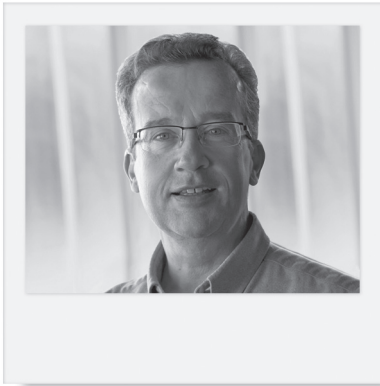


L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Rythmologie et stimulation : quoi de neuf ?



→ A. LEENHARDT

Service de Cardiologie,
Hôpital Bichat,
Université Paris Diderot,
Centre de Référence des Maladies
Cardiaques Héritaires,
PARIS.

L'année 2011 en rythmologie a été dominée par la publication de grands essais sur le traitement antithrombotique de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants et de l'étude PALLAS concernant la dronédarone. Tous les médias médicaux s'en sont largement fait l'écho et de nombreux articles ont été consacrés à ces sujets importants de sorte que, pour éviter toute redondance, ils ne seront pas développés ici. D'autres sujets d'intérêt sur la FA, la resynchronisation ventriculaire, le syndrome de Brugada, le syndrome de repolarisation précoce et les tachycardies ventriculaires catécholergiques seront abordés dans cet article.

Fibrillation atriale et nouveaux anticoagulants

>>> L'étude ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation*), qui a comparé le rivaroxaban (Xarelto) 20 mg/j à la warfarine en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez 14 264 patients en fibrillation atriale (FA) montre que le rivaroxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients en FA à risque modéré ou élevé [1]. Il atteint la supériorité en perprotocole, mais pas en intention de traiter. Les effets indésirables sont identiques avec moins d'hémorragies fatales et d'AVC hémorragiques, comme ce qui avait été observé avec le dabigatran dans l'étude RELY.

>>> L'étude ARISTOTLE a comparé en double aveugle l'apixaban, un autre inhibiteur du facteur Xa, à la warfarine, en prévention des AVC et des embolies systémiques, chez 18 201 patients en FA présentant des facteurs de risque d'AVC [2]. Elle montre non seulement une non-infériorité, mais même une supériorité par rapport à la warfarine. Ces résultats sont homogènes dans les différents sous-groupes de patients : prise ou non d'AVK auparavant, âge, sexe, poids, type de FA, antécédent d'AVC ou d'AIT, diabète, IC, score CHADS2 ($\leq 1,2$, ≥ 3), sévérité de l'insuffisance rénale, dose d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j), région géographique, utilisation d'aspirine. La seule catégorie de patients pour laquelle une tendance favorable aux AVK est observée est le sous-groupe des moins de 65 ans. Comme pour les autres molécules testées, on note un

moindre risque hémorragique avec l'apixaban, dû en grande partie à la réduction des accidents cérébraux hémorragiques.

Ablation de la fibrillation atriale : risque d'embolies cérébrales

L'ablation par cathéter au niveau de l'oreillette gauche occupe une place grandissante dans la prise en charge de la FA symptomatique et réfractaire à un traitement antiarythmique par l'isolation électrique des veines pulmonaires chez les patients présentant une FA paroxysmique. La procédure doit être complétée par des lignes d'ablation dans l'oreillette gauche et l'ablation des potentiels fragmentés en cas de FA persistante.

D'un point de vue technique, différents types de cathéters peuvent être utilisés : les cathéters irrigués, méthode d'ablation de référence, la cryoablation par des cathéters à ballonnet, ou l'ablation par des cathéters circulaires multiélectrodes. L'avantage théorique de la cryoablation est de ne pas entraîner la formation de thrombi, contrairement à la radiofréquence. Le cathéter multiélectrode circulaire a été développé afin de délivrer la radiofréquence à différents niveaux du cathéter, ce qui permet de simplifier la procédure, de la raccourcir et de délivrer la radiofréquence de manière plus stable par rapport au cathéter irrigué avec précisément comme inconvénient principal le fait de pas être irrigué.

Une étude prospective a été menée dans trois centres de référence, Bad Krozingen, Cologne en Allemagne, et Bordeaux. Les résultats montrent un excès d'embolies cérébrales asymptomatiques détectées à

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

l'IRM avec les cathéters circulaires, par rapport aux deux autres types de matériel [3].

L'étude a été menée de manière prospective, avec des procédures et des protocoles d'anticoagulation similaires dans les trois groupes, comportant une des AVK, puis un relais par HBPM ou héparine. Tous les patients ont subi deux IRM cérébrales, 24 heures avant la procédure et dans les 24-48 heures qui ont suivi. Au total, 74 patients ont été inclus : 27 ont été traités par cathéter irrigué, 23 par cryoablation, et 24 par cathéter circulaire multiélectrode. La durée de procédure était significativement plus courte dans le groupe cathéter circulaire (124 ± 32 minutes) que dans le groupe radiofréquence irriguée (198 ± 50 minutes) et dans le groupe cryoablation (174 ± 35 minutes) ($p < 0,001$).

Si l'examen neurologique est resté normal chez tous les patients, il n'en n'a pas été de même pour l'IRM avec des imageries postprocédures montrant un nombre significativement plus important d'embolies cérébrales dans le groupe cathéter circulaire en comparaison des deux autres cathéters : un embolie a été observé chez 2 patients sur 27 (un seul embolie dans chaque cas) dans le groupe radiofréquence irriguée (7,4 %), chez 1 patient sur 23 (4,3 %) dans le groupe cryoablation, et chez 9 patients sur 24 (37,5 %) dans le groupe cathéter circulaire, avec un nombre moyen d'embolies par patient de $2,7 \pm 1,3$ ($p = 0,003$).

Ce travail est confirmé par une autre publication collaborative italienne, française et allemande qui montre également le potentiel emboligène des cathéters circulaires multiélectrodes [4].

Ce type de cathéter pourrait donc probablement être amélioré par une irrigation, estiment les auteurs, qui discutent également des modifications des protocoles d'anticoagulation. Ces complications, dont on ne connaît pas le devenir à long

terme, confirment, s'il en était besoin, la nécessité de ne proposer une thérapeutique de la FA par ablation qu'aux patients qui vont véritablement en tirer un bénéfice clinique.

Défibrillateur implantable. Fragilité de certaines sondes de défibrillation

Les sondes sont connues pour être le point faible des défibrillateurs automatiques implantables (DAI). La sonde de défibrillation Sprint Fidelis (Medtronic) a été distribuée dans le monde entre 2004 et 2007. Sa commercialisation a été suspendue en octobre 2007, suite à un taux élevé de dysfonction précoce. Le nombre de sondes Fidelis implantées dans le monde avant ce retrait était d'environ 268 000.

La conduite à tenir chez les patients porteurs de ces sondes est débattue. C'est tout l'intérêt d'un registre canadien multicentrique et indépendant impliquant les 23 centres implantateurs au Canada [5]. Les données concernant la sonde Sprint Fidelis ont été transmises par ces centres, lesquels ont ensuite été stratifiés entre centres à fort et faible taux de dysfonction (au-dessus et au-dessous de la médiane). La dysfonction de sonde était définie par une élévation de l'impédance de stimulation ou de défibrillation, qu'elle soit ou non associée à un choc inapproprié. Cinq centres à fort taux de dysfonction et 5 centres à faible taux de dysfonction ont été sélectionnés de manière randomisée, et comparés au centre médian.

Au total, 251 dysfonctions ont été constatées sur les 3 169 sondes Sprint Fidelis implantées dans les 11 centres sélectionnés. Fait important, il existe une progression exponentielle du taux de dysfonction de sonde, celui-ci passant de 5,3 % à 3 ans à 10,6 % à 4 ans, puis à 16,8 % à 5 ans ($p < 0,001$).

Les auteurs identifient 4 facteurs indépendants de dysfonction de sonde :

- le sexe féminin (RR = 1,51 ; IC 95 % [1,14-2,04] ; $p = 0,005$) ;
- la voie d'accès veineuse sous-clavière ou axillaire ($p = 0,007$). Les risques relatifs de rupture de sonde étaient de 1,94 (1,23-3,04) pour la voie axillaire, et 1,63 pour la voie sous-clavière (1,08-2,46) ;
- un antécédent de dysfonction de sonde, avec un risque relatif de 3,12 ([1,80-5,41] ; $p < 0,001$) ;
- le centre d'implantation.

La question cruciale concerne la conduite à tenir face aux patients porteurs de ce modèle de sonde sans signe de dysfonctionnement. Les auteurs suggèrent que le remplacement de la sonde devrait être envisagé lors du changement de boîtier de défibrillateur.

Ce n'est pas la recommandation actuelle en France, mais les données antérieures n'étaient pas aussi alarmantes en termes de taux de dysfonction et de son évolution dans le temps. Si la sonde est reliée à un DAI Medtronic, le constructeur recommande l'activation d'un algorithme, le LIA (fonction d'alerte d'intégrité de la sonde), qui permet souvent d'anticiper des chocs inappropriés. En cas de remplacement de boîtier de DAI et en l'absence de signe de fracture de sonde, il est recommandé de prendre en compte l'âge du patient, son espérance de vie, les comorbidités, l'ancienneté de la sonde, la facilité d'extraction, ainsi que les préférences du patient, pour décider du maintien de la sonde ou de son remplacement (extraction ou abandon avec ajout d'une autre sonde). La décision va s'avérer encore plus délicate désormais, à prendre au cas par cas, soulignant une fois de plus l'importance de valider la bonne indication initiale lors de l'implantation d'une prothèse, ce d'autant qu'une sonde d'un autre constructeur fait actuellement l'objet d'une alerte en raison d'une incidence de lésions de l'isolant beaucoup plus élevée qu'attendu [6].

Resynchronisation ventriculaire

La resynchronisation ventriculaire compte encore environ 30 % de patients non répondeurs, et des critères de sélection destinés à améliorer le taux de réponses et diminuer les coûts seraient les bienvenus. Une méta-analyse des 5 principaux essais randomisés (COMPANION, CARE HF, MADIT CRT, REVERSE, RAFT) suggère que la durée du QRS devrait faire partie des critères de sélection [7]. L'objectif était de déterminer si l'effet de la resynchronisation sur les événements cardiovasculaires, décès et hospitalisations, était différent chez les patients ayant un élargissement modéré des QRS (120 à 149 ms) de celui des patients ayant des QRS plus larges (> 150 ms). L'analyse a porté sur 5 813 patients au total.

Le critère de jugement de ces études comprenait toujours la mortalité totale combinée aux hospitalisations prises en compte globalement, ou limitées aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque et raisons cardiovasculaires.

La resynchronisation est toujours associée à une réduction homogène du critère primaire de jugement dans les groupes de patients ayant une durée de QRS supérieure à 150 ms. La réduction du risque est de 40 %, soit un HR de 0,60 (IC à 95 % 0,53-0,67 ; $p < 0,001$). Par ailleurs, une analyse de régression montre que la réduction des événements cardiovasculaires est d'autant plus importante que le QRS est plus large. Par contre, aucun bénéfice statistique n'est trouvé pour les patients ayant une durée de QRS comprise entre 120 et 150 ms, HR : 0,95 (IC à 95 % 0,82-1,10 ; $p = 0,49$).

Enfin, l'analyse séparée des patients selon la classe fonctionnelle NYHA montre que le bénéfice de la resynchronisation s'observe dans les deux populations en classe III à IV de la NYHA et en classe I ou II de la NYHA, chez les

patients ayant des QRS d'au moins 150 ms, mais pas chez ceux ayant une durée de QRS inférieure.

Ces résultats apportent des notions nouvelles par rapport aux recommandations actuelles ACC/AHA/HRS/ESC qui indiquent la resynchronisation chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV, avec une FEVG inférieure à 35 % et une durée de QRS > 120 ms, ainsi que chez les patients en classe I ou II avec QRS > 150 ms. Il est très clair que les patients ayant des QRS très larges sont les principaux bénéficiaires de la resynchronisation. Lorsque la durée de QRS est comprise entre 120 et 150 ms, des critères de sélection plus fins restent à trouver afin d'implanter les patients qui vont réellement bénéficier de cette technique.

Syndrôme de Brugada

La stratification du risque des patients présentant un syndrome de Brugada asymptomatique constitue un problème complexe encore non résolu. En effet, depuis le consensus d'experts de 2005, révisé en 2006, les études montrent que les patients présentant un syndrome de Brugada asymptomatique ont un taux d'événements faible de 0,5 à 0,8 % par an.

Les données concernant la valeur prédictive positive de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) sont discordantes. C'est l'un des buts du registre PRELUDE, récemment publié [8], après avoir été présenté au congrès de la *Heart Rhythm Society* en mai 2011, d'étudier avec d'autres facteurs les éléments prédictifs de la survenue d'un événement cardiaque chez les patients présentant un syndrome de Brugada. La SVP a été menée selon un protocole comportant 2 sites de stimulation à l'apex du ventricule droit (VD) et à l'infundibulum pulmonaire, deux rythmes imposés et un maximum de 3 extrastimuli jusqu'à la période réfractaire ventriculaire du VD.

Un total de 308 patients a été inclus. L'âge moyen était de 47 ans et 56 % de ces patients présentaient un ECG de type I spontané. Lors de la SVP, 41 % des patients étaient inductibles. Au cours du suivi de 34 mois, il a été observé 14 arrêts cardiaques ou fibrillations ventriculaires.

Ce registre confirme la valeur prédictive de l'ECG de type I spontané ($p = 0,04$), de la présence de syncope ($p = 0,001$) et de la combinaison des deux facteurs (HR 4,20 ; $p < 0,001$). Il confirme également l'absence de valeur prédictive d'une SVP positive, que l'induction soit simple par un extrastimulus ou en nécessite d'avantage. Deux autres facteurs pronostiques sont identifiés : la fragmentation du QRS (présence de 2 indentations ou plus au niveau du QRS dans les dérivations V1 à V3) (HR : 4,94) et une période réfractaire VD inférieure à 200 ms (HR : 3,91).

Ce travail constitue une pierre de plus en défaveur de la SVP dans l'évaluation pronostique des patients porteurs d'un syndrome de Brugada. Néanmoins, la mesure de la période réfractaire VD nécessite la mise en place d'un cathéter dans le VD, d'où la tentation de réaliser une SVP même si l'on ne tient pas forcément compte du résultat dans la décision finale, ce qui rappelle la technique de l'approche parallèle proposée à l'époque par Pedro Brugada dans le cadre de l'évaluation thérapeutique des tachycardies ventriculaires.

Repolarisation précoce

La publication d'une association entre l'aspect repolarisation précoce et une incidence élevée de mort subite a suscité beaucoup d'intérêt et en même temps de l'inquiétude en raison des questions sur la prévalence de ces aspects de repolarisation précoce et de la conduite à tenir. Une étude publiée dans le *JACC* permet de préciser la prévalence de l'aspect de repolarisation précoce et les facteurs cliniques associés à

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

cette anomalie [9]. Le travail, basé sur les cohortes américaine de Framingham et européenne d'Helsinki, met en évidence un déterminisme familial de l'affection. L'analyse des ECG a été faite de manière manuelle dans la cohorte de Framingham (3955 sujets) et par des logiciels dans la cohorte d'Helsinki (5 489 sujets).

L'aspect de repolarisation précoce est défini comme un sus-décalage du point J d'au moins 0,1 mV dans au moins deux dérivations concordantes entre les dérivations inférieures (D2, D3, aVF) et latérales (V4 à V6 et D1, aVL). Le syndrome de repolarisation précoce est défini par la combinaison d'un aspect de repolarisation précoce et d'une mort subite cardiaque récupérée.

Un aspect de repolarisation précoce est retrouvé chez 243 sujets de la cohorte de Framingham (6,1 %) et 180 sujets de la cohorte d'Helsinki (3,2 %). La prévalence de l'aspect de repolarisation précoce est donc deux fois plus importante dans la cohorte de Framingham. Les patients de cette cohorte étaient cependant nettement plus jeunes que les patients de la cohorte d'Helsinki (38 vs 48 ans en moyenne). Les facteurs associés à la présence d'un aspect de repolarisation précoce étaient un âge jeune (diminution de la prévalence avec l'âge), le sexe masculin, un indice de Sokolow élevé ou un indice de Cornell bas (S en V3 + R en VL).

Une composante familiale ressort nettement avec, dans la cohorte de Framingham, une prévalence de l'aspect de repolarisation précoce parmi les apparentés de sujets présentant eux-mêmes cette anomalie, qui était de 11,6 %, soit une prévalence multipliée par un facteur 1,89 (11,6 %/6,1 %) par rapport à la prévalence constatée dans l'ensemble de la cohorte.

Cette étude montre donc que l'aspect de repolarisation précoce est fréquent dans la population générale européenne et américaine, avec une place relativement impor-

tante de formes familiales, n'invitant pas à pousser les investigations chez les sujets asymptomatiques, au contraire des sujets symptomatiques (syncopes) chez lesquels des explorations doivent être envisagées. Par contre, des études génétiques seront certainement importantes à entreprendre quel que soit le statut clinique.

Du nouveau dans le traitement des tachycardies ventriculaires catécholergiques

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques sont des arythmies ventriculaires polymorphes graves, survenant lors d'effort ou de stress chez des sujets souvent jeunes et qui peuvent conduire, en l'absence de traitement, à des décès par fibrillations ventriculaires. Le traitement bêtabloquant est globalement efficace, mais incomplètement, justifiant les recherches actuellement menées sur le plan thérapeutique.

C'est ainsi qu'il a été montré que le flécaïnide, antiarythmique de classe IC, avait une action directe sur les mécanismes de relargage du calcium intracellulaire et pouvait ainsi agir sur le principal mécanisme à l'origine de ces tachycardies ventriculaires. Une étude coopérative internationale pilote portant sur 29 patients non contrôlés par les thérapeutiques habituelles (bêtabloquant, vérapamil) montre que le flécaïnide à une posologie moyenne de 150 mg par jour permet de faire disparaître ou de réduire de manière significative les ESV d'effort chez ces patients [10]. Le suivi médian de 20 mois est assez modeste, mais un patient a un recul de 29 ans. Des résultats préliminaires encourageants ont été publiés avec la propafénone sur des souris mutées avec un mécanisme d'action directe sur le relargage calcique [11]. Ces résultats doivent être confirmés chez l'Homme, car l'étude ne propose qu'un seul patient ayant bénéficié de cet antiarythmique. Ces résultats sont néanmoins concordants et laissent pen-

ser qu'il y a, avec cet antiarythmique, une voie thérapeutique supplémentaire chez les patients à haut risque et non contrôlés par un traitement bêtabloquant.

Bibliographie

1. PATEL MR *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883-91.
2. GRANGER CB *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981-92.
3. SIKLODY CH *et al.* Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 681-688.
4. GAITA F *et al.* Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 961-968.
5. BIRNIE DH *et al.* Clinical predictors of Fidelis lead failure: report from the canadian heart rhythm society device committee. *Circulation*, 2012; 125: 1217-1225.
6. HAUSER RH *et al.* Heart Rhythm 2011 Dec 28. [Epub ahead of print].
7. SIPAHI I *et al.* Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1454-1462.
8. PRIORI S *et al.* Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PProgrammed EElectrical stimUlation predictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 37-45.
9. NOSEWORTHY PA *et al.* The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 2284-2289.
10. VAN DER WERF C *et al.* Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 2244-2254.
11. SEOK HWANG H *et al.* Inhibition of cardiac Ca²⁺ release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011; 4: 128-135.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : conférences pour Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi et Medtronic.