (0,43-0,82)	< 0,02	ND	
CASH	2000	MS resusc/TV-FV	ND		288	57	0,77 (0,60-1,11)	0,08	ND	
CIDS	2000	MS resusc/TV	ND		659	57	0,80 (0,60-1,07)	0,14	?	0,09
Prévention primaire										
MADIT I	1996	Post-IDM > 40 j	< 35 %	TV ind.	196	27	0,46 (0,26-0,82)	0,009	ND	
MUST	1999	Post-IDM	< 40 %	TVns; TV ind.	704	60	0,40 (0,27-0,59)	< 0,001	0,24 (0,13-0,45)	< 0,001
MADIT II	2002	Post-IDM > 40 j	< 30 %		1232	20	0,69 (0,51-0,93)	0,009	ND	
DEFINITE	2004	CMNI	< 30 %		458	26	0,65 (0,40-1,06)	0,08	0,20 (0,06-0,71)	0,006
DINAMIT	2004	Pos-IDM < 40 j	< 35 %	Dysautonomie	674	30	1,08 (0,76-1,55)	0,66	0,42 (0,22-0,83)	0,009
SCD-HeFT	2005	IC, NYHA II-III	< 35 %		2521	45	0,77 (0,62-0,96)	0,007	0,40 (0,27-0,59)	0,009
• Ischémiques					1310		0,79 (0,60-1,04)	0,05	0,43 (0,27-0,67)	?
• Non ischémiques					1211		0,73 (0,56-1,07)	0,06	0,34 (0,17-0,70)	?
IRIS	2009	Post-IDM < 40 j	< 40 %	FC > 90 bpm	898	37	1,04 (0,81-1,35)	0,76	0,55 (0,31-1,00)	0,049
DANISH	2016	CMNI, NYHA II-III	< 35 %		1116	68	0,87 (0,68-1,12)	0,28	0,50 (0,31-0,82)	0,005

Tableau II : Principales études contrôlées sur le défibrillateur automatique implantable en prévention secondaire et en prévention primaire. Année : année de publication ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HR : *hazard ratio* ; ND : non disponible ; MS resusc. : mort subite ressuscitée ; TV induct. : tachycardie ventriculaire inductible ; TVns : TV non soutenues ; IDM : infarctus du myocarde ; CMNI : cardiomyopathie non ischémique ; ESV : extrasystoles ventriculaires.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La majorité des DAI sont implantés en prévention primaire chez des patients avec dysfonction VG chronique.
- Le seuil de FEVG ≤ 35 % est proposé pour discuter l'indication de DAI en prévention primaire.
- L'indication n'est recommandée que si le patient demeure symptomatique et conserve une FEVG ≤ 35 % après 3 mois au moins de traitement médical optimal (trithérapie).
- Sauf cas particulier, il n'y a pas d'urgence à implanter de DAI en prévention primaire. D'autant que le bénéfice clinique est plus difficile à démonter dans l'ère moderne, en particulier pour les cardiopathies non ischémiques.

primaire. Pour la prévention primaire, une distinction est faite antre cardiopathies ischémiques et cardiopathies non ischémiques. Les méta-analyses ont renforcé les tendances observées dans les études individuelles. Cela est particulièrement vrai pour la prévention secondaire pour laquelle seule l'étude AVID avait montré une réduction significative de la mortalité avec le DAI [4].

En ce qui concerne la dysfonction VG chronique, l'étude de référence reste SCD-HeFT. Les patients inclus sur la base d'une FEVG ≤ 35 % et d'une classe fonctionnelle NYHA II-III, les deux persistant après 3 mois d'un traitement pharmacologique optimal (TPO) – défini à l'époque où l'essai a été conçu comme une association IEC-bêtabloquants – étaient secondairement stratifiés par étiologie, ischémique (52 %) ou non ischémique (48 %).

Concernant les cardiopathies ischémiques, la plupart des études ont été réalisées dans le post-infarctus, définissant un substrat arythmogène homogène [5-7, 9, 11]. À partir de SCD-HeFT, la définition de l'étiologie ischémique est devenue beaucoup plus floue avec l'utilisation générique du terme "cardiomyopathie non schémique", qu'il existe ou non un antécédent d'infarctus [10]. Quoi qu'il en soit, des résultats concordants ont justifié une recommandation de classe I, niveau d'évidence A.

Pour les cardiopathies non ischémiques (CMNI), le niveau d'évidence est plus faible (B). En fait, seules les méta-analyses ont pu démontrer une réduction significative de la mortalité totale avec le DAI. L'étude numériquement la plus importante (bras non ischémique de SCD-HeFT) n'avait montré qu'un effet marginal (HR : 0,73 [0,50-1,07] ; p = 0,06) [11]. Ainsi, et bien que reprise par toutes les sociétés savantes, la recommandation de classe IB reste mal étayée.

Quelle que soit l'étiologie cependant, ces études même positives présentent une limite importante. Elles sont anciennes, avec des dates de publication comprises entre 10 [11] et 22 ans [5], sans compter la longue période écoulée entre la conception de l'essai et le début des inclusions. Ainsi, elles reflètent l'état de l'art de la fin des années 1990-début des années 2000. Depuis, la prise en charge médicale et interventionnelle des pathologies concernées a considérablement évolué, avec une amélioration continue de leur pronostic. C'est le cas en particulier de l'insuffisance cardiaque et des pathologies coronaires. Une bonne illustration est fournie par la comparaison des résultats de deux études quasi identiques dans le design et les critères d'inclusion, conçues l'une à la fin des années 1990 (SCD-HeFT bras non ischémique), l'autre à la fin des années 2000 (DANISH). Le risque annuel de décès toutes causes et de mort subite dans les groupes contrôles, qui était de 5,2 et 3 %/pt/an dans SCD-HeFT en 2005, n'était plus que de 4 et 1,4 %/pt/an dans DANISH en 2016 !

Il est loin d'être certain que, renouvelées avec les modalités modernes de prise en charge, ces études anciennes aboutissent aux mêmes résultats.

Doit-on en rester là ?

À l'évidence, non. L'histoire nous a appris que les vérités en médecine n'ont qu'un temps. On ne peut se satisfaire indéfiniment de preuves datant de 15-20 ans. Comme pour toute autre thérapeutique onéreuse et à risque, les indications du DAI doivent être réévaluées dans le contexte de prise en charge actuelle des pathologies.

Le processus de réévaluation a logiquement débuté dans l'indication de prévention primaire la moins bien validée : la dysfonction VG d'origine non ischémique. Les résultats de l'étude DANISH ont été publiés en 2016 : 1 116 patients d'âge moyen 63,5 ans, 45 % en classe NYHA III, avec une FEVG moyenne de 25 % ont été randomisés 1/1 pour recevoir ou non un DAI. Après un suivi moyen de 68 mois – soit beaucoup plus long que dans les essais précédents – il n'a pas été observé de bénéfice du DAI sur la mortalité totale (HR 0,87 ; p = 0,28) (***fig. 1A***). La réduction du risque de mort subite (HR : 0,50 ; p = 0,005) doit être pondérée par le très faible taux d'événements (1,4/an/pt dans le groupe contrôle) (***fig. 1B***), 2 fois moins élevé que dans l'étude de référence SCD-HeFT. Lorsqu'on compare les caractéristiques de base des patients dans les deux études, les principales différences concernent le traitement médicamenteux. Les taux de prescrip-

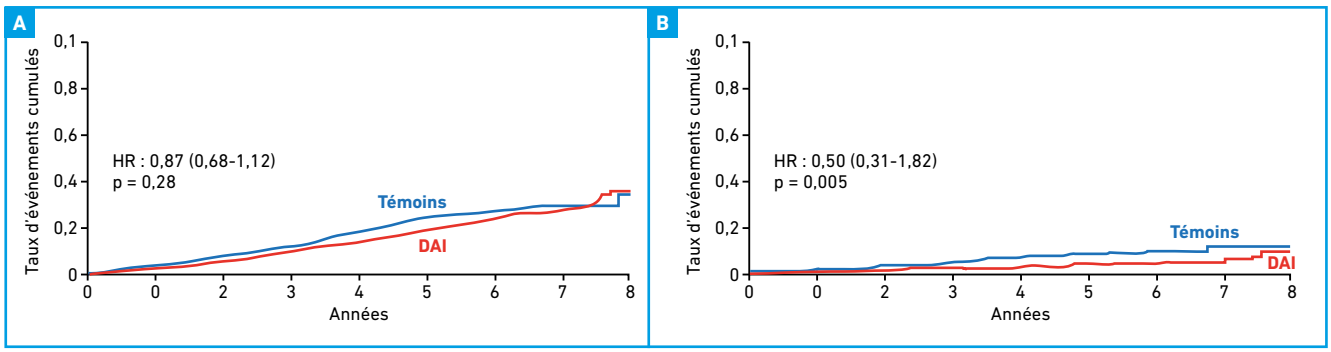


Fig. 1 : Étude DANISH : effets sur la mortalité toutes causes (**A**) et la mortalité rythmique (**B**). HR : *hazard ratio*.

tion de bêtabloquants (92 % *vs* 69 %) et d'anti-minéralocorticoïdes (58 % *vs* 20 %) étaient beaucoup plus élevés dans DANISH. Une majorité de patients recevaient une trithérapie dans DANISH contre une minorité dans SCD-HeFT.

Suivant DANISH, de multiples méta-analyses (au moins 12 répertoriées entre 2016 et 2018) ont été publiées, intégrant les résultats de DANISH et ceux des études antérieures. La méthodologie est très critiquable puisqu'elles agrègent des études anciennes avec des taux d'événements très élevés (qui pèsent d'un poids excessivement fort) et une étude récente avec un taux d'événements beaucoup plus faible. Sans surprise, elles concluent que l'emploi du DAI chez les patients avec CMNI reste associé à une réduction significative de la mortalité totale (RRR : 19-25 %) et du risque de mort subite (RRR = 53-59 %). Des analyses de sensibilité suggèrent toutefois que le bénéfice du DAI sur la mortalité est limité aux patients qui ne recevaient pas de TPO. Il serait intéressant de refaire les calculs en attribuant aux groupes contrôles des études anciennes le même taux d'événements que celui observé dans le groupe contrôle de DANISH, mais cette manipulation statistique n'aurait qu'une valeur exploratoire et ne constituerait en aucun cas une preuve.

Les résultats de DANISH ont inspiré d'autres investigateurs. Considérant les progrès du traitement pharmacologique et de la revascularisation, l'Association européenne de rythmologie EHRA (G. Hindricks *et al.*) a planifié l'étude RESET-SCD, essai contrôlé au design identique à celui de DANISH, mais chez des patients avec dysfonction VG d'origine ischémique. Il est prévu d'inclure 2 000 patients et de les suivre pendant 5 ans.

Au-delà des recommandations, chaque patient reste un cas particulier

La décision d'implanter ou non un premier DAI, comme celle de remplacer ou non un boîtier usé, reste éminemment individuelle. Parmi les facteurs à prendre en compte, l'âge (sachant qu'un âge avancé est vecteur de longévité diminuée et de comorbidités plus nombreuses et sévères), la qualité et la durée du traitement pharmacologique pré-implantation ainsi que l'étiologie de la dysfonction VG méritent une attention particulière

L'importance de l'âge a été récemment soulignée dans une analyse secondaire de DANISH [13]. L'âge à l'implantation analysé en variable continue est un puissant prédicteur d'efficacité clinique du DAI. L'effet sur la mortalité diminue progressivement avec l'âge et s'annule au-delà d'un seuil de 72 ans environ. Cela ne signifie pas qu'un âge supérieur à ce seuil contre-indique le DAI, mais cela invite à une sélection encore plus rigoureuse des patients lorsque ce seuil est dépassé.

Les recommandations préconisent une durée minimale de 3 mois de TPO avant toute décision de DAI en prévention primaire, sachant que TPO signifie aujourd'hui trithérapie associant IEC ou ARNI, bêtabloquant et anti-minéralocorticoïde. Une étude récente utilisant la base MEDICARE a montré qu'aux États-Unis, pour la période actuelle, 39 % des patients implantés en prévention primaire n'avaient reçu aucun traitement de l'insuffisance cardiaque et que, parmi les patients traités, une minorité (28 %) avait reçu un TPO pendant 80 % au moins de la durée recommandée [14]. Cette étude avait aussi montré que le TPO pré-implantation était un facteur prédictif indépendant de mortalité réduite. La mortalité à 1 an était de 11 % chez les patients avec TPO *vs* 16 % en l'absence de TPO. La précipitation dans l'indication s'explique possiblement par la crainte d'une mort subite précoce. Statistiquement, cette crainte n'est pas justifiée. Dans DANISH, les courbes de survie relatives à la mort subite ne commencent à diverger qu'au-delà de 1 an (***fig. 1B***). Mais peut-être les pratiques sont-elles plus vertueuses en France ?

La "globalisation" des recommandations [3] pourrait laisser penser que l'étiologie de la dysfonction VG ne doit pas influencer l'indication de DAI en prévention primaire. Il est vrai que la méta-analyse la plus récente montre que le bénéfice clinique relatif (réduction de la mortalité totale) n'est pas différent selon que l'étiologie est ischémique

Revues générales

(HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,63-1,06) ou non ischémique (HR : 0,81 ; IC 95 % : 0,72-0,91) [15]. Néanmoins, le risque plus élevé d'événements dans les cardiopathies ischémiques (8,5 % *vs* 5,2 %/pt/an dans les groupes contrôles de SCD-HeFT) [10] et des preuves plus solides en faveur du DAI invitent à des indications plus larges dans cette étiologie.

In fine, la décision reviendra au patient, éclairé par une information objective des bénéfices et risques potentiels de la thérapie.

Conclusion

Le monde change, les preuves évoluent, les recommandations tardent à s'adapter, mais il est vrai que les versions actuelles datent d'avant DANISH et qu'il n'est pas prévu de les réactualiser avant 2020. Dans l'immédiat, la règle générale reste d'appliquer les recommandations 2016, mais en respectant scrupuleusement leurs termes, en particulier dans les dysfonctions VG d'origine non ischémique. Toutefois, en pratique, la décision de DAI en prévention primaire demeure une décision éminemment individuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Priori SG, Blomstrom-Lunqvist K, Mazzantii A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.
2. Al-Khatib S, Stevenson GS, Ackerman MJ *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*, 2018; 138:e272-e391.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
4. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R *et al.* Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*, 2000;21:2071-2078.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS *et al.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996;335:1933-1940.
6. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD *et al.* A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999;341:1882-1890.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002;346:877-883.
8. Kadish A, Dyer A, Daubert J *et al.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy *N Engl J Med*, 2004;350:2151-2158.
9. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P *et al.* Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2004;351:2481-2488.
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005;352:225-237.
11. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K *et al.* Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009;361:1427-1436.
12. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC *et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2016;375:1221-1230.
13. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J *et al.* Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation*, 2017;136:1772-1780.
14. Roth GA, Poole JE, Zaha R *et al.* Use of guideline-directed medications for heart failure before cardioverter-defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1062-1069.
15. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalevski M *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med*, 2017;167:103-111.

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

Revues générales

Quel bilan proposer dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse ?

RÉSUMÉ : Les cancers et les maladies cardiovasculaires partagent un grand nombre de facteurs de risque et sont les deux premières causes de morbi-mortalité dans notre pays.
L'apparition de complications cardiaques au cours d'une thérapie anticancéreuse aggrave le pronostic cardiologique et oncologique. Le suivi avant, pendant et à long terme après la chimiothérapie s'avère indispensable pour prendre en charge au mieux une population à haut risque dont les complications cliniques sont parfois retardées.
Le bilan repose au minimum sur la recherche et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et l'évaluation précise de la fonction ventriculaire gauche en utilisant l'analyse de la déformation myocardique. L'apparition de complications doit motiver l'introduction du traitement de l'insuffisance cardiaque et l'adressage vers des équipes de cardio-oncologues afin de définir une stratégie individuelle de prise en charge en vue d'obtenir le meilleur ratio bénéfice oncologique/risque cardiologique.

G. BAUDRY
Service d'Insuffisance cardiaque,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Pourquoi réaliser un bilan avant une chimiothérapie ?

Les cancers et les maladies cardiovasculaires sont les deux premières causes de décès dans notre pays. En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers était estimé à 355 000 et le nombre de décès à 148 000. Cela reste un problème majeur de santé publique avec une incidence qui reste stable chez les femmes et en légère baisse chez les hommes entre 2010 et 2015, probablement en raison d'un moindre dépistage des cancers de la prostate. En 2014, 4,6 % de la population avait un diagnostic de cancer dont 1,9 % avait un cancer actif et 2,7 % un cancer surveillé, et l'âge moyen était de 67 ans [1].

Le nombre croissant de cancers, l'âge au moment du diagnostic et une cardiotoxicité des traitements maintenant bien établie expliquent la nécessité d'un bilan cardiologique avant de débuter une chimiothérapie.

1. Effets cardiovasculaires généraux des chimiothérapies

En raison d'un grand nombre de molécules et d'un renouvellement constant, il apparaît illusoire pour le spécialiste de connaître la cardiotoxicité de chaque molécule. La bonne interaction oncologue-cardiologue est donc indispensable à la prise en charge des patients.

Les effets cardiotoxiques liés à la classe ainsi que l'évolution après l'arrêt des principaux traitements doivent être maîtrisés.

Pour simplifier, nous allons reprendre les 9 complications cardiovasculaires de la chimiothérapie présentées dans le "*position paper*" de la Société européenne de cardiologie (ESC) (***tableau I***) [2], le but du bilan étant de faire le point en début de traitement afin de dépister rapidement la survenue de ces complications et d'en limiter l'impact.

Revues générales

1	Dysfonction myocardique et insuffisance cardiaque
2	Cardiopathie ischémique
3	Cardiopathie valvulaire
4	Arythmies favorisées par les molécules allongeant le QT
5	Hypertension artérielle
6	Événements thromboemboliques
7	Maladie vasculaire périphérique et AVC
8	Hypertension pulmonaire
9	Pathologies du péricarde

Tableau I : Complications cardiovasculaires de la chimiothérapie d'après le "*position paper*" 2016 de l'ESC.

2. Dysfonction myocardique et insuffisance cardiaque

Sans doute la complication la plus redoutée des thérapies anticancéreuses, l'insuffisance cardiaque peut être secondaire à la toxicité myocardique directe de la molécule, à une surcharge hydrosodée (associée à la chimiothérapie), à une cardiopathie induite par le stress (Takotsubo) ou à un cancer primitif.

• *Anthracyclines*

Les anthracyclines, particulièrement utilisées dans le cancer du sein, sont des molécules dont la toxicité est dose-dépendante et passe par 3 mécanismes :
– une activation de p53 entraînant une mort des cardiomyocytes ;
– une diminution des enzymes antioxydantes et la production de radicaux libres ;
– une mitochondriopathie.

On estime à 5 % le risque d'insuffisance cardiaque pour une dose cumulée de 400 mg/m^2, 16 % à 500 mg/m^2 et 26 % à 550 mg/m^2 [3, 4].

Cependant, la toxicité existe probablement dès les faibles doses comme cela a été confirmé histologiquement sur des biopsies myocardiques et le ***tableau II*** résume les principaux facteurs associés au risque de toxicité. Classiquement, la toxicité est irréversible, cependant l'introduction précoce d'un traitement cardioprotecteur réduit ce risque.

• *Agents alkylants*

Les agents alkylants sont des molécules pouvant induire des arythmies, des troubles de la conduction et des épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë. Ce risque augmente lorsque les patients sont âgés et ont été traités par anthracycline ou radiothérapie médiastinale. Les symptômes surviennent généralement dans les 2 premières semaines et durent quelques jours avec une récupération parfois complète.

• *Immunothérapies et thérapies ciblées*

Les immunothérapies et thérapies ciblées (anti-HER-2 trastuzumab) sont utilisées dans le cancer du sein en cas de surexpression de HER-2 (25 % des cas). 1,7 à 4,1 % des patients sous trastuzumab développent de l'insuffisance cardiaque et cela peut aller jusqu'à 27 % en présence de cyclophosphamide et d'anthracycline. On observe une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pouvant parfois devenir symptomatique. Il existe

Classe de chimiothérapie	Agent anticancéreux	Dommage cardiaque	Évolution	Effet dose	Facteurs de risque de toxicité
Anthracyclines	• Doxorubicine • Épirubicine • Idarubicine	• Mort des cardiomyocytes • Production de radicaux libres • Dysfonction mitochondriale	Classiquement irréversible	Oui	**Sexe féminin** < 18 ans et > 65 ans **Insuffisance rénale** • Irradiation médiastinale • Association aux anti-HER-2 ou alkylants • FDR CV ou cardiopathies
Agents alkylants	• Cyclophosphamide • Ifosfamide	• Arythmies • Troubles de la conduction • Dysfonction VG	Récupération à l'interruption et réintroduction possible	Toxicité essentiellement à haute dose	• Irradiation médiastinale • Association aux anti-HER-2 ou anthracyclines • > 65 ans
Immunothérapies	Trastuzumab	Dysfonction VG	Récupération à l'interruption et réintroduction possible	Non	• > 65 ans • IMC >30 kg/mg^2 • FDR CV ou cardiopathies • Irradiation médiastinale

Tableau II : Résumé des caractéristiques des traitements anticancéreux induisant des dysfonctions VG. FDR : facteurs de risque ; VG : ventricule gauche ; CV cardiovasculaire ; IMC : indice de masse corporelle.

généralement une amélioration à l'arrêt des traitements et ceux-ci peuvent être réintroduits après normalisation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

3. Maladies coronaires et vasculaires

Les mécanismes de l'atteinte coronaire associée aux chimiothérapies sont multiples, allant du spasme coronaire secondaire à une dysfonction endothéliale jusqu'à l'artériosclérose précoce induite par une modification du métabolisme lipidique.

- ***Antimétabolites - fluoropyrimidines***

Les symptômes les plus fréquents sous 5-fluorouracile (5-FU) sont les douleurs thoraciques liées aux spasmes coronaires. Cela peut aller jusqu'à l'infarctus du myocarde. Les facteurs favorisants sont les perfusions continues, les hautes doses de 5-FU, une cardiopathie préexistante, les autres chimiothérapies associées et un antécédent d'irradiation médiastinale.

- ***Cisplatine***

Avec le cisplatine utilisé dans le traitement des cancers des testicules, on note une incidence de coronaropathie de 8 % à 20 ans. Le mécanisme est une thrombose artérielle entraînant des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez 2 % des patients.

- ***Inhibiteur du VEGF***

À l'origine d'AVC et de syndromes coronaires, le mécanisme de toxicité est multifactoriel avec une atteinte endothéliale, l'induction d'un état procoagulant et des thromboses artérielles. Le risque est variable selon le type, la gravité du cancer et la molécule utilisée.

4. Valvulopathies

Les chimiothérapies n'induisent pas de valvulopathie. Ces dernières sont en rapport avec l'âge, la radiothérapie ou l'immunodépression et les dispositifs implantables favorisant les endocardites.

5. Arythmie et prolongement de l'intervalle QT

Le trioxyde d'arsenic et les petites molécules inhibitrices de tyrosine kinases sont les molécules favorisant l'allongement de l'intervalle QT avec un risque de torsade de pointe (TdP) et de mort subite. Il s'agit d'une complication transitoire de la chimiothérapie favorisée par l'hypokaliémie induite par les vomissements et la diarrhée. De plus, les traitements adjuvants prolongeant le QT majorent la iatrogénicité (antiémétique, anti-H2, inhibiteur de la pompe à protons, antipsychotique, etc.). Un allongement du QT > 500 ms ou de plus de 60 ms par rapport à la référence était associé au risque de TdP [5].

6. Hypertension artérielle

L'hypertension est une pathologie fréquente chez les patients suivis pour un cancer. Les anti-VEGF (*Vascular Endothelium Growth Factor*) induisent une hypertension artérielle (HTA) ou déstabilisent la pression artérielle jusque-là bien contrôlée. L'incidence de l'HTA pourrait atteindre 23 % indépendamment de la gravité et jusqu'à 8 % si on s'intéresse à l'HTA sévère [6]. Cette hypertension peut être sévère avec des complications cardiaques, neurologiques ou rénales mais elle s'améliore le plus souvent après l'interruption du traitement. De façon intéressante, il existe une corrélation entre la survenue d'une HTA et l'efficacité anticancéreuse.

7. Événements thromboemboliques

Assez rares au niveau artériel, ils sont favorisés par les inhibiteurs de VEGF, comme décrit précédemment, ou par le tamoxifène. Ces événements artériels se retrouvent essentiellement chez des patients ayant des cancers métastatiques avec un pronostic défavorable.

Les thromboses veineuses sont très fréquentes et en rapport avec le cancer mais elles sont aussi favorisées par la chimiothérapie et l'hormonothérapie, les cathéters veineux, l'alitement, la chirurgie et la sévérité du cancer. L'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en préventif est systématique en cas d'hospitalisation et d'alitement mais il n'y a pas de bénéfice démontré en systématique. Le traitement repose sur les HBPM au long cours en raison d'une meilleure efficacité que les antivitamines K (AVK). Il n'y a pas assez de données actuellement pour utiliser les nouveaux anticoagulants oraux (NACO).

8. Maladies vasculaires périphériques et AVC

Certaines chimiothérapies utilisées dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques peuvent être à l'origine d'artérites des membres inférieurs même en l'absence des facteurs de risque habituels. Le risque d'AVC est médié par le risque de fibrillation atriale lié à certaines chimiothérapies ainsi qu'à la radiothérapie cervicale ou crâniale.

9. Hypertension pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication rare mais potentiellement sévère de la radio ou chimiothérapie. Le cyclophosphamide entraîne une maladie veino-occlusive pulmonaire dont le pronostic est sombre [7, 8].

10. Pathologies du péricarde

Les épanchements péricardiques peuvent se voir après un traitement par anthracyclines, cyclophosphamide, cytarabine et bléomycine mais ils sont aussi en rapport avec un effet paranéoplasique, un envahissement péricardique ou plus rarement liés à la radiothérapie. Les péricardites chroniques affectent essentiellement les survivants à long terme d'une irradiation médiastinale importante.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Le bilan et le suivi doivent reposer sur une excellente interaction entre cardiologues, oncologues et l'adressage vers des équipes spécialisées en cas de complications.
- Le bilan comprend au minimum une évaluation et un traitement des facteurs de risque cardiovasculaire.
- La surveillance échocardiographique implique l'utilisation de la déformation myocardique (*strain*) pour un dépistage précoce des dysfonctions VG.
- L'introduction des traitements de l'insuffisance cardiaque est indispensable en cas de diminution de la FEVG et se discute en cas d'altération du *strain*.
- L'allongement du QT et l'hypertension pulmonaire sont des complications rares mais potentiellement sévères à ne pas méconnaître.

Quels candidats pour le bilan ?

Les maladies cardiovasculaires et certains cancers partagent un grand nombre de facteurs de risque (âge, nutrition, obésité/surpoids, sédentarité, tabagisme, antécédents familiaux, alcool et hormonothérapie) et il existe une synergie négative sur le pronostic [9]. Il est donc important de faire un bilan chez l'ensemble des patients à risque cardiovasculaire élevé, indépendamment du type de chimiothérapie, et de façon systématique en cas de traitement anticancéreux cardiotoxique.

Quel bilan réaliser ?

Le bilan doit comporter l'historique oncologique et cardiologique auquel s'ajoute la recherche de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire avec une estimation du risque CV à 10 ans. Les objectifs en prévention primaire sont les mêmes que dans la population générale en l'absence de données spécifiques dans cette population, ils reposent sur les recommandations de la Société européenne de cardiologie 2016 et sont rappelés dans le ***tableau III*** [10].

1. L'électrocardiogramme

Il est systématique à la recherche de troubles conductifs ou rythmiques, d'arguments pour une cardiopathie et sert de référence pour suivre un allongement du QT.

2. L'échocardiographie

L'échocardiographie sera systématique en cas de traitement pouvant induire une insuffisance cardiaque ainsi qu'en cas d'anomalie clinique ou à l'ECG. L'altération de la déformation myocardique précède la diminution de la FEVG et la diminution de 10 à 15 % du *strain* global longitudinal apparaît comme le meilleur critère prédictif de diminution de la FEVG et d'insuffisance cardiaque clinique [11]. L'échocardiographie permettra en plus de faire un point sur les valves, la fonction diastolique, le péricarde et les pressions pulmonaires.

3. Les tests d'ischémie

Ils seront guidés au cas par cas en fonction des facteurs de risque CV, du type de cardiotoxique, d'un antécédent de radiothérapie thoracique.

4. BNP et NT-proBNP

Ils augmentent transitoirement en général durant la chimiothérapie sans valeur pronostique. Cependant, une élévation à long terme est associée à une cardiopathie [3].

Suivi et situations particulières

1. Suivi

Le suivi cardiologique n'est actuellement pas consensuel mais certains

Facteurs de risque	Objectifs
Tabac	Pas d'exposition
Nutrition	Pauvre en graisses saturées, en mettant l'accent sur les céréales complètes, légumes, fruits et poissons
Activité physique	Au moins 150 min/sem d'activité modérée ou 75 min/sem d'activité vigoureuse
Poids	• IMC 20-25 kg/m^2. • Tour de taille < 94 cm (hommes) ou < 80 cm (femmes)
Pression artérielle	< 140/90 mmHg
LDLc	• Risque très élevé : < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) ou réduction d'au moins 50 % • Risque élevé : < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) ou réduction d'au moins 50 % • Risque faible à modéré : < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL)
Diabète	HbA1c < 7 % (< 53 mmol/mol)

Tableau III : Bilan des facteurs de risque CV et objectifs en prévention primaire en accord avec les recommandations ESC 2016.

experts recommandent une évaluation échographique tous les 4 cycles pendant la chimiothérapie par anthracyclines en cas de stabilité des paramètres échographiques puis à 6 mois, puis annuelle pendant 2 ou 3 ans et tous les 5 ans [6]. Une évaluation tous les 3 mois est recommandée pendant un traitement par trastuzumab.

2. Augmentation de la troponine sous anthracyclines

Une augmentation de la troponine durant un traitement par anthracycline justifie un suivi échographique plus régulier à la recherche d'une diminution du *strain* longitudinal ou d'une dysfonction ventriculaire. Les sociétés savantes recommandent l'utilisation des IEC pendant 1 an dans ce contexte car ils réduisent les événements cliniques [2, 12].

3. Douleur thoracique ou SCA

Il faut respecter les recommandations actuelles sur le syndrome coronarien aigu (SCA). L'aspirine sera utilisée si les plaquettes sont > 10 000/µL et une double antiagrégation avec du clopidogrel si les plaquettes sont > 30 000/µL. On adaptera la durée de la double antiagrégation au risque hémorragique [3].

4. Diminution de la FEVG ou insuffisance cardiaque clinique

Cela justifie l'introduction des traitements de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC] et bêtabloquants) en accord avec les recommandations actuelles [13]. Un rapprochement d'une équipe comprenant des cardiologues et cancérologues spécialisés est justifié pour un suivi rapproché et une optimisation du traitement onco-cardiologique afin de garantir les meilleures chances aux patients en cas de toxicité non réversible comme avec les anthracyclines. En cas de traitement par trastuzumab, ce dernier doit être interrompu pendant au moins 3 semaines. Il pourra être repris en cas d'évolution favorable.

5. Diminution du *strain* longitudinal global

La diminution du *strain* est un critère prédictif de la survenue d'une dysfonction VG, cependant il n'existe pas de données montrant un bénéfice du traitement par IEC ou bêtabloquant. Les recommandations américaines et européennes diffèrent sur la prise en charge à adopter dans ce contexte. Il n'y a pas lieu d'interrompre la chimiothérapie et le suivi doit être renforcé. L'introduction de traitement se fera au cas par cas.

6. Bénéfice de l'activité physique

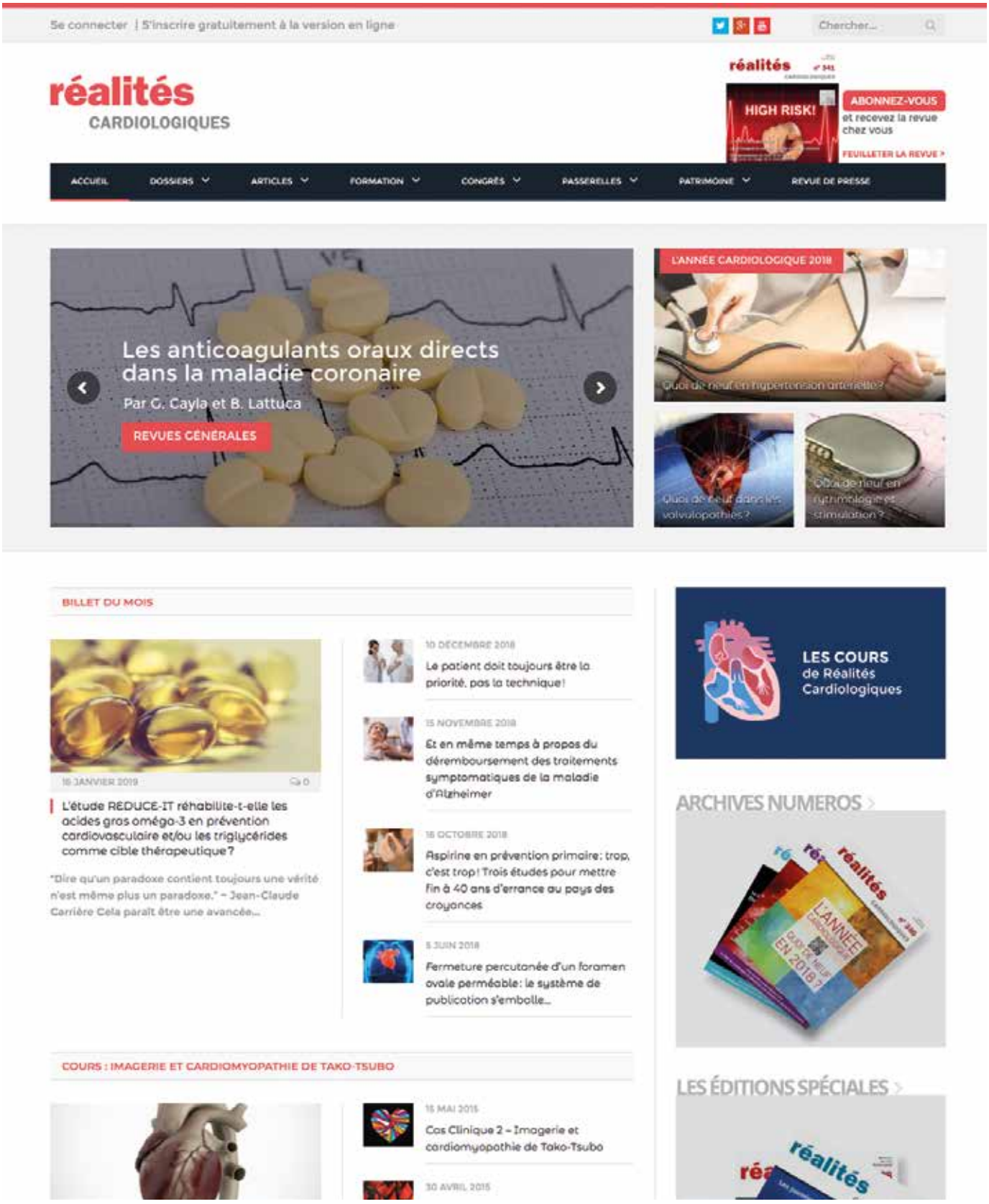
Bien que les bénéfices démontrés soient surtout fonctionnels durant la chimiothérapie, il existe un bénéfice clair sur la réduction de la mortalité après la guérison du cancer. L'activité physique doit être encouragée et adaptée pour ses bénéfices globaux [14].

BIBLIOGRAPHIE

1. Tuppin P, Pestel L, Samson S *et al.* Poids humain et économique des cancers en France en 2014, les données du Sniiram. *Bull Cancer*, 2017;104:524-537. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762017302067
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*, 2016;37:2768-2801.
3. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T *et al.* Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:2536-2551.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12:547-558.
5. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T *et al.* Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:2552-2565.
6. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J*, 2013;34:1102-1111.
7. Ranchoux B, Günther S, Quarck R *et al.* Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: Role of alkylating agents. *Am J Pathol*, 2014;185:356-371. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.021
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2016;37:67-119. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv317
9. Mehta LS, Watson KE, Barac A *et al.* Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association [Internet]. *Circulation*, 2018. CIR.0000000000000556. Available from: http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIR.0000000000000556
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
11. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD *et al.* Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63(25 PART A):2751-2768. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073
12. Curigliano G, Cardinale D, Suter T *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*, 2012;23(suppl. 7):vii155-66.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
14. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D *et al.* Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer. *Circulation*, 2018;137:1176-1191. Available from: http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671

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

www.realites-cardiologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous