



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

L'année 2008 a été particulièrement riche en publications importantes et de qualité dans le domaine de la rythmologie. Le choix s'avère donc difficile et certains aspects seront inévitablement privilégiés par rapport à d'autres, avec un parti pris que l'auteur de ces lignes assume pleinement.

FIBRILLATION ATRIALE

La fibrillation atriale occupe une part importante des publications 2008 avec des données nouvelles sur le plan thérapeutique.

1. – AF-CHF [1]

L'étude AF-CHF était très attendue après les résultats d'AFFIRM. Le but de cette étude était de déterminer si le rétablissement et le maintien du rythme sinusal permettaient de diminuer la mortalité d'origine cardiovasculaire chez des patients insuffisants cardiaques (FEVG < 35 %) présentant une fibrillation atriale. L'étude, multicentrique, randomisée, a comparé le contrôle du rythme atrial au contrôle de la fréquence ventriculaire et a inclus 1376 patients (682 dans le groupe contrôle du rythme atrial et 694 dans le groupe contrôle du rythme ventriculaire) suivis en moyenne 37 mois.

Parmi ces patients, 182 (27 %) sont décédés de cause cardiovasculaire dans le groupe contrôle du rythme atrial, à comparer avec 175 (25 %) dans le groupe contrôle du rythme ventriculaire (*hazard ratio* dans le groupe contrôle du rythme ventriculaire: 1,06; IC 95 % : 0,86-1,30; $p = 0,59$ test *log-rank*). Les objectifs secondaires de l'étude incluaient la mor-

Rythmologie : quoi de neuf ?

talité toute cause (32 % dans le groupe contrôle du rythme atrial et 33 % dans le groupe contrôle du rythme ventriculaire), les accidents vasculaires cérébraux (3 % et 4 % respectivement), l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (28 % et 31 %), et un critère composite associant décès de causes cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux et aggravation de l'insuffisance cardiaque (43 % et 46 %). Aucune différence significative n'a été mise en évidence favorisant l'une ou l'autre stratégie dans les différents sous-groupes.

Les conclusions tirées de cette étude par ses auteurs sont que, chez les patients en insuffisance cardiaque et présentant une fibrillation atriale, la stratégie de contrôle du rythme atrial ne réduit pas l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire comparée à la stratégie de contrôle de la fréquence ventriculaire. Néanmoins, ce résultat ne signifie pas que le maintien en rythme sinusal n'est pas une bonne stratégie pour les patients en insuffisance cardiaque. Il faut, en effet, se souvenir que le maintien du rythme sinusal n'est assuré dans cette étude que grâce à des antiarythmiques (essentiellement l'amiodarone) et des facteurs confondants tels qu'une efficacité thérapeutique limitée ou une incidence élevée d'effets secondaires ont pu avoir une influence importante sur le résultat final. C'est dire l'intérêt que soulèvent les travaux sur de nouvelles molécules antiarythmiques, en particulier la dronedarone et les techniques ablatives.

2. – PABA-CHF [2]

C'est une étude prospective, multicentrique et randomisée qui avait pour objectif de comparer l'ablation de la fibrillation atriale à l'ablation du nœud auriculoventriculaire couplée à la stimulation biventriculaire chez des patients présentant une fibrillation atriale symptomatique résistante aux antiarythmiques avec une insuffisance cardiaque définie par une FEVG ≤ 40 % et un stade NYHA II ou III. L'objectif principal de l'étude était composite, associant une amélioration de la qualité

de vie (mesurée par le questionnaire *Minnesota Living with Heart Failure*), une amélioration de la fonction ventriculaire gauche mesurée par échographie cardiaque et un test de marche de 6 minutes. Les patients étaient par ailleurs monitorés du 3^e au 6^e mois afin de rechercher des épisodes de fibrillation atriale symptomatique ou non par un enregistreur d'événements.

Au terme de 6 mois de suivi, 41 patients ont bénéficié d'une ablation de fibrillation atriale (50 % FA paroxystique et 50 % FA persistante) et 40 d'une ablation du nœud auriculoventriculaire couplée à la stimulation biventriculaire. Le résultat est favorable au groupe ablation de la fibrillation atriale avec une amélioration significative des 3 paramètres du critère principal, qualité de vie, test de marche de 6 minutes (340 m vs 297 m; $p < 0,001$) et fraction d'éjection ventriculaire gauche (35 % vs 28 %; $p < 0,001$), sans différence significative d'effets secondaires ou de complications entre les deux groupes. Ces paramètres ne sont pas modifiés de manière significative dans le groupe ablation du nœud auriculoventriculaire. Par ailleurs, dans le groupe ablation de la fibrillation atriale, 88 % des patients recevant des antiarythmiques et 71 % de ceux qui n'en recevaient pas ne présentaient plus de fibrillation atriale à 6 mois.

Ces résultats portent donc sur une série assez modeste de patients avec un recul un peu limité mais traités par des équipes rythmologiques expertes, c'est-à-dire avec des résultats en termes d'ablation qui ne peuvent pas forcément être reproduits par des équipes moins expérimentées. Ils montrent clairement que l'ablation de la FA doit être privilégiée à l'ablation du nœud auriculoventriculaire devant une fibrillation atriale résistante chez un patient insuffisant cardiaque.

3. – A4 [3]

L'étude A4 vient compléter les premières études prospectives randomisées et contrôlées comparant deux stratégies thérapeutiques ablation ou antiarythmiques dans la fibrillation atriale paroxystique résistante à au moins un traitement antiarythmique. L'objectif principal était l'absence de récurrence de FA détectée entre les mois 4 et 12 après l'inclusion (épisode de FA documenté ou rapporté par le patient, durant au moins 3 minutes). Un total de 112 patients (18 femmes [16 %]; âge moyen 51,1 ± 11,1 ans) a été inclus, randomisé vers l'ablation ou un "nouveau" traitement antiarythmique. Après 1 an de suivi, 13 des 55 patients (23 %) et 46 des 52 patients (89 %) du groupe antiarythmique et du groupe ablation respectivement n'avaient pas présenté de récurrences de FA ($p < 0,0001$). Dans le groupe ablation, le nombre moyen de procédures était de 1,8 ± 0,8. Les paramètres de qualité de vie, de capacité

d'exercice et de symptômes étaient améliorés dans le groupe ablation comparés au groupe antiarythmique.

Cette étude démontre donc que l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale paroxystique récidivante entraîne un meilleur contrôle du rythme sinusal, une amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la capacité d'exercice en comparaison avec de nouveaux essais de traitements antiarythmiques. Cette étude confirme les données d'études antérieures sur des patients relativement jeunes avec des techniques ablatives pratiquées par des équipes très entraînées et avec de fréquentes reprises d'ablation, la médiane étant à 2. Un éditorial souligne le fait que ces études sur de petites séries avec un faible recul ne permettent pas de conclure que l'ablation est supérieure au traitement antiarythmique.

Néanmoins, ces résultats très encourageants invitent à proposer ces techniques assez rapidement aux sujets jeunes après échec d'un seul traitement antiarythmique loyal, par des équipes entraînées. Les questions non résolues concernent l'effet de l'ablation sur la mortalité et sur l'incidence des accidents thrombo-emboliques. Ces questions importantes font et feront l'objet de travaux prospectifs dans les années à venir.

4. – Dronédarone

La dronédarone est un nouvel antiarythmique ayant des propriétés de classe 3, avec un profil électrophysiologique ressemblant à celui de l'amiodarone, avec toutefois des effets sur les canaux ioniques assez différents, et surtout la dronédarone est dénuée d'ion iodure. Son développement suscite des attentes importantes, ce d'autant qu'aucun antiarythmique actif par voie orale n'a été commercialisé en France depuis près de 25 ans !

● ATHENA [4]

L'étude ATHENA a été présentée pour la première fois au congrès HRS en mai 2008 et bien que sa publication effective soit datée du 12 février 2009, elle a toute sa place dans cette sélection de l'année 2008. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée sur un nombre important de patients (4628) porteurs d'une fibrillation atriale et de facteurs de risque de mortalité. En effet, tous devaient avoir au moins l'un des facteurs de risque suivant : âge ≥ 70 ans, HTA, diabète, AVC, AIT, antécédent thrombo-embolique, FEVG ≤ 40 %, diamètre oreillette gauche ≥ 50 mm. Ils pouvaient ne pas avoir de facteurs de risque en cas d'âge ≥ 75 ans. Les patients ont été randomisés entre dronédarone 400 mg deux fois par jour et placebo.

Le critère primaire de jugement comprenait une première hospitalisation pour un événement cardiovasculaire ou le décès. Les critères secondaires étaient les décès toutes causes, les décès de cause cardiovasculaire et les hospitalisations pour un événement cardiovasculaire. Le suivi moyen a été de 21 ± 5 mois, la dronédarone étant stoppée prématurément chez 696 patients (30,2 %) et le placebo stoppé chez 716 patients (30,8 %), le plus souvent en raison d'effets secondaires.

Le critère primaire a été atteint chez 734 patients (31,9 %) dans le groupe dronédarone et chez 917 (39,4 %) dans le groupe placebo avec une réduction significative de 24 % des hospitalisations pour un événement cardiovasculaire ou des décès (*hazard ratio*) pour la dronédarone ($p < 0,001$) sous dronédarone. La mortalité totale n'était pas différente entre les deux groupes : 116 (5,0 %) dans le groupe dronédarone et 139 (6,0 %) dans le groupe placebo (HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,66-1,08 ; $p = 0,18$). En revanche, la mortalité cardiovasculaire a été significativement inférieure dans le groupe dronédarone (2,7 %) par rapport au groupe placebo (3,9 %) (HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,51-0,98 ; $p = 0,03$), en raison essentiellement d'une réduction de la mortalité rythmique sous dronédarone. En ce qui concerne les effets secondaires, les incidences des bradycardies, des allongements du QT, des troubles digestifs et des élévations de la créatinine plasmatique étaient supérieures dans le groupe dronédarone par rapport au placebo alors que l'incidence d'effets secondaires thyroïdiens et pulmonaires n'était pas différente entre les deux groupes.

Cette étude a eu un retentissement important, car c'est la première fois qu'un antiarythmique prescrit dans le cadre de la fibrillation atriale démontre un effet bénéfique en termes de réduction de la mortalité cardiovasculaire. Néanmoins, des questions restent posées sur l'effet antiarythmique lui-même, car même si l'on apprend qu'il existe une réduction de 37 % des hospitalisations pour fibrillation atriale sous dronédarone (14,6 % vs 21,9 % ; $p < 0,001$) par rapport au placebo, l'incidence de fibrillation atriale n'est pas connue sous dronédarone. Ce n'était pas un des objectifs de cette étude. Le mécanisme exact de son effet bénéfique n'est ainsi pas clairement établi : outre son effet antiarythmique, il existe un effet bradycardisant certain et peut-être un effet sur l'incidence de syndromes coronaires aigus dans cette étude.

● ANDROMEDA [5]

L'étude ANDROMEDA avait été publiée quelques mois plus tôt qu'ATHENA. C'est une étude prospective randomisée comparant dronédarone et placebo chez des patients hospita-

lisés pour insuffisance cardiaque (stades III et IV de la NYHA) avec une altération marquée de la fonction systolique (FEVG < 35 %). Le critère de jugement principal était un critère composite associant la mortalité toutes causes à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Cet essai a été interrompu prématurément pour des raisons de sécurité, en raison d'une surmortalité observée dans le groupe dronédarone après un suivi médian de 2 mois : 25 patients dans le groupe dronédarone (8,1 %) et 12 patients dans le groupe placebo (3,8 %) ($p = 0,03$). Cette surmortalité a été rapportée pour l'essentiel à une aggravation de l'insuffisance cardiaque, 10 décès dans le bras dronédarone *versus* 2 dans le bras placebo. L'analyse du critère de jugement principal ne montrait pas de différence significative entre les deux bras : 53 événements dans le bras dronédarone (17,1 %) et 40 dans le bras placebo (12,6 %) ($p = 0,12$). Des majorations plus importantes du taux de la créatinine plasmatique ont été rapportées sous dronédarone par rapport au placebo. Il semble que cela soit un effet direct de la dronédarone sur la créatinine sans modification sensible du débit de filtration glomérulaire mesuré.

Ces résultats négatifs d'ANDROMEDA avaient donc jeté un froid sur l'avenir potentiel de la dronédarone que l'étude ATHENA n'a que partiellement levé, puisqu'il n'y avait pas d'insuffisants cardiaques sévères inclus dans cette dernière étude.

Le positionnement de la dronédarone n'est pas actuellement parfaitement éclairci, en particulier vis-à-vis de l'amiodarone. On peut suspecter que chez des patients à fonction cardiaque préservée, la dronédarone ait moins d'effets secondaires que l'amiodarone. Reste à savoir quelle est réellement son efficacité antiarythmique comparée à celle de l'amiodarone et son positionnement sur un "critère dur" comme la mortalité globale.

ARYTHMIES VENTRICULAIRES

Dans le domaine des arythmies ventriculaires, l'année 2008 a été marquée par la description d'un nouveau syndrome par l'équipe de Michel Haïssaguerre à Bordeaux et par des travaux importants dans le cadre du syndrome du QT long.

1. – Le syndrome de repolarisation précoce [6]

A partir de la revue des tracés ECG de 206 patients récupérés d'une fibrillation ventriculaire dite idiopathique, provenant

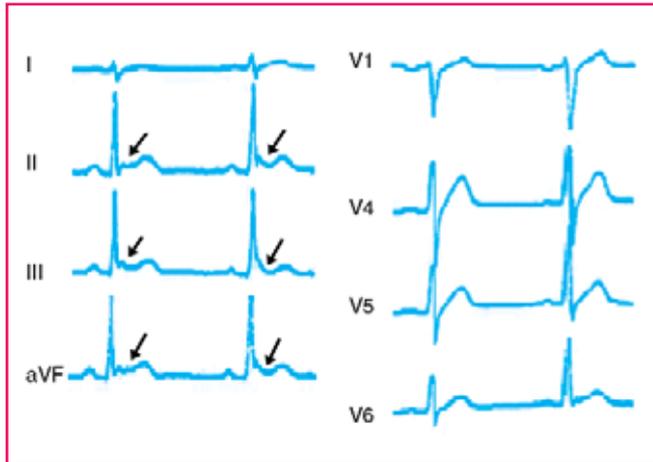


Fig. 1: Aspect de repolarisation précoce en D2, D3 et VF. D'après Haïssaguerre et al. N Engl J Med, 2008; 358: 2016-23.

de 22 centres dans le monde entier, la prévalence d'une nouvelle anomalie électrocardiographique est étudiée. Il s'agit d'une encoche survenant à la fin du QRS, au niveau de la jonction QRS-segment ST, dans les dérivation inférieures ou latérales, qui se traduit par un sus-décalage d'au moins 0,1 mV par rapport à la ligne de base (*fig. 1*).

Ce groupe de patients a été comparé à un groupe de 412 sujets sans cardiopathie qui étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe, la race et le niveau d'activité physique. Alors que la repolarisation précoce – qui se définit par un sus-décalage concave vers le haut du segment ST dans plusieurs dérivation ECG contiguës, surtout les précordiales droites – est une anomalie assez fréquente et considérée comme bénigne, cet aspect ECG particulier a été observé plus fréquemment chez les patients ayant présenté une fibrillation ventriculaire idiopathique que chez les sujets contrôles (31 % vs 5 % ; $p < 0,001$). Il s'agissait plus volontiers d'hommes qui avaient une histoire de syncope ou d'arrêt cardiaque, volontiers en période de repos, pendant le sommeil.

L'origine des arythmies ventriculaires a pu être cartographiée dans 8 cas et s'est révélée être concordante avec la localisation électrocardiographique des anomalies de la repolarisation. La surveillance exercée grâce aux défibrillateurs implantés a permis de montrer, sur un suivi de 61 ± 50 mois, une incidence significativement plus importante de récurrence de fibrillation ventriculaire chez les patients porteurs de l'anomalie de la repolarisation par rapport à ceux qui ne la présentaient pas (HR : 2,1 ; IC 95 % : 1,2-3,5 ; $p = 0,008$). Cet aspect électrocardiographique apparaît être variable dans le temps, d'autant plus marqué

que l'ECG a été enregistré précocement, avant ou après un événement rythmique.

Le problème qui se pose maintenant est celui de la signification de telles anomalies ECG qui sont relativement fréquentes dans la population générale : comment détecter les patients à risque d'arythmies ventriculaires graves ? La seule manière d'avancer serait de faire un registre de ces patients. Il apparaît, dans l'état actuel des connaissances, qu'aucun bilan électrophysiologique invasif n'est nécessaire chez des sujets asymptomatiques n'ayant aucun antécédent personnel ou familial de mort subite suspecte.

2. – Le syndrome du QT long

L'efficacité des bêta-bloquants est discutée dans le syndrome du QT long surtout dans les formes LQT2 et LQT3. Dans le LQT1 ; ils constituent le traitement de base, reconnu pour son efficacité à quelques exceptions près qui n'avaient jamais été clairement investiguées. Le débat était en effet de savoir s'il s'agissait d'une efficacité incomplète des bêta-bloquants ou de problèmes de compliance. Les études antérieures n'avaient pas permis de trancher, car elles étaient pour la plupart réalisées en "intention de traiter", ce qui pour une pathologie chronique et le clinicien sur le terrain n'a qu'une portée limitée.

C'est le mérite d'une étude rétrospective internationale [7] de faire le point sur 216 patients génotypés LQT1, avec un suivi médian de 10 ans, dont 73 % étaient symptomatiques avant le traitement et dont 12 % avaient fait un arrêt cardiaque. Le premier message important de cette étude concerne la confirmation de la remarquable efficacité des bêta-bloquants tant sur le plan des symptômes que sur celui de la mortalité. Le deuxième message important est que dans 11 cas sur 12 (5,5 %) ayant récidivé (arrêt cardiaque ou mort subite), la cause était un problème de non compliance au traitement bêta-bloquants ($n = 8$), de prise concomitante de produits allongeant le QT ($n = 2$) ou des deux causes associées ($n = 1$). Seul 1 patient est décédé sans qu'il ait pu être rapporté de problème de compliance ou de prise d'autres substances allongeant le QT. Aucun des 26 patients ayant fait un arrêt cardiaque avant le traitement bêta-bloquants n'a refait un arrêt cardiaque sous bêta-bloquants. Cela correspond à une réduction de plus de 90 % du risque de mortalité entre les patients compliants et sans autre cause surajoutée d'allongement du QT et les autres. Cet élément fondamental rappelle l'importance de l'éducation thérapeutique chez ces patients et d'un suivi attentif tant il est vrai que le fait d'être ou de devenir asymptomatique peut rendre un patient moins rigoureux quant à la prise quotidienne de son traitement.

Les facteurs de risque de mortalité dans le syndrome du QT long ont fait l'objet de deux publications importantes par la même équipe internationale à partir du Registre International du QT long :

>>> A partir d'une base de données [8] de 3015 enfants (avant 12 ans), il apparaît que des éléments cliniques simples basés sur le sexe, les symptômes et l'ECG permettent de prévoir la probabilité cumulée d'arrêt cardiaque récupéré ou de mort subite : 5 % chez les garçons et 1 % chez les filles. Ainsi, les garçons avant 12 ans apparaissent plus à risque que les filles, surtout si le QT est particulièrement prolongé (QTc > 500 ms) ou s'il existe une notion de syncopes, et ce d'autant plus qu'elles sont récentes (moins de 2 ans). Chez les filles, la notion de syncope, surtout si elle est survenue dans les 2 ans précédents, constitue le seul facteur de risque significatif.

Même si cette étude démontre également une grande efficacité des bêtabloquants, le nombre d'événements graves est encore trop important (2 % par an). Il faut retenir que les facteurs de risque d'événements cardiaques graves évoluent avec le temps et sont dépendants du sexe. Il en résulte une variabilité phénotypique durant le suivi et un risque d'événement grave qui s'inverse à l'adolescence, devenant plus important dans le sexe féminin, cela pour des raisons multifactorielles : environnementales (davantage d'exercice physique intensif chez le garçon), hormonales (diminution de la durée de la repolarisation sous estrogènes et augmentation sous androgènes) et peut-être aussi la présence de gènes modificateurs.

>>> En ce qui concerne les adultes, la même équipe, à partir d'un registre de 2759 patients de 41 à 75 ans [9], a étudié les risques d'arrêt cardiaque récupéré ou de décès. Il apparaît très clairement qu'un risque d'événements graves persiste après 40 ans et que le profil phénotypique va dépendre de l'âge, du sexe, de l'histoire clinique et du génotype. Le risque de tels événements est multiplié par un facteur 2,65 entre 41 et 60 ans ($p < 0,001$) et par un facteur 1,23 entre 61 et 75 ans ($p < 0,31$) chez les patients ayant un QT long (QTc > 470 ms) par rapport à ceux qui ont un QT normal (QTc < 440 ms). Le devenir n'est pas identique selon les sexes. Les femmes ayant un QT allongé ont plus d'événements que lorsque le QT est normal, alors que cette différence de devenir selon la longueur de QT n'apparaît pas chez les hommes.

La notion de syncopes récentes (moins de 2 ans d'ancienneté) est un élément déterminant du pronostic notamment entre 41 et 60 ans chez les sujets ayant un QT allongé. Enfin, sur le plan de la mutation génétique, cette étude confirme la plus grande gravité pronostique du LQT3 par rapport respectivement au LQT2 et au LQT1.

LE FICHER STIFEDIX

Signalons enfin que l'année 2008 en termes de stimulation et de défibrillation a été marquée par la poursuite de la mise en place par le Groupe de Rythmologie et de Stimulation de la Société Française de Cardiologie du nouveau fichier registre intitulé STIFEDIX. Ce registre est géré par la Société Française de Cardiologie par le biais du Groupe de Rythmologie et Stimulation cardiaque. C'est un fichier commun aux pace-makers, défibrillateurs et multisites. Il est opérationnel depuis mars 2007 et fonctionne *via* internet. Tous les centres implantant des stimulateurs et des défibrillateurs en France sont invités à entrer de manière exhaustive toutes leurs implantations sur ce fichier. □

BIBLIOGRAPHIE

1. ROY D *et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2667-77.
2. KHAN MN *et al.* Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 1778-85.
3. JAIS P *et al.* Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation : the A4 study. *Circulation*, 2008 ; 118 : 2498-505.
4. HOHNLOSER SH *et al.* Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 360 : 668-78.
5. KOBER L *et al.* Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2678-87.
6. HAISAGUERRE M *et al.* Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2016-23.
7. VINCENT GM *et al.* High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1 : contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation*, 2009 ; 119 : 215-21.
8. GOLDENBERG I *et al.* Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 2008 ; 117 : 2184-91.
9. GOLDENBERG I *et al.* Long-QT syndrome after age 40. *Circulation*, 2008 ; 117 : 2192-201.

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