



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Incidence, facteurs de risque et signification pronostique de la
fibrillation atriale silencieuse détectée dans les mémoires de
défibrillateurs automatiques implantables : expérience lilloise à
partir de 1226 patients suivis par télécardiologie**

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juin à 18h

au Pôle Formation

Par Elodie Surget

JURY

Président :

Monsieur le Professeur LACROIX Dominique

Assesseurs :

Monsieur le Professeur BAUTERS Christophe

Monsieur le Professeur LAMBLIN Nicolas

Madame le Docteur GUEDON-MOREAU Laurence

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur KOUAKAM Claude

TABLE DES MATIERES

Introduction

1- Epidémiologie

2- Physiopathologie

3- Les principaux facteurs de risque de la FA

3.1. Les facteurs de risque cardiovasculaires

3.2. L'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies

3.3. Les cardiopathies congénitales

3.4. L'insuffisance rénale chronique

3.5. La dysthyroïdie

3.6. L'inflammation

3.7. L'exogénose

3.8. L'activité physique

4- La détection de la FA sur les prothèses implantées

5- FA et accident vasculaire cérébral

5.1. Généralités

5.2. Les mécanismes physiopathologiques

5.2.1. La stase sanguine

5.2.2. L'altération endothéliale

5.2.3. L'hypercoagulabilité

5.3. FA silencieuse et AVC

6- Le traitement de la FA

6.1. Anticoagulation efficace

6.2. Contrôle de la fréquence cardiaque ou du rythme de la FA

6.2.1. Le contrôle du rythme

6.2.2. Le contrôle de la fréquence cardiaque

6.3. Le contrôle des facteurs précipitants

6.4. La prise en charge spécifique de la FA silencieuse

Matériels et méthodes

- 1- Design de l'étude
- 2- Données recueillies
- 3- Objectifs de l'étude
- 4- Analyse statistique

Résultats

- 1- Population étudiée
 - 1.1. Sélection des patients
 - 1.2. Caractéristiques de la population étudiée
- 2- Apparition de la FA silencieuse
 - 2.1. Epidémiologie
 - 2.2. Facteurs de risque
 - 2.3. Facteurs protecteurs
- 3- Prise en charge de la FA
 - 3.1. Anticoagulation
 - 3.2. Complications thromboemboliques
 - 3.2. Complications du traitement anticoagulant

Discussion

Conclusion

Bibliographie

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

AVK : anti vitamines K

CRP: C reactive protein

CRT : cardiac resynchronisation therapy

DAD : delayed after depolarization

DAI : défibrillateur automatique implantable

DFG : débit de filtration glomérulaire

DR : double chambre

EAD : early after depolarization

ECG : électrocardiogramme

EGMs: électrogrammes

ESC : european society of cardiology

ETO : échographie trans-œsophagienne

FA : fibrillation atriale

FC : fréquence cardiaque

FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaires

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

FvW : facteur de Von Willebrand

Hb : hémoglobine

HTA : hypertension artérielle

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

IC : insuffisance cardiaque

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : indice de masse corporelle

MMPs : matrix metalloproteinases

NYHA : New York Heart Association

OG : oreillette gauche

PA : potentiel d'action

ROS : reactive oxygen species

RR : risque relatif

SAOS : syndrome d'apnée obstructif du sommeil

Elodie SURGET

SNA : système nerveux autonome

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone

TIMPs : tissue inhibitors of metalloproteinases

TSV : tachycardie supraventriculaire

VR : simple chambre

INTRODUCTION

La fibrillation atriale ou FA est l'arythmie soutenue la plus fréquente. Sa prévalence augmente avec l'âge mais aussi avec d'autres paramètres tels que l'hypertension artérielle (HTA) ou l'insuffisance cardiaque.

Sa présence est responsable d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité mais aussi d'une altération de la qualité de vie. En effet, celle-ci peut être responsable de différents symptômes tels qu'une douleur thoracique, des palpitations ou une dyspnée. A contrario, elle peut aussi être asymptomatique et par conséquent découverte de manière fortuite par différentes méthodes d'enregistrement telles que le Holter électrocardiogramme (ECG) ou grâce à la mémoire de prothèses cardiaques implantées (pacemaker, défibrillateur ou holter implantable). Elle est dans ce cas, qualifiée de silencieuse ou infra-clinique. La FA silencieuse est associée à un risque de FA clinique (ou symptomatique) et surtout d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. **L'enjeu principal de son diagnostic est la prise en charge du risque cardio embolique.**

Cette étude a pour but dans un premier temps d'étudier l'incidence, les facteurs de risque, la signification pronostique de la FA silencieuse chez des patients suivis au CHRU de Lille porteurs de défibrillateur automatique implantable (DAI) ; et dans un second temps d'évaluer sa prise en charge au vu des récentes recommandations 2016 de la Société Européenne de Cardiologie, en particulier la décision d'instaurer ou non une anticoagulation afin de déterminer si nos pratiques sont conformes à ces recommandations.

1- Epidémiologie

La FA est l'arythmie soutenue la plus fréquente avec un risque de survenue estimé entre 22 et 26% ce qui en fait un problème de santé majeur¹. Sa prévalence concerne 1 à 2% de la population générale^{2,3}. Elle a significativement augmenté ces dernières décennies puisqu'elle est passée de 41 cas pour 100 000 individus en 1993 à 85 cas pour 100 000 individus en 2007⁴. Cette augmentation peut être attribuée à plusieurs causes : une meilleure prise en charge, un vieillissement de la population et une augmentation de sa détection via la réalisation d'Holter ECG. Ainsi, en Europe, en 2010, 8.8 millions d'individus de plus de 55 ans avaient parmi leurs antécédents médicaux une fibrillation atriale avec une augmentation estimée à 17.9 millions en 2060⁵.

Cependant, ces chiffres sont probablement sous-estimés car la plupart des études précédemment citées se sont basées sur la détection de FA symptomatique à l'ECG alors que la FA silencieuse est dans près de 90% des cas asymptomatique. Ainsi, l'étude MOST retrouve la présence d'une FA silencieuse chez environ 50% des patients porteurs d'un pacemaker⁶. Par ailleurs, la présence d'une FA infra-clinique (silencieuse) est corrélée avec une augmentation de la morbi-mortalité et avec la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (RR = 2.49; IC 95% [1.28 to 4.85], p = 0.007) ou d'une FA clinique (RR = 5.56; IC 95% [3.78 - 8.17], p = 0.001)⁷.

2- Physiopathologie

On peut regrouper les différents mécanismes à l'origine de la FA en trois catégories selon les principes du « Triangle de Coumel » : un trigger, un substrat et une modulation par le système nerveux autonome.

Parmi les différents triggers de la FA, on distingue ceux dus à une anomalie de la génération de l'influx (représentés par les automatismes anormaux et les activités déclenchées), et ceux dus à une anomalie de conduction de l'influx.

Les automatismes anormaux sont secondaires à une dépolarisation diastolique dont le rôle des myocytes des veines pulmonaires - par leur période réfractaire courte⁸- a été décrit pour la première fois par l'équipe d'Haïssaguerre en 1998.⁹ Les automatismes déclenchés nécessitent un potentiel d'action (PA) initiateur pour leur

activation. On peut les diviser en deux catégories suivant les différentes phases du PA qu'ils affectent : les « Early After Depolarization ou EAD » et les « Delayed After Depolarization ou DAD ». Les EAD sont secondaires à des oscillations du potentiel membranaire durant les phases 2 et 3 ainsi qu'à une prolongation du PA. Elles sont favorisées notamment par une bradycardie, une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou encore les anti-arythmiques de classe 3. Les DAD surviennent une fois la repolarisation terminée. Elles sont favorisées notamment par une surcharge calcique le plus souvent secondaire à une fuite de calcium via RYR2 due à une anomalie de la protéine stabilisatrice de RYR2 (FKBP12.6)¹⁰. D'autres conditions favorisent les DAD à savoir : l'ischémie, la tachycardie ou certains traitements comme les digitaliques.

Les réentrées nécessitent pour leur genèse et leur perpétuation, trois conditions spécifiques : une période réfractaire courte, une conduction lente et un bloc unidirectionnel anatomique ou fonctionnel. Parmi les réentrées retrouvées dans la FA, on distingue : les réentrées circulaires sur obstacle anatomique, les « leading circle », les rotors et les « multiples wavelets »¹¹⁻¹⁴.

Cependant, la présence de triggers pour générer la FA est une condition nécessaire mais non suffisante. En effet, sa pérennisation fait intervenir différents types de remodelage (électrophysiologique et structurel) ainsi que les modifications de certaines voies de signalisation.

Le remodelage électrophysiologique participe à la pérennisation de la FA car il est responsable d'une accélération de la repolarisation, de la diminution de la durée du PA et d'une diminution de la durée de la période réfractaire effective atriale qui vont favoriser les mécanismes de réentrée^{13,15}. En effet, du fait d'une augmentation de la concentration calcique intracellulaire, un phénomène adaptatif se met en place par diminution de la production de la sous unité α des canaux ICal^{16,17}. D'autre part, il existe également une augmentation de la concentration des canaux IK1 qui va être responsable d'une diminution de la durée du PA ce qui va entraîner une accélération des rotors et par conséquent une augmentation de leur stabilité¹⁸.

La fibrose est un facteur primordial intervenant dans la pérennisation de la FA. En effet, la présence de fibrose sur des coupes de biopsies myocardiques a été observée non seulement chez des patients atteints de FA mais aussi chez des patients présentant certains facteurs de risque de FA tels que l'âge ou la présence d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathies¹⁹. Ceci s'explique notamment par le

fait que la présence d'une insuffisance cardiaque ou de certaines cardiopathies telles que les valvulopathies, va entraîner une surcharge en pression de l'oreillette²⁰. Cette surcharge en pression va entraîner la production de fibrose par l'activation de certaines voies de signalisation qu'elles soient angiotensine 2 dépendantes ou non. Ainsi, la fibrose favorise le développement de la FA par différents mécanismes : l'interruption de la continuité des cardiomyocytes atriaux responsable d'un bloc de conduction anatomique propice à la formation de réentrées et la prolifération de fibroblastes et leur différenciation en myofibroblastes qui de par leur interaction avec les cardiomyocytes vont favoriser l'apparition d'activités spontanées ectopiques ainsi que les réentrées.

Le système nerveux autonome (SNA) a un rôle primordial dans le mécanisme des arythmies et la pérennisation de la FA d'autant plus qu'il a été démontré que des terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques étaient très présentes autour de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires²¹. Ainsi, la perpétuation des arythmies est fonction de la balance entre la stimulation des récepteurs β adrénergiques et la stimulation des récepteurs cholinergiques.

3- Les principaux facteurs de risque de la FA

Plusieurs facteurs de risque sont à l'origine de la genèse ou de l'entretien de la FA. Ceci s'explique le plus souvent par leur action sur un ou plusieurs des composants du « Triangle de Coumel ». L'âge, le sexe masculin, l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque sont connus depuis longtemps comme des facteurs de risque de FA. Cependant, d'autres facteurs tels que le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) ont été récemment décrits.

De tous ces multiples facteurs, nous ne détaillerons que les principaux : les facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV), l'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies, les cardiopathies congénitales, l'insuffisance rénale chronique, la dysthyroïdie, l'inflammation, l'exogénose et l'activité physique.

3.1. Les facteurs de risque cardiovasculaires

→ L'hypertension artérielle :

L'HTA augmente le risque d'apparition de FA de 1.2 à 1.5¹. Même si ce risque relatif paraît faible, l'HTA, par sa prévalence élevée impacte bien plus le risque de FA qu'aucun autre facteur. Le rôle de l'HTA systolique est bien démontré dans la genèse de la FA mais des valeurs limites de pression artérielle systolique (PAS) comprises entre 130 et 139 mmHg semblent également augmenter ce risque²². L'HTA, de par son activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), du système sympathique et par l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) qu'elle entraîne va favoriser la dilatation et la fibrose des oreillettes qui sont propices au développement de la FA.

→ Le diabète :

Le risque relatif de développer une FA lorsqu'il existe un diabète est de 1.4 à 1.6²³. La durée de présence d'un diabète ainsi qu'un mauvais contrôle glycémique ont été décrits comme associés à un surrisque de FA²³. Cependant, le contrôle drastique de la glycémie n'a pour l'instant pas démontré d'efficacité concernant la réduction de survenue de FA²⁴. Une des hypothèses évoquée pour expliquer le lien entre diabète et FA est qu'il existerait chez les patients diabétiques une innervation sympathique atriale hétérogène qui serait à l'origine de l'hétérogénéité des périodes réfractaires effectives atriales²⁵.

→ L'obésité et le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) :

Les personnes avec un index de masse corporelle (IMC) élevé ont un risque majoré de développer une FA (RR = 0.97, IC 95% [0.68-1.38] pour un IMC entre 25 et 30 et RR = 1.18, IC95% [0.80-1.73] pour un IMC supérieur à 30)²⁶. Ce risque augmente de 3% par unité d'augmentation de l'IMC²⁶. Ceci s'explique notamment par le fait que la présence de graisse péricardique favorise le développement de la FA par le biais d'un mécanisme pro inflammatoire via la production de cytokines²⁷. L'augmentation de l'IMC entraîne également un remodelage structurel des oreillettes qui se traduit par

une augmentation du volume atrial, une fibrose et l'apparition d'un infiltrat inflammatoire qui favorise la genèse de FA par diminution de la vitesse de conduction et augmentation de l'hétérogénéité de conduction²⁸.

La présence d'un SAOS multiplie par 4 le risque de FA²⁹. Les patients présentant une FA ont une prévalence de SAOS deux fois plus élevée que la population générale. Le SAOS, par induction d'une pression thoracique négative, entraîne une augmentation de la post charge responsable d'un stretch atrial ayant un effet pro-fibrosant. Par ailleurs, le SAOS stimule le système sympathique, entraînant un raccourcissement du PA et de la période réfractaire effective atriale. De plus, l'hypoxémie et l'hypercapnie qu'il entraîne stimulent les mécanismes inflammatoires et la voie des Reactive Oxygen Species (ROS) qui sont impliqués dans l'apoptose cellulaire et la synthèse de collagène³⁰.

→ Le tabac :

Le tabac multiplie par 1.5 à 2 le risque de développer une FA avec un effet dose réponse. Par ailleurs, l'incidence de la FA est moins importante chez les personnes tabagiques sevrées que chez celles qui continuent à fumer³¹. Les mécanismes impliqués dans la genèse de la FA ont notamment été démontrés chez le chien. En effet, la nicotine induit une stimulation de la voie TGF β (par *upregulation* de TGF β 1 et du récepteur TGF β 2 et *downregulation* des micro ARN 133 et 590 également impliqués dans la voie du TGF β) qui favorise la production de collagène et le développement de fibrose atriale³².

3.2. L'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies

L'insuffisance cardiaque (IC) est associée à un risque d'apparition de FA multiplié par 4.5 à 5.9³³. Sa prévalence augmente avec la sévérité des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque et notamment la dyspnée. Ainsi, pour une dyspnée stade 1 de la New York Heart Association (NYHA), la prévalence de la FA est entre 5 et 10%, pour une dyspnée stade 2-3, la prévalence de la FA est entre 10 et 26% et pour une dyspnée stade 4, la prévalence de la FA est entre 40 et 50%³⁴. Plusieurs mécanismes impliqués dans l'IC sont à l'origine de la genèse de la FA. En effet, l'IC avec dysfonction ventriculaire gauche entraîne une diminution du débit cardiaque et donc une diminution

de la perfusion rénale ce qui va contribuer à l'activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). Cette activation entraîne notamment une rétention hydrosodée et donc une surcharge volumique qui va, par surcharge de la pression auriculaire, favoriser les arythmies²⁰. L'activation du SRAA favorise l'accumulation de matrice extracellulaire et donc l'apparition de fibrose via différents mécanismes. En effet, l'aldostérone entraîne un stress oxydant qui va être responsable de la transformation de fibroblastes en myofibroblastes via l'activation de la voie TGF β . L'aldostérone active également des mécanismes pro inflammatoires et recrute des macrophages qui vont être activés par l'angiotensine 2. Ces macrophages activés vont produire la galectine 3 qui participe à la synthèse de collagène et donc à la formation de fibrose. Par ailleurs, dans l'IC, il existe une dysrégulation de l'homéostasie calcique qui est pro arythmogène. En effet, au cours de l'IC, il existe une augmentation de la concentration calcique intracellulaire liée à différents mécanismes. Premièrement, dans l'IC, FKBP12.6 qui maintient RYR2 à l'état fermé durant la diastole et à l'état ouvert durant la systole, est altérée, ce qui favorise le relargage de sparks calciques par RYR2. Deuxièmement, l'expression de la protéine SERCA - qui recapte le calcium dans le réticulum sarcoplasmique - est diminuée ce qui entraîne une augmentation compensatrice de l'échangeur calcium-sodium NCX qui est très électrogène. De plus, il existe une augmentation de l'expression de la Cam Kinase II qui par l'hyperphosphorylation de RYR2 qu'elle entraîne, favorise également l'augmentation de sparks calciques qui sont pro arythmogènes. Il est également important de noter que l'insuffisance cardiaque diastolique favorise l'apparition de FA autant que l'insuffisance cardiaque systolique ce qui peut s'expliquer par la présence d'autres facteurs de risque de FA intriqués dans cette pathologie tels que l'âge avancé ou l'hypertension artérielle (HTA). Par ailleurs, d'autres cardiomyopathies telles que la cardiomyopathie hypertrophique ont un risque augmenté de FA avec une incidence de FA 4 à 6 fois plus élevée que dans la population générale³⁵.

3.3. Les cardiopathies congénitales

La complication la plus fréquente des cardiopathies congénitales chez l'adulte est l'apparition d'arythmies atriales³⁶. Ceci s'explique principalement par des cicatrices atriales secondaires à une chirurgie ou par le remodelage atrial entraîné par une hypoxémie chronique avec stimulation de la voie des ROS (notamment dans les

cardiopathies cyanogènes) ou par la surcharge volumique ou de pression auriculaire favorisant l'apparition de fibrose.

3.4. L'insuffisance rénale chronique

Le risque de développer une FA augmente en cas d'insuffisance rénale et est proportionnel à son degré de sévérité. En cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 59 ml/min, le risque de développer une FA est de 1.32 (IC 95% [1.08-1.62]), en cas de DFG inférieur à 30 ml/min, le risque relatif est de 1.57 (IC 95% [0.89-2.77])³⁷. La présence préalable d'une FA est associée à un risque relatif de 1.77 de développer une insuffisance rénale et une protéinurie (RR = 2.2, IC 95% [1.92-2.52])³⁷.

3.5. La dysthyroïdie

Le risque de développer une FA est 3 à 6 fois plus élevé en cas d'hyperthyroïdie par rapport à la population générale³⁸. En effet, en cas d'hyperthyroïdie, les cardiomyocytes des veines pulmonaires et les cardiomyocytes atriaux ont un PA plus court avec un risque accru de survenue d'EAD et surtout de DAD. Ceci s'explique par le fait que l'hyperthyroïdie influe sur les courants ioniques puisqu'elle augmente le courant potassique (responsable d'un raccourcissement du PA), le courant rectifiant entrant, et le courant entrant via les canaux I_{CaL} responsable d'EAD³⁹.

3.6. L'inflammation

Plusieurs études ont démontré une association entre les marqueurs d'inflammation (C Reactive Protein (CRP) et interleukine) et l'apparition de FA. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les patients présentant une FA persistante avaient un taux de CRP plus élevé que ceux ayant une FA paroxystique⁴⁰.

3.7. L'exogénose

La consommation importante d'alcool (supérieure à 36 g par jour) qu'elle soit chronique ou aiguë est associée à un surrisque de FA⁴¹. Un des mécanismes

supposés est la stimulation adrénergique favorisant l'apparition de triggers et le développement de mécanismes de réentrées.

3.8. L'activité physique

L'activité sportive intensive multiplie environ par 3 le risque de développer la FA. Dans ce contexte, les épisodes paroxystiques de FA surviennent plutôt dans des contextes vagues. Les mécanismes imputés seraient une dilatation de l'oreillette gauche et l'apparition de fibrose⁴².

Ainsi, les différents facteurs de risque précédemment détaillés vont être à l'origine de la genèse et de l'entretien de la FA notamment en favorisant le remodelage structurel des oreillettes qui formeront le substrat de foyers ectopiques et de réentrées.

4- La détection de la FA sur les prothèses implantées

La découverte fortuite d'une FA lors d'un examen de routine, sur un holter ECG dans le cadre d'un bilan étiologique d'AVC par exemple ou à l'interrogatoire d'un pacemaker ou d'un défibrillateur est fréquente.

En effet, plusieurs études ont démontré la supériorité des holter ECG de longue durée en comparaison à un ECG ou à un holter ECG des 24 heures classique.

Par exemple, l'étude CRYSTAL AF⁴³ publiée en 2014 comparait l'efficacité du holter implantable par rapport au holter ECG des 24h dans le cadre du bilan d'AVC cryptogénique. Au cours de 6 mois de suivi, un épisode de FA était détecté chez 8.9% des patients ayant bénéficié d'un holter implantable versus 1.4% dans le groupe contrôle évalué par holter ECG conventionnel. A 12 mois de suivi, l'incidence passait de 12.4% dans le groupe holter implantable versus 2.0% dans le groupe contrôle. L'étude EMBRACE⁴⁴ corroborait ces résultats en démontrant la supériorité du holter longue durée dans le dépistage de la FA dans le cadre du bilan d'AVC cryptogénique. En effet, la réalisation d'un holter ECG de longue durée multipliait par 5 la probabilité de détecter une FA silencieuse.

Ceci explique que la détection de FA lors de l'interrogatoire d'un pacemaker ou d'un défibrillateur est fréquente. En effet, l'étude MOST retrouvait une FA silencieuse chez 51.3% des patients implantés d'un pacemaker.

Cependant, la vérification des épisodes de FA silencieuse par un diagnostic électrocardiographique est indispensable. En effet, même si la majorité des épisodes détectés correspondent bien à de la FA, certains épisodes peuvent être dus à de faux positifs tels qu'un bruit atrial ou un *farfield* ventriculaire.

5- FA et accident vasculaire cérébral

5.1. Généralités

La FA est responsable de complications notamment thromboemboliques parmi lesquelles l'AVC représente un problème de santé majeur. Lorsqu'aucune étiologie à l'AVC n'est retrouvée (ce qui est le cas dans 25% des situations), la présence d'une FA infraclinique est suspectée. En effet, plusieurs études ont prouvé que la FA multiplie le risque d'AVC d'un facteur 5⁴⁵. Par ailleurs, sa prévalence chez les personnes présentant un AVC augmente avec l'âge⁴⁵. Ainsi, chaque année, 795 000 personnes présentent un AVC qui est d'origine ischémique dans 87% des cas. Chez les patients à haut risque, l'incidence d'AVC peut atteindre 9% par an avec une mortalité multipliée par deux. Plusieurs études ont démontré que l'anticoagulation -que ce soit par les anti-vitamines K (AVK) ou les anticoagulants directs- permettait de réduire le risque de survenue d'AVC chez les patients atteints de FA. Par conséquent, l'anticoagulation est le pivot de la prise en charge thérapeutique de cette pathologie. Cependant, l'instauration d'un traitement anticoagulant dans le cadre d'une FA silencieuse reste débattue. Plusieurs études parmi lesquelles MOST, ASSERT et TRENDS⁴⁶⁻⁴⁸, ont démontré l'intérêt du traitement anticoagulant dans la prévention du risque cardio-embolique dans la FA silencieuse. En revanche et de manière surprenante, certains auteurs ne retrouvent pas de relation temporelle évidente entre la survenue de FA et l'accident thromboembolique, ce qui remet en cause les mécanismes physiopathologiques de la FA impliqués dans la survenue d'un AVC^{48,49}. Les différents mécanismes évoqués, à ce jour reconnus, sont détaillés sur la triade de Virchow ci-dessous : l'altération du flux sanguin (favorisant la stase sanguine), l'altération de l'endothélium et l'hypercoagulabilité (**Figure 1**).

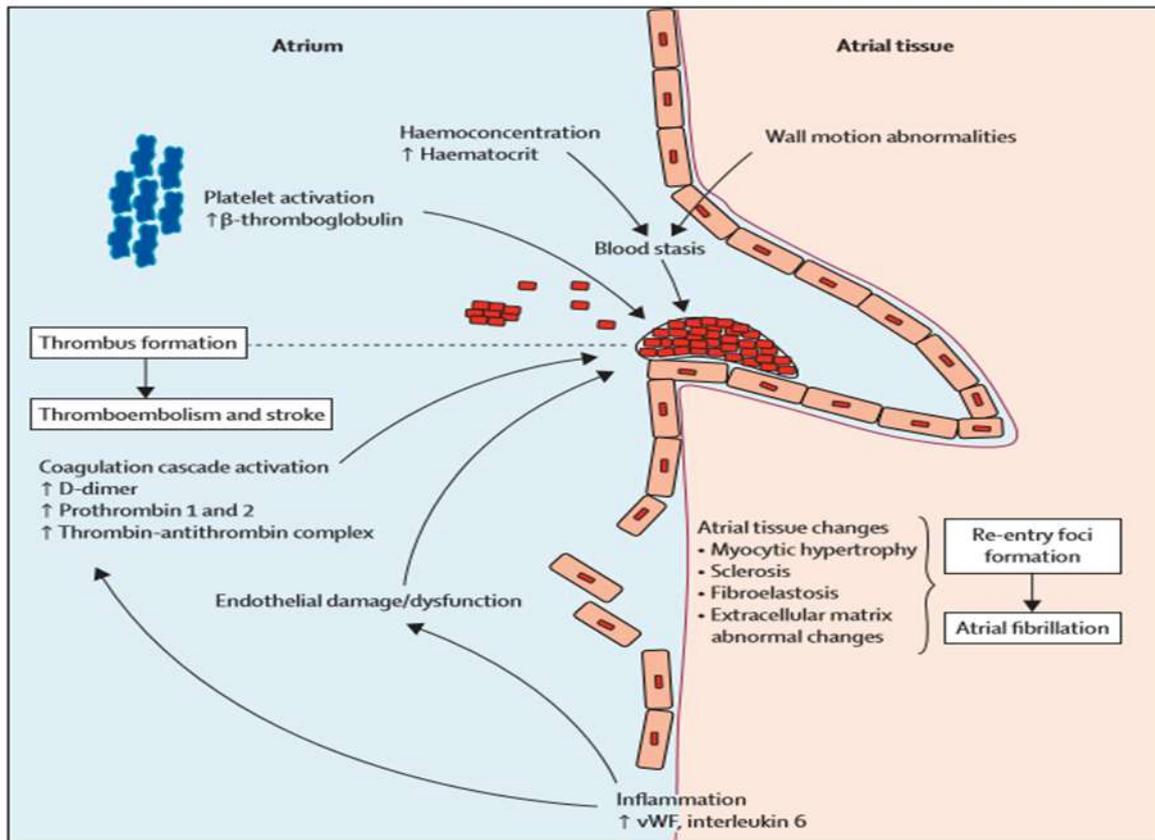


Figure 1 : Détail des différents mécanismes composant la triade de Virchow et impliqués dans la genèse de la formation d'un caillot dans la FA⁵⁰

5.2. Les mécanismes physiopathologiques

5.2.1. La stase sanguine

La stase sanguine est favorisée par la perte de la systole atriale. Elle se situe essentiellement dans l'auricule gauche (90% des thrombi) et l'oreillette gauche. L'auricule, constitutionnellement, de par sa forme allongée avec un fin collet favorise la stase sanguine. Ainsi, plusieurs formes d'auricule sont décrites : « chou-fleur », « aile de poulet », « cactus » et « chaussette ». Récemment, une étude de l'université de Tokyo a démontré que la forme dite en « chou-fleur » était plus souvent associée aux AVC avec une multiplication du risque par 3.3⁵¹. Par ailleurs, d'autres facteurs représentant la stase sanguine ont été décrits comme prédictifs d'AVC : la vitesse du flux de vidange de l'auricule mesuré en doppler pulsé à l'échographie trans-œsophagienne (ETO), la présence de contraste spontané dans l'oreillette gauche ou l'auricule gauche⁵². D'autre part, la dilatation de l'oreillette gauche représente un

facteur indépendant de risque d'AVC⁵³. Ce risque est d'ailleurs d'autant plus important qu'il existe une valvulopathie associée et notamment un rétrécissement mitral⁵⁴. A l'inverse, la présence d'une insuffisance mitrale semble plutôt être protectrice vis-à-vis de la survenue d'un AVC⁵⁵.

5.2.2. L'altération endothéliale

Plusieurs études ont démontré qu'il existait en cas de FA, un remodelage spécifique de la paroi atriale (diminution des myofibrilles, accumulation de glycogène, fragmentation du réticulum sarcoplasmique)⁵⁶. En effet, la matrice extracellulaire est une structure dynamique dont la composition des différents constituants (collagène, élastine, protéoglycanes...) est en perpétuel renouvellement. Sa dégradation, est notamment fonction de la balance entre les enzymes qui la dégradent : les métalloprotéinases (MMPs) et les inhibiteurs de métalloprotéinases (TIMPs). Ainsi, il a été démontré qu'en cas de FA, le taux de MMPs était diminué contrairement à celui des TIMPs et que le ratio MMP/TIMP était corrélé à l'état prothrombotique (mesuré grâce aux fragments de prothrombine)⁵⁷. Par ailleurs, l'altération endothéliale est responsable de la libération du facteur de von Willebrand (FvW) qui va favoriser l'adhésion plaquettaire. Ainsi, il a été démontré que des taux élevés de FvW étaient associés à une dilatation de l'oreillette gauche⁵⁸ et à la présence d'un thrombus auriculaire⁵².

5.2.3. L'hypercoagulabilité

Lors de la FA, il existe une modification des constituants de la cascade de la coagulation et des plaquettes favorisant un état d'hypercoagulabilité (**Figure 2**). Il existe un turnover accéléré de la fibrine associé à une augmentation des fragments prothrombiniques⁵⁹ ainsi qu'une augmentation du taux de D-dimères (produits de dégradation de la fibrine). Par ailleurs, il existe dans la FA une activation plaquettaire accrue responsable de la formation de thrombi. Ainsi, Choudhury et al. ont démontré qu'il existe un taux plus important de microparticules plaquettaires (vésicules membranaires procoagulantes issues de plaquettes activées) et de P-sélectine chez les patients atteints de FA⁶⁰. De plus, la concentration augmentée de P-sélectine est associée à une augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les

patients atteints de FA⁶¹. Par ailleurs, il est important de souligner que l'inflammation a un rôle prépondérant dans l'état d'hypercoagulabilité et que le taux de CRP est plus élevé chez les patients atteints de FA⁶².

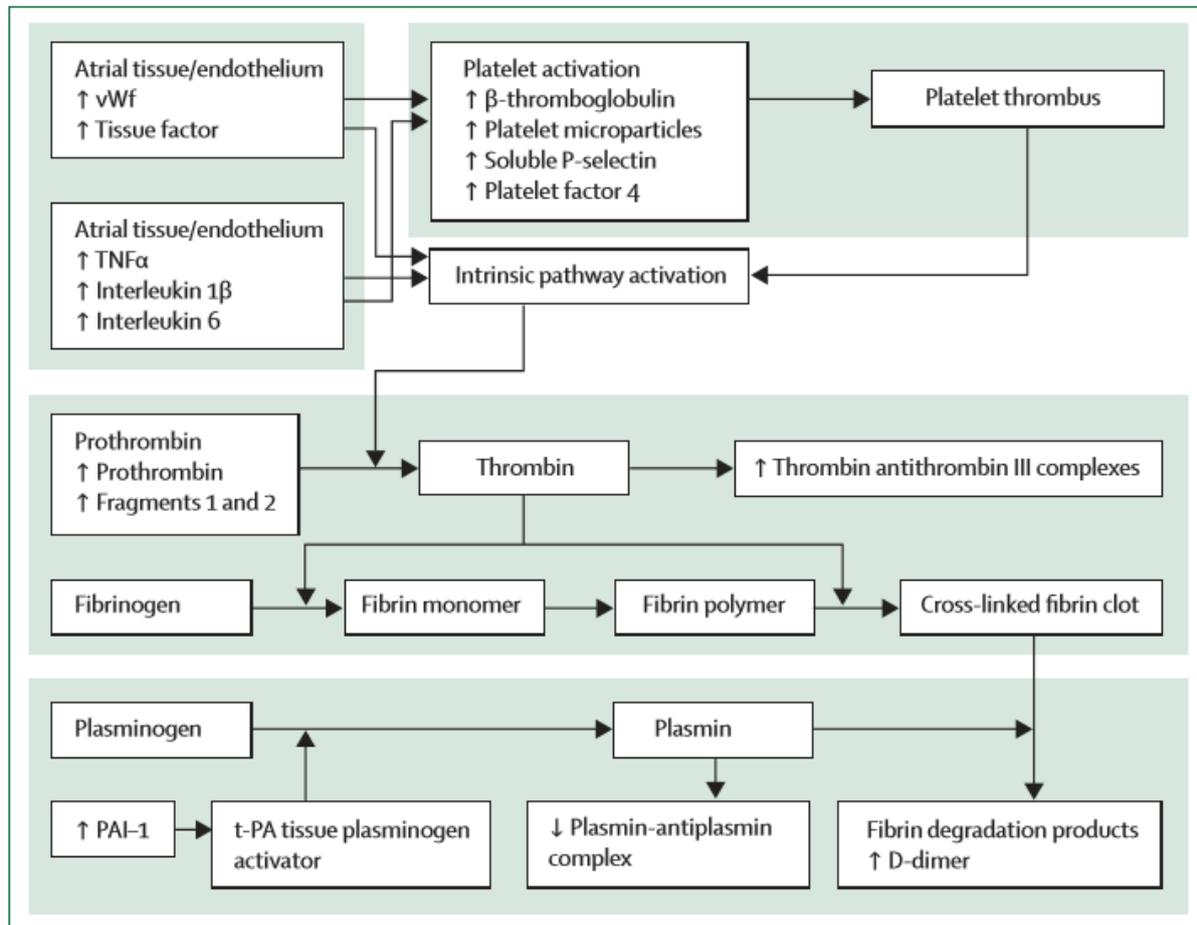


Figure 2 : Détail des mécanismes responsables de l'état d'hypercoagulabilité dans la FA⁵⁰

5.3 FA silencieuse et AVC

La première étude ayant démontré la corrélation entre des épisodes atriaux détectés sur des prothèses implantables et la survenue d'AVC ischémique, est une étude ancillaire de MOST⁴⁴. Celle-ci a été réalisée sur 312 patients issus de l'étude MOST et porteurs d'un pacemaker pour dysfonction sinusale. Le diagnostic de FA silencieuse était retenu pour des battements atriaux ayant une fréquence supérieure à 220/min et une durée de plus de 5 minutes. 160 des 312 patients (51%) ont présenté une FA silencieuse ce qui souligne la fréquence élevée de cette affection. Par ailleurs,

la FA silencieuse était un risque indépendant associé à une mortalité plus élevée (RR = 2.48 ; IC 95% [1.25 - 4.91], p = 0.0092), un risque de survenue d'AVC (RR = 2.79 ; IC 95% [1.51 - 5.15], p = 0.0011) et de FA clinique (RR = 5.93 ; IC 95% [2.88 - 12.2], p = 0.0001).

Une autre étude allant dans ce sens a été publiée en 2009 sur 568 patients implantés d'un pacemaker et ayant un antécédent d'HTA⁶³. Les patients ayant présenté une FA silencieuse étaient répartis en trois groupes suivant la durée de celle-ci : inférieure à 5 minutes, entre 5 minutes et 24 heures et supérieure à 24 heures. Sur les 568 patients, 2.8% ont présenté un AVC. Le risque d'AVC était augmenté suivant la charge de la FA et le score CHA₂DS₂-VASc. Ainsi, les patients ayant une charge et un score CHA₂DS₂-VASc faibles (absence de FA et CHA₂DS₂-VASc < 2, FA < 5 minutes et CHA₂DS₂-VASc < 1, FA > 24h et CHA₂DS₂-VASc 0) avaient un risque de développer un AVC de 0.8% et ceux ayant un CHA₂DS₂-VASc > 3, un risque de 5%.

L'étude ASSERT⁴³, quant à elle, a été conçue afin de démontrer si la présence d'une FA détectée par un pacemaker ou un défibrillateur augmentait le risque d'AVC. Elle a été réalisée sur 2580 patients hypertendus âgés de plus de 65 ans et porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur sans antécédent de FA clinique. La FA silencieuse était définie comme un rythme atrial supérieur à 190 battements par minute et d'une durée minimale de 6 minutes. Au cours d'un suivi de 2.5 ans, la prévalence de la FA silencieuse était de 10.1% (261 patients) à 3 mois et de 40% à 2.5 an. La détection d'une FA silencieuse augmentait le risque d'apparition d'une FA clinique (RR = 5.56 ; IC 95% [3.78 – 8.17], p <0.001), et de survenue d'un AVC (RR = 2.49 ; IC 95% [1.28 - 4.85], p = 0.007). Par ailleurs, le risque d'AVC augmentait avec le score CHA₂DS₂-VASc avec un risque d'AVC évalué à 3.78% par an en cas de CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 ce qui souligne l'intérêt de l'instauration d'un traitement anticoagulant. A noter que la plupart des FA silencieuses responsables d'un AVC était d'une durée inférieure à 48h.

Des résultats similaires ont été rapportés par Shanmugam et al.⁶⁴ sur 560 patients insuffisants cardiaques implantés d'un système de resynchronisation parmi lesquels 40% ont présenté une FA silencieuse durant un suivi médian de 370 jours, dont 2% compliquées d'un accident thromboembolique. Les patients ayant une charge de FA supérieure à 3.8 heures par jour avaient un risque 9 fois plus élevé de faire un évènement thromboembolique que ceux indemnes de FA silencieuse (p = 0.006)⁶⁴.

Des données sensiblement identiques sont rapportées par Capucci et al.⁶⁵ avec une incidence d'évènements thromboemboliques de 1.9%.

Plusieurs autres études récemment publiées ont rapporté des résultats similaires, soulignant l'intérêt grandissant du sujet :

L'étude TRENDS⁴⁹ publiée en 2011 a permis de déterminer le lien entre charge de la FA silencieuse et AVC. Cette étude, prospective et observationnelle, a été réalisée à partir de 2486 patients hypertendus ayant plus d'un facteur de risque d'AVC (insuffisance cardiaque, HTA, âge supérieur à 65 ans, diabète, antécédent thromboembolique) et porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur. L'étude mettait en évidence une augmentation du risque d'AVC avec la charge de la FA. Ainsi, le risque d'AVC était de 1.1% par an en l'absence de FA ou en cas de FA < 5.5h et de 2.4% en cas de FA > 5.5 heures. L'étude SOS AF Project retrouvait quant à elle, un risque thromboembolique maximal pour une charge de FA d'une heure avec un risque d'AVC multiplié par 2.11 (IC 95% [1.22-3.64], p = 0.008)⁶⁶.

L'étude IMPACT⁶⁷ a été conçue afin de déterminer si l'instauration et le retrait du traitement anticoagulant en fonction des alertes de FA silencieuse à la télécardiologie influençait la survenue d'AVC, d'évènements thromboemboliques ou d'accidents hémorragiques. Cette étude réalisée sur 2718 patients porteurs de DAI double chambre ou avec CRT différenciait deux groupes : ceux suivis de manière habituelle en consultation et ceux bénéficiant d'une surveillance par télécardiologie⁶⁷. L'anticoagulation dans le groupe télécardiologie était initiée en présence d'une alerte de FA silencieuse et était fonction de la charge de l'épisode et du score CHA₂DS₂-VASc du patient. A l'issue de cette étude, aucune différence significative entre les deux attitudes thérapeutiques n'avait été mise en évidence concernant les complications thromboemboliques et hémorragiques.

Une étude basée sur la réalisation systématique d'un scanner cérébral rapporte une incidence élevée (25.7% à 12 mois) d'AVC ischémiques chez des patients ayant présenté une FA silencieuse. Le risque d'AVC est corrélé au score CHA₂DS₂-VASc, à une HTA ou à un antécédent d'AVC⁴⁹.

Ainsi, l'ensemble de ces études démontre que ces FA silencieuses (infra-cliniques) semblent associées à un risque important d'AVC (**Tableau 1**). L'intérêt principal du diagnostic est la prise en charge du risque cardio-embolique.

Auteur	Système	Device	Nb de Patients	Suivi	Objectif
Capucci ⁶⁵ 2005	Medtronic	PM	725	22 mois	Le risque d'embolie est 3 fois plus grand chez les patients avec un épisode de FA détecté > 1 jour
Glotzer ⁴⁷ 2009	Medtronic	PM ICD CRT-D	2 486	1.4 ans	Charge en TA/FA ≥ 5.5 heures les jours précédents double le risque thromboembolique
Daoud ⁴⁹ 2011	Medtronic	PM ICD CRT-D	40	1.4 ans	TA/FA était détectée avant un AVC/embolie chez seulement 50% des patients
Shanmugam ⁶⁴ 2012	Home Monitoring	CRT-D	560	370 jours	Patients avec AHRE > 3.8 h sur 24h étaient 9 fois plus à même d'avoir des complications thromboemboliques
Brambatti ⁴⁸ 2014	St Jude Medical	PM ICD	2 580	2.5 ans	SCAF ≥ 6 min est associé à un risque 2.5 fois supérieur d'AVC ou d'embolie Seulement 8% des patients avaient SCAF dans les 30 jours précédents l'ET
Boriani ⁶⁶ 2014	Medtronic	PM ICD CRT-D	10 016	24 mois	43% des patients ont eu au moins 1 jour avec une charge atriale > 5 min Le risque d'AVC augmente de 3% pour chaque heure supplémentaire de charge atriale quotidienne

Tableau 1 : Résumé des principales études ayant démontré un lien entre FA silencieuse détectée dans les mémoires de PM/DAI et AVC

(AHRE = Atrial High Rate Events, ET = évènement thromboembolique, SCAF = SubClinical Atrial Fibrillation, TA= tachycardie atriale)

6- Le traitement de la FA

La prise en charge de la FA repose sur trois principes fondamentaux : la prévention du risque thromboembolique, le contrôle de la fréquence cardiaque ou du rythme et le contrôle des facteurs précipitants.

6.1. Anticoagulation efficace

L'instauration d'un traitement anticoagulant constitue le traitement fondamental de la FA. En effet, plusieurs études ont démontré que l'instauration d'une anticoagulation efficace réduisait le risque d'AVC, que ce soit en utilisant des anti vitamines K (AVK)⁶⁸ ou des anticoagulants directs⁶⁹⁻⁷². Son instauration repose sur le calcul du score CHA₂DS₂-VASc qui stratifie le risque embolique suivant les facteurs de risque suivants : signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) altérée, HTA, âge (supérieur à 65 ans ou supérieur à 75 ans), diabète, antécédent d'AVC, pathologie vasculaire (antécédent d'infarctus, artériopathie des membres, plaque aortique), sexe féminin. Ainsi, le risque

thromboembolique augmente significativement lorsque le score CHA₂DS₂-VASc est supérieur à 1. C'est pourquoi, une anticoagulation doit être débutée en cas de CHA₂DS₂-VASc \geq 1 sauf s'il s'agit d'une femme (le sexe féminin n'entraînant pas de surrisque d'AVC en absence d'autre facteur de risque). En effet, les AVK ont démontré une diminution du risque d'AVC de deux tiers⁶⁸. Cependant, ils ont pour principal effet indésirable le risque d'accidents hémorragiques. Plusieurs scores de risque hémorragiques (HAS BLED, ORBIT...) ont ainsi été créés afin d'estimer le risque de saignement sous traitement anticoagulant⁷³.

Récemment, de nouveaux traitements anticoagulants oraux directs ont fait leur apparition et ont rapidement supplanté les AVK. Ils ont pour avantage de ne pas nécessiter de surveillance de l'INR ce qui rend le suivi beaucoup moins fastidieux. Ces anticoagulants oraux directs sont divisés en 2 sous-groupes suivant leur mécanisme d'action : les anti-IIa avec le Dabigatran et les anti-Xa avec le Rivaroxaban, l'Apixaban et l'Edoxaban). Comparés aux AVK, ces traitements ont démontré la preuve de leur équivalence voire de leur supériorité dans la prévention du risque thromboembolique de la FA non valvulaire (**Figure 3**).

→ Les anti IIa : Dabigatran

L'étude RELY⁷⁰ publiée en 2009 a la première démontré la non infériorité du Dabigatran à la dose de 110 mg*2 par jour en comparaison à la warfarine concernant le risque thromboembolique ($p < 0.001$) associé à une réduction du risque de saignement majeur (RR=0.80; IC 95% [0.69 to 0.93], $p=0.003$). À la posologie de 150mg*2 par jour, le Dabigatran était supérieur à la warfarine (RR = 0.66, IC 95% [0.53 - 0.82], $p < 0.001$). En revanche, son utilisation était associée à une augmentation significative du risque de saignements digestifs ainsi qu'une augmentation non significative du risque d'infarctus.

→ Les anti Xa : Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban.

- L'étude ROCKET AF⁷² a démontré la supériorité du Rivaroxaban concernant le risque thromboembolique, avec un risque hémorragique équivalent (14.9% par an versus 14.5%, (RR = 1.03 ; IC 95% [0.96 to 1.11]). Le risque d'hémorragie intracrânienne était plus faible dans le groupe Rivaroxaban (0.5% versus 0.7%, $p =$

0.02). En revanche, il a également été observé avec le Rivaroxaban une augmentation significative du risque de saignements digestifs.

- L'étude ARISTOTLE⁷⁴, quant à elle, a démontré la supériorité de l'Apixaban en comparaison à la warfarine concernant la diminution du risque thromboembolique (RR = 0.79, IC 95% [0.66 to 0.95], p = 0.01) ainsi que la réduction du risque de décès (3.52% par an versus 3.94% par an, RR = 0.89, IC 95% [0.80 to 0.99], p < 0.047), de saignement majeur (2.13% versus 3.09%, RR = 0.69 ; IC 95% [0.60 to 0.80], p < 0.001) ou d'AVC hémorragique (0.24% versus 0.47%, RR = 0.51 ; IC 95% [0.35 to 0.75], p < 0.001).

- Enfin, l'Edoxaban à la dose de 60 mg deux fois par jour réduit le risque thromboembolique de 21% en comparaison à la warfarine avec une diminution du risque de saignement majeur de 20%⁷¹.

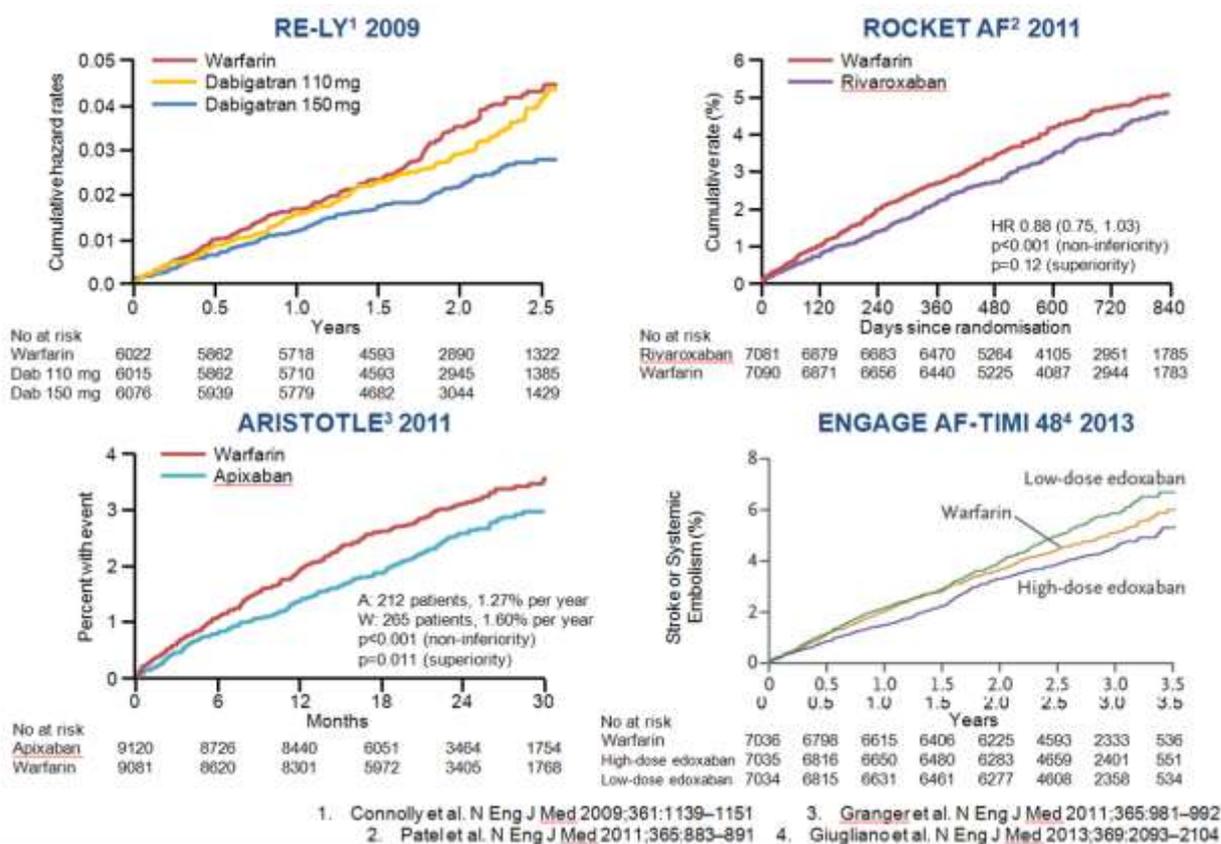


Figure 3 : Résumé des résultats des 4 principales études des anticoagulants oraux directs dans la FA non valvulaire

L'utilisation de ces nouveaux anticoagulants directs peut être limitée chez les patients ayant une insuffisance rénale, un âge élevé (supérieur à 80 ans) ou un poids faible (moins de 60 kg).

En cas de contre-indication aux anticoagulants (AVK ou nouveaux anticoagulants oraux directs), une occlusion de l'auricule gauche peut être envisagée.

6.2. Contrôle de la fréquence cardiaque ou du rythme de la FA

Une autre étape importante de la prise en charge de la FA est la restauration d'un rythme sinusal (par cardioversion médicamenteuse à l'aide d'anti arythmiques ou par choc électrique) ou la décision du contrôle de la fréquence cardiaque par l'utilisation de traitements bradycardisants. Avant de détailler chacune de ces attitudes, il est important de préciser qu'aucune étude n'a mis en évidence la supériorité de l'une par rapport à l'autre^{75,76}.

6.2.1. Le contrôle du rythme

Le contrôle du rythme a pour but de réduire les symptômes liés à la FA. Il peut s'obtenir par cardioversion électrique ou médicamenteuse. Pour la cardioversion médicamenteuse, les différents anti arythmiques utilisables sont : la flécaïne – sur cœur sain, la propafenone et la cordarone. Plus rarement, on peut utiliser l'ibutilide ou le vernakalant⁷⁷. Concernant le maintien du rythme sinusal au long cours, l'utilisation d'anti-arythmiques multiplie les chances de maintien du rythme sinusal par deux. Différents anti-arythmiques peuvent être utilisés en fonction des différentes comorbidités associées. En cas de cardiopathie ischémique ou d'hypertrophie ventriculaire gauche, le sotalol et la cordarone peuvent être utilisés. En cas d'insuffisance cardiaque, seule la cordarone a sa place. Toutefois, son utilisation doit être limitée notamment chez les patients jeunes car elle peut être responsable d'effets indésirables graves comme la fibrose pulmonaire ou la dysthyroïdie.

Par ailleurs, une des alternatives à envisager en cas de FA symptomatique est l'ablation par radiofréquence ou cryoablation des veines pulmonaires.

6.2.2. Le contrôle de la fréquence cardiaque

Classiquement, l'objectif est d'atteindre une fréquence cardiaque inférieure à 100 battements par minute au repos tout en tolérant un rythme en FA. Ainsi, le contrôle de la fréquence cardiaque peut faire appel à trois classes médicamenteuses différentes : les bêta bloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques et la digoxine.

→ Les β -bloquants

Les β -bloquants sont largement utilisés dans le contrôle de la fréquence cardiaque des patients en FA. Parmi ceux que l'on peut utiliser par voie veineuse pour réduire rapidement la fréquence cardiaque, on peut citer le metoprolol ou l'esmolol. En cas d'insuffisance cardiaque, quatre β -bloquants sont utilisables au long cours : le bisoprolol, le carvedilol, le metoprolol et le nebivolol. Toutefois, il est important de souligner qu'une méta-analyse sur 18 254 patients réalisée en 2014 démontrait que les β -bloquants réduisaient la mortalité toutes causes en cas de rythme sinusal (RR = 0.73 ; IC95% [0.67 - 0.80]; $p < 0.001$) mais pas en présence de FA (RR = 0.97 ; IC 95% [0.83 - 1.14], $p = 0.73$)⁷⁸.

→ Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques

Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques utilisables dans la FA sont au nombre de deux : le diltiazem et le verapamil. Ils sont contre indiqués en cas d'insuffisance cardiaque et leur dose doit être diminuée en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'insuffisance rénale. Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques ont toutefois l'avantage de permettre une meilleure adaptation à l'effort ($p < 0.001$) en comparaison aux β -bloquants⁷⁹.

→ La digoxine.

La digoxine a une place intéressante dans le traitement de la FA en cas d'insuffisance cardiaque puisqu'il a été démontré qu'elle permettait de réduire le nombre d'hospitalisations (RR = 0.72; IC 95% [0.66 - 0.79]; $p < 0.001$)⁸⁰. La digoxine et les β -bloquants peuvent être prescrits en même temps. Leur association permet un

contrôle efficace de la fréquence cardiaque par 24h ($p < 0.05$) ainsi qu'une amélioration significative de la FEVG et des symptômes. Toutefois, pris isolément, aucune différence concernant le contrôle de la fréquence cardiaque ou l'amélioration de la FEVG n'avait été démontrée entre le carvedilol et la digoxine⁸¹. Par ailleurs, l'utilisation de la digoxine doit être prudente en cas de risque d'insuffisance rénale et un dosage de digoxinémie doit être réalisé en cas de suspicion de surdosage.

En cas d'échec du traitement médicamenteux, l'ablation du nœud atrio ventriculaire associée à l'implantation d'un pace maker (ou d'un défibrillateur en fonction du risque rythmique) doit être envisagée.

6.3. Le contrôle des facteurs précipitants

Le contrôle des facteurs de risque fait partie intégrante de la prise en charge de la FA et représente un chapitre en soit dans les recommandations ESC 2016⁸² (**Figure 4**). Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs facteurs de risque peuvent induire la FA ou participer à sa pérennisation via différents mécanismes favorisant la formation de triggers, le développement de substrat ou la modulation par le système nerveux autonome. C'est pourquoi, la prise en charge optimale de ces facteurs est importante. Ainsi, dans ce sous chapitre, nous allons donc reprendre rapidement l'ensemble des facteurs de risque de FA décrits précédemment et décrire l'impact de leur prise en charge sur la FA.

Dans un premier temps, nous allons aborder les facteurs de risque cardiovasculaires. L'HTA peut favoriser l'apparition de FA par son action sur le SRAA et le remodelage cardiaque qu'elle induit. Sa prise en charge via l'introduction d'inhibiteurs du SRAA permet l'inhibition de ce remodelage cardiaque⁸³. De plus, l'introduction d'un traitement β -bloquant peut être utile dans la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque. La prise en charge du diabète est également fondamentale car celui-ci intervient dans le calcul du score CHA₂DS₂-VASc et constitue un facteur de risque d'AVC. Toutefois, le contrôle strict de l'équilibre glycémique n'a pas démontré son impact sur la réduction de FA²⁴. Le contrôle du poids est également très important d'autant plus qu'en cas d'IMC élevé, un SAOS est souvent présent. En effet, il existe une relation linéaire entre l'IMC et la survenue de FA⁸⁴. C'est pourquoi, promouvoir une alimentation équilibrée ainsi que la normalisation du poids est

nécessaire. Par ailleurs, il a été démontré que la présence d'un SAOS favorisait la récurrence de FA après procédure d'ablation. C'est pourquoi, la recherche d'un SAOS à l'interrogatoire est primordiale ainsi que son appareillage par ventilation par Pression Positive Continue si nécessaire.

D'autres facteurs interviennent également dans l'apparition de FA parmi lesquels l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance rénale et la dysthyroïdie. L'insuffisance cardiaque constitue un facteur de risque majeur de la FA. Sa prise en charge via l'instauration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/ antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de type 2 (ARA2), β -bloquants ou anti aldostérone est primordiale. L'introduction de digoxine peut s'avérer nécessaire dans le contrôle de la fréquence cardiaque ; en revanche, les inhibiteurs calciques sont contre indiqués en cas d'altération de la FEVG en raison de leur effet inotrope négatif. Par ailleurs, la surveillance du bilan thyroïdien ainsi que le traitement d'une éventuelle dysthyroïdie sont fondamentaux d'autant plus que la cordarone - fréquemment utilisée pour le contrôle du rythme - peut modifier la fonction thyroïdienne.

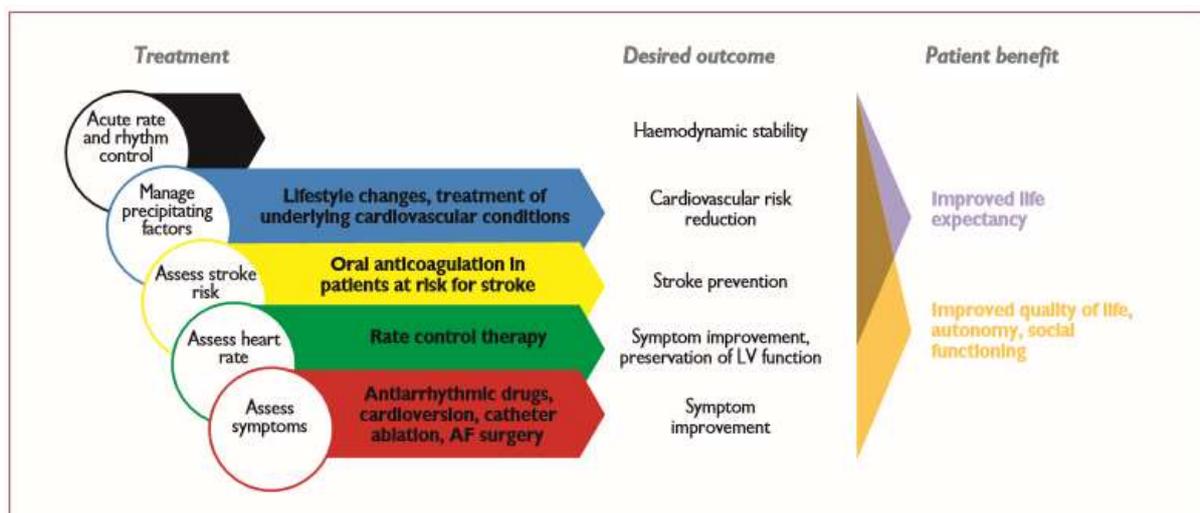


Figure 4 : Les différentes étapes de la prise en charge de la FA d'après les nouvelles recommandation 2016 de l'ESC⁷⁷

6.4. La prise en charge spécifique de la FA silencieuse

Dans les recommandations 2016 de la société européenne de cardiologie, une FA silencieuse doit être suspectée chez des patients présentant un rythme atrial rapide supérieur à 180 battements par minute durant plus de 5-6 minutes, détecté par un dispositif électronique implantable (**Figure 5**). Lorsqu'une telle arythmie est

documentée, le diagnostic de FA infraclinique doit être confirmée (ECG, holter ECG, analyse de l'électrogramme de la prothèse implantée). En cas de confirmation de la FA, l'appréciation du risque cardio-embolique doit être réalisée par le calcul du score CHA₂DS₂-VASc. En cas de score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 (ou ≥ 2 s'il s'agit d'une femme), une anticoagulation doit être introduite.

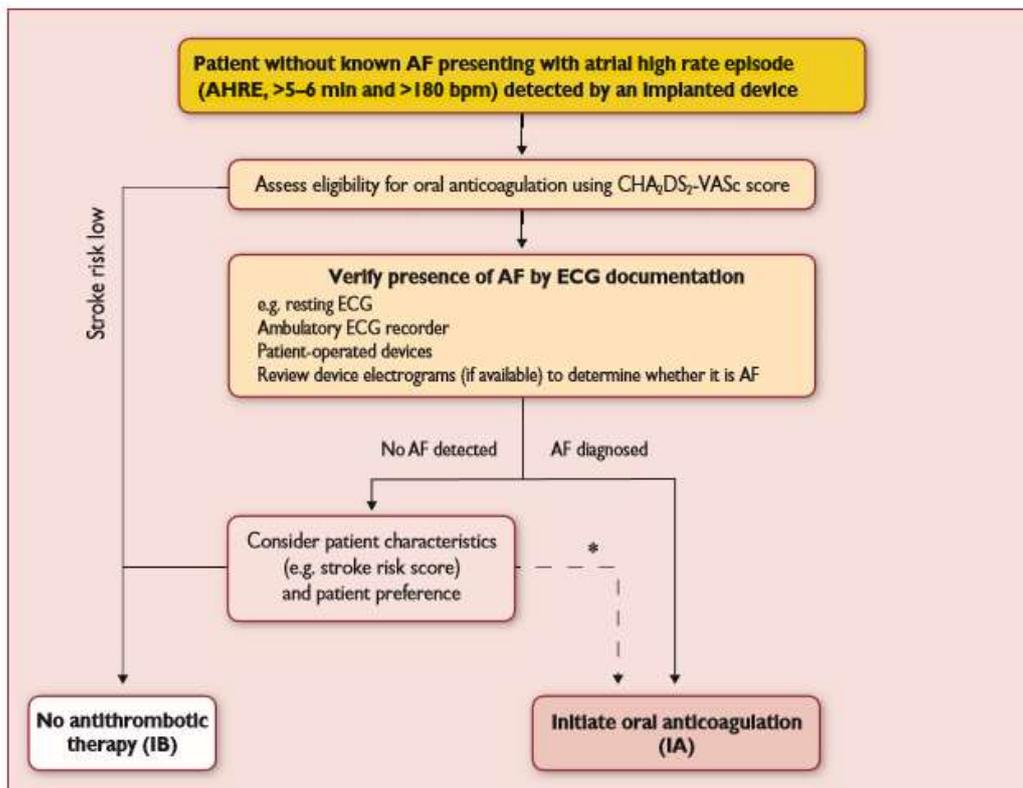


Figure 5 : Algorithme de prise en charge de la FA silencieuse selon les nouvelles recommandations 2016 de l'ESC⁷⁷

MATERIELS ET METHODES :

1- Design de l'étude

Cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, a été réalisée dans le service de Rythmologie du CHRU de Lille à partir d'une cohorte de 1226 patients implantés d'un DAI simple, double ou triple chambre entre Janvier 2009 et Décembre 2016 et suivis par télécardiologie. Le critère de jugement principal était la détection d'une FA silencieuse (infra-clinique) à partir d'une alerte de télécardiologie.

La définition de la FA silencieuse retenue pour notre étude s'est basée sur celles des principales études ayant analysé la FA silencieuse à savoir : (MOST : fréquence atriale supérieure à 220/min et durée de plus de 5 minutes, ASSERT : fréquence atriale supérieure à 190/min et durée de plus de 6 minutes). En conséquence, de manière arbitraire, nous avons retenu pour cette étude la définition suivante : **fréquence atriale > 190 battements par minute pendant plus de 5 minutes.**

Les patients initialement screenés étaient ceux pour lesquels une alerte de télécardiologie avait été déclenchée en faveur d'un trouble du rythme supraventriculaire (TSV) diagnostiqué par les algorithmes de discrimination du DAI. Ces données étaient recueillies et sauvegardées sur une base de données dédiée, par un ingénieur informaticien du CHRU de Lille responsable de l'analyse des données de télécardiologie.

L'étude a été conçue en deux phases à partir de l'analyse des données de télécardiologie (**Figure 6**) : la première visant à analyser l'épidémiologie de la FA silencieuse ainsi que ses facteurs précipitants et protecteurs, et la deuxième visant à analyser l'attitude thérapeutique choisie : instauration d'une anticoagulation ou non ainsi que ses éventuelles complications.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients porteurs d'un DAI bénéficiant d'un dispositif de télécardiologie avec alerte de TSV. Contrairement à la plupart des études précédemment citées, l'antécédent d'HTA n'a pas été retenu comme critère d'inclusion.

Concernant la première phase de l'étude, les critères d'exclusion étaient les suivants :

- FA (paroxystique, persistante ou permanente) connue avant l'implantation du DAI pour laquelle les alertes TSV étaient en général désactivées (sauf chez les patients avec resynchronisation)
- Erreur d'interprétation du DAI lors de l'analyse des électrogrammes (EGMs) correspondants (tachycardie sinusale, interférences sur le canal atrial, écoute croisée sur le canal atrial...)
- FA inférieure à 5 minutes

Pour la deuxième phase de l'étude, les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Absence d'indication à une anticoagulation (CHA₂DS₂-VASc à 0 ou 1 si sexe féminin)
- Patient déjà anticoagulé pour une autre indication

Pour pouvoir déterminer quels étaient les facteurs précipitants ou protecteurs, un groupe contrôle de 30 patients implantés d'un DAI sans FA silencieuse détectée durant la période de suivi a été constitué. Les patients de ce groupe contrôle ont été choisis de manière aléatoire parmi les patients lillois implantés d'un DAI. Les données recueillies étaient les mêmes que celles analysées pour la 1^{ère} phase de l'étude.

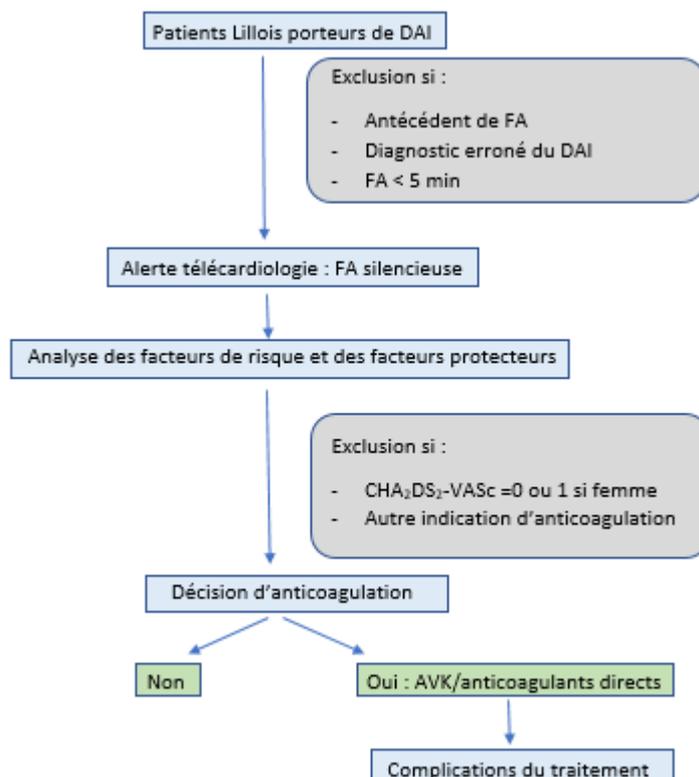


Figure 6 : Design de l'étude

2- Données recueillies

L'ensemble des alertes de TSV a été recueilli et analysé chez tous les patients screenés pour l'étude. Ces données comportaient le type d'alerte, la date et l'horaire de survenue. Ces informations ont été ensuite confrontées aux différents courriers de consultation de rythmologie et d'hospitalisation afin de vérifier leur véracité. Par la suite, l'information concernant les antécédents de FA préalables à l'implantation du DAI a été recueillie dans le dossier informatisé (logiciel SILLAGE®). Cette première étape d'analyse a permis d'identifier le groupe initial de patients pour lesquels les variables permettant de déterminer et d'analyser les facteurs de risque de FA silencieuse ont été recueillies.

Les différentes variables liées à l'alerte de télécardiologie ont été obtenues à partir d'un logiciel dédié spécialement conçu pour le recueil et l'analyse des données de télécardiologie. Concernant la charge et l'horaire de la FA, les données ont été recueillies sur les différents sites internet des constructeurs utilisés pour le suivi de la télésurveillance.

Les variables analysées pour déterminer les facteurs protecteurs ou précipitants de la FA silencieuse ont été choisies en se basant sur les données de la littérature ou sur les mécanismes physiopathologiques supposés. Ainsi, ont été recueillis et analysés les différents paramètres suivants :

→ Données démographiques et cliniques

Données démographiques :

- L'âge : L'âge au moment de l'implantation du DAI ainsi que l'âge au moment de l'apparition de la FA ont été recueillis. L'objectif était de déterminer si un âge élevé favorisait l'apparition de FA silencieuse et de déterminer le délai d'apparition de la FA silencieuse après implantation d'un DAI.

- Le sexe

Données cliniques :

- Les facteurs de risque cardiovasculaires ont été recueillis et pour certains stratifiés en différents groupes : le tabagisme (ancien/actif et quantifié par le nombre de paquets années), l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète, l'IMC (stratifié en 3

groupes afin de déterminer s'il existe une relation linéaire entre FA et IMC : < 25, entre 25 et 30 et > 30), la présence d'un SAOS (et son degré de sévérité représenté par un éventuel appareillage nocturne).

- Les atteintes d'autres organes représentées par une pathologie pulmonaire sous-jacente, la présence d'une dysthyroïdie (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie), la présence d'une insuffisance rénale ou d'une exogénose chronique.

- Les données concernant la cardiopathie sous-jacente ont été recueillies dans l'optique de déterminer si suivant le type de cardiopathie, sa sévérité ou son traitement il existait un lien avec l'apparition de FA silencieuse. La FEVG et la surface de l'oreillette gauche au moment de l'implantation du DAI ont été choisies comme marqueurs de sévérité de la cardiopathie. Ces données ont été stratifiées en différents degrés de sévérité : FEVG < 35%, 35-40%, > 45% et surface de l'oreillette gauche : < 20 cm², 20-25 cm², 25-29 cm², > 29cm². Les différents groupes de cardiopathie étaient les suivants : absence de cardiopathie structurelle, cardiopathie ischémique, primitive, valvulaire, congénitale/génétique ou autre.

- Les données concernant la FA silencieuse étaient : la charge, l'horaire, la présence d'un facteur déclenchant et le CHA₂DS₂-VASc. La durée des épisodes était classée en 3 sous-groupes : 5min-6h, 6h-24h et >24h. Ces cut-off se sont basés sur ceux retenus par les différentes études (ASSERT : charge FA : 6 min-6h, 6h-24h et > 24h). Le calcul du score CHA₂DS₂-VASc était basé sur les recommandations ESC 2016 comme suit : insuffisance cardiaque congestive : 1 point, HTA : 1 point, âge > 65 ans : 1 point / >75 ans : 2 points, diabète : 1 point, antécédent d'AVC/AIT ou accident thromboembolique : 2 points, pathologie vasculaire : 1 point, sexe féminin : 1 point.

→ Données biologiques

- Les données biologiques au moment de l'implantation du DAI et de l'apparition de la FA ont été recueillies à l'aide des différents courriers et dans le logiciel de biologie Cirus®. Les données recueillies étaient les suivantes : CRP (pour évaluer le syndrome inflammatoire), créatinine (reflet de la fonction rénale), l'hémoglobine (Hb), le BNP Centaur (afin d'évaluer la sévérité de l'insuffisance cardiaque) et bilan thyroïdien (TSH, T3 libre, T4 libre).

Les variables analysées dans la deuxième partie de l'étude afin d'analyser l'attitude thérapeutique choisie ainsi que ses éventuelles complications étaient les suivantes :

- antécédent cardio-embolique, instauration d'une anticoagulation et type d'anticoagulant choisi : AVK ou anticoagulant direct et les éventuelles complications hémorragiques : mineurs ou sévères (entraînant le décès ou responsable d'une déglobulisation).

3- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'analyser l'incidence et la signification pronostique de la FA nouvellement détectée au cours du temps dans une cohorte monocentrique de patients implantés d'un DAI.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- déterminer les facteurs prédictifs de FA silencieuse
- comparer les traitements de fond entre les 2 groupes et déterminer si ce sont des facteurs protecteurs
- étudier le lien entre SAOS et apparition de FA nocturne
- étudier le lien entre les facteurs de risque et la charge de la FA
- décrire les complications chez les patients présentant une FA silencieuse
- déterminer si le traitement anticoagulant instauré entraîne des complications

4- Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les courbes de survie représentent le pourcentage de survie par rapport au délai étudié. La survie en différents temps a été déterminée grâce à la méthode du Kaplan-Meier et la comparaison de survie en fonction des groupes a été effectuée grâce à un test du Logrank. La comparaison des survenues de complications par rapport à la prise de traitement ou non a été réalisée à l'aide d'un test du Chi 2. Le lien entre la surface OG et la charge de FA a été analysé à l'aide du test du U de Mann Whitney. Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de

Elodie SURGET

Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS :

1- Population étudiée

1.1. *Sélection des patients*

Parmi les 1226 patients implantés d'un DAI au CHRU de Lille entre Janvier 2009 et Décembre 2016 et bénéficiant d'une surveillance par télécardiologie (simple chambre = 39%, double chambre = 31%, triple chambre = 30%), 447 ont présenté une alerte de télécardiologie dans la zone TSV. Parmi ces patients, 384 (85.91%) remplissaient un ou plusieurs critères d'exclusion : 80 (17.90%) présentaient une FA antérieure à l'implantation du DAI, 273 (61.07%) avaient une erreur d'analyse du rythme (tachycardie sinusale = 24, flutter atrial = 8, tachycardie ventriculaire non soutenue = 8, surdéttection sur le canal atrial = 6, écoute croisée = 1, non précisé = 250) et 31 (6.93%) avaient une FA d'une durée inférieure à 5 minutes. Ainsi, à l'issue de cette analyse, 63 patients répondaient aux critères d'inclusion pour la 1^{ère} partie de l'étude qui avait pour but l'étude de l'épidémiologie de la FA silencieuse ainsi que ses facteurs précipitants et protecteurs.

Parmi ces 63 patients, 10 ont été exclus pour la 2^{ème} partie de l'étude qui avait pour but d'analyser la prise en charge thérapeutique de la FA silencieuse. En effet, 7 patients (11.11%) bénéficiaient déjà d'un traitement anticoagulant pour une autre indication et 3 (4.76%) avaient un score de CHA₂DS₂-VASc à 0 (dont 1 traité par des anticoagulants en raison d'un coïl flottant) (**Figure 7**).

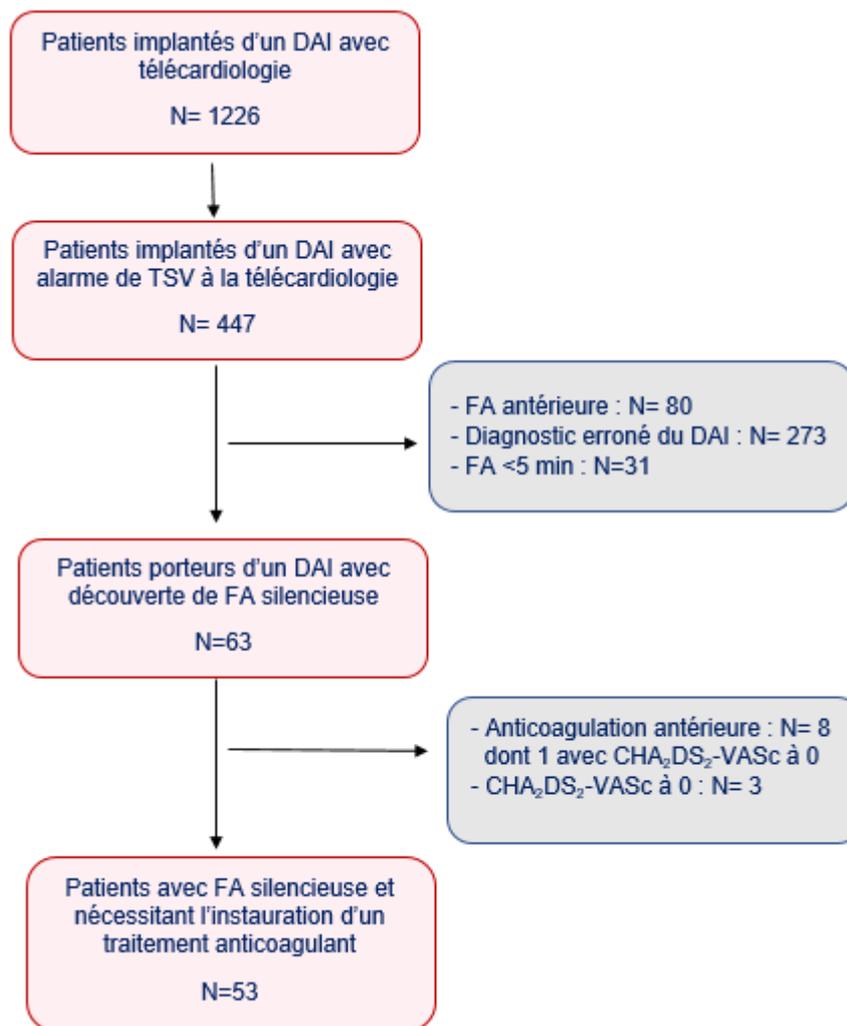


Figure 7 : Flow chart de l'étude

1.2. Caractéristiques de la population étudiée

Chez les patients ayant présenté une FA silencieuse, l'âge moyen à l'implantation du DAI était de 62 ± 16 ans avec des âges extrêmes allant de 13 à 86 ans. La population étudiée était à prédominance masculine (79.37%) et la grande majorité des patients inclus avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire (**Tableau 2**).

La quasi-totalité des patients étaient porteurs d'une cardiopathie dont les étiologies les plus fréquentes étaient la cardiopathie ischémique et la cardiopathie dilatée à coronaires saines - à elles deux, elles représentaient $\frac{3}{4}$ des étiologies. L'altération de la FEVG était le plus souvent sévère avec une oreillette gauche dilatée dans la majorité des cas (**Tableau 3**). Cependant, la majorité des patients étaient adéquatement traités puisque les posologies moyennes de β -bloquants et d'IEC/ARA2 étaient de 7.8 ± 3.2

mg par jour et 6.4 ± 4 mg par jour respectivement. En revanche, les posologies maximales d'anti aldostérone était moins souvent atteintes, puisque la posologie moyenne était de 14.5 ± 2.6 mg par jour.

La présence de comorbidités était importante. En effet, 12 patients (19.05%) présentaient une atteinte pulmonaire (BPCO = 8, syndrome restrictif = 1, asthme = 1, cancer pulmonaire = 3), 10 patients (15.87%) présentaient une dysthyroïdie (en majorité une hypothyroïdie) et enfin 12 (19.05%) avaient une insuffisance rénale. De plus, 4 patients avaient également un antécédent embolique.

Variables	Groupe FA silencieuse (N = 63)	Groupe contrôle (N = 30)
Age à l'implantation (années)	62 ± 16	55 ± 16
Sexe masculin (%)	79.37	76.67
Sexe féminin (%)	23.33	20.63
Tabac (%)	82.54	90
- aucun	41.27	40.00
- actif	10.00	17.46
- sevré	41.27	50.00
Dyslipidémie (%)	53.97	50.00
Diabète (%)	36.51	33.33
- insulino-requérant	35.00	20.00
HTA (%)	52.38	30.00
IMC (%)		
- < 25 kg/m ²	27.45	26.92
- 25-30 kg/m ²	39.22	46.15
- > 30 kg/m ²	33.33	26.92
SAOS (%)	11.11	10.00
- appareillé	85.71	100.00
Pathologie pulmonaire (%)	19.05	16.67
Dysthyroïdie (%)	15.87	0.00
- hypothyroïdie	85.71	0.00
- hyperthyroïdie	14.29	0.00
Insuffisance rénale (%)	19.05	6.67
Exogénose (%)	7.94	16.67
Cardiopathie (%)	98.41	96.67
- absence de cardiopathie	1.59	3.33
- ischémique	53.97	43.33
- primitive	30.16	43.33
- valvulaire	1.59	0.00
- congénitale/génétique	11.11	0.00
- autre	1.59	10.00
Traitement (% dose optimale)		
- BB 100%	78.02	55.42
- IEC 100%	64.31	63.33
- anti aldostérone 100%	3.23	16.67

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Variables	Groupe FA silencieuse (N = 63)	Groupe contrôle (%) (N = 30)
FEVG (%)	30 ± 1 1.18	27 ± 4.50
- ≤ 35%	32 (50.79)	18 (60.00)
- 35-45%	16 (25.40)	5 (16.67)
- > 45%	15 (23.81)	7 (23.33)
Surface oreillette gauche (cm ²)	21.38 ± 6.54	26.18 ± 5.02
Inflammation (implantation)	3 (8.33)	2 (13.33)
- CRP moyenne (mg/l)	7.3 ± 24.4	14.8 ± 18.4
Inflammation (détection FA)	1 (25.00) *	0.00
- CRP moyenne (mg/l)	18 ± 45.9	
Anémie (implantation)	1 (4.35)	1 (2.33)
- Hb moyenne (g/dl)	13 ± 1.7	11.3 ± 0.7
Anémie (détection FA)	1 (14.29) *	0.00
- Hb moyenne (g/dl)	11.3 ± 0.7	
Insuffisance rénale (implantation)	16 (14.81)	4 (35.56)
- créatinine moyenne (mg/l)	11.5 ± 3.4	11.9 ± 5.4
Insuffisance rénale (détection FA)	6 (60.00) *	0.00
- créatinine moyenne (mg/l)	9.8 ± 1.8	
Insuffisance cardiaque (implantation)	3 (20.00)	4 (26.67)
- BNP Centaur moyen (pg/ml)	570 ± 561	302 ± 525
Insuffisance cardiaque (FA)	6 (100.00) *	0.00
- BNP Centaur moyen (pg/ml)	2374 ± 1654	

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques et échographiques de la population

étudiée (Anémie = Hb < 13 g/dl, Inflammation = CRP >10 mg/L, Insuffisance rénale = Clairance < 60 ml/min, Insuffisance cardiaque = BNP > 400 pg/ml)

* = 59 données manquantes pour la CRP au moment de la FA, 56 données manquantes pour l'Hb au moment de la FA, 51 données manquantes pour la créatinine au moment de la FA 57 données manquantes pour le BNP au moment de la FA

2- Apparition de la FA silencieuse

2.1. *Epidémiologie*

L'âge moyen d'apparition de la FA silencieuse était de 66 ± 15 ans. Le délai moyen d'apparition de la FA à partir de l'implantation du DAI était de 67 mois avec des valeurs comprises entre 1 et 84 mois. A 72 mois, 50% de la population étudiée avait déjà présenté une FA silencieuse (**Figure 8**). Concernant la charge de la FA, 38 patients avaient une durée comprise entre 5 min et 6 h, 17 entre 6h et 24h et 8 pendant plus de 24h. La FA était dans la moitié des cas d'apparition nocturne. Un facteur déclenchant n'était retrouvé que dans 17.46% des cas. Celui-ci était d'ailleurs majoritairement d'origine infectieuse (**Tableau 4**). Dans la plupart des cas, la FA était asymptomatique. Lorsque celle-ci était pauci-symptomatique, le symptôme le plus fréquemment retrouvé était la dyspnée (**Tableau 5**). Le CHA₂DS₂-VASc moyen était évalué à 2.64 ± 1.38 avec un maximum à 6 (**Tableau 6**).

	Facteur déclenchant N = 11/63 (17.5%)	Sans facteur déclenchant N = 52/63 (82.5%)
Infection	N = 8	
Burst pour TV	N = 1	
Cancer pulmonaire	N = 1	
Angor	N = 1	

Tableau 4 : Facteurs déclenchants retrouvés dans la FA

Variables	Symptômes cliniques mineurs N = 13	Aucun symptôme clinique N = 50
Total (%)	20.6	79.4
Dyspnée (%)	6 (9.52)	
Palpitations (%)	4 (6.53)	
Douleur thoracique	1 (1.59)	
AVC	1 (1.59)	
Asthénie	1 (1.59)	

Tableau 5 : Présentation clinique des épisodes de FA nouvellement détectée par télécardiologie

Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	Groupe FA N = 63
0	3 (4.92)
1	9 (14.75)
2	19 (31.15)
3	13 (21.31)
4	11 (18.03)
5	5 (8.20)
6	1 (1.64)
7	0
8	0
9	0

Tableau 6 : Répartition du score CHA₂DS₂-VASc dans le groupe FA

Concernant les complications thromboemboliques et autres de la FA silencieuse, un patient a présenté un AVC 4 mois après l'épisode de FA silencieuse et un a reçu un choc électrique interne dans le cadre d'une thérapie inappropriée.

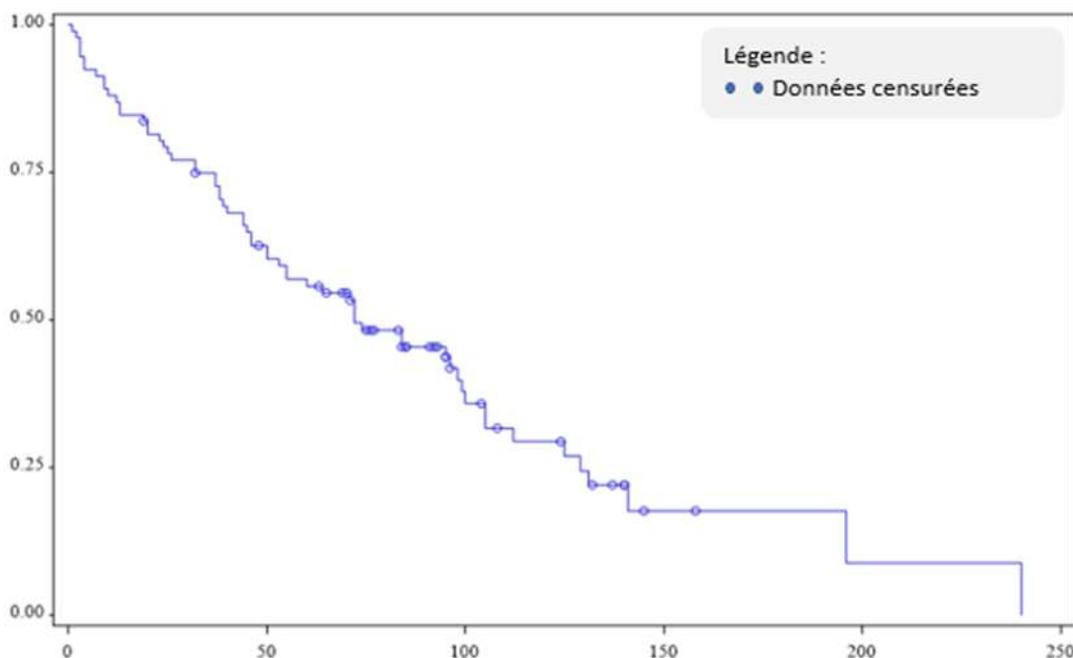


Figure 8 : Délai d'apparition de la FA silencieuse après implantation du DAI au cours du suivi (exprimé en mois)

2.2. Facteurs de risque

Parmi les différentes variables analysées, nous allons commencer par détailler les résultats concernant les facteurs de risque cardiovasculaires. Concernant le tabac, la médiane du délai de survenue chez les non-fumeurs était de 72 mois. Elle était de 53 mois en cas de tabagisme sévère et de 105 mois en cas de tabagisme actif. Le tabagisme n'est pas apparu comme un facteur significativement associé à la survenue d'une FA ($p = 0.96$). La moitié des patients hypertendus présentaient une FA silencieuse au bout de 96 mois après l'implantation du DAI. Pourtant, l'HTA n'était pas non plus significativement associée à l'apparition de FA silencieuse ($p = 0.39$). La totalité des patients ayant une dyslipidémie avait présenté une FA silencieuse au bout de 175 mois. Concernant, les autres facteurs de risque cardiovasculaires, aucun d'entre eux n'était retrouvé comme favorisant l'apparition de FA silencieuse ($p = 0.9145$ pour le SAOS, $p = 0.1684$ en cas d'IMC > 25 kg/m²). Concernant, le lien entre SAOS et survenue nocturne de FA, 4.6% des patients avec une survenue de FA la nuit avaient un SAOS.

En ce qui concerne la sévérité de l'atteinte cardiaque, le seul facteur associé à la survenue de FA était la dilatation de l'oreillette gauche (OG). En effet, plus la surface de l'oreillette gauche augmentait, plus le risque de survenue de FA était important ($p = 0.0244$). Ainsi, en cas de surface > 29 cm², le risque de FA était multiplié par 4.6 (RR= 4.6 ; IC 95 % [1.095 - 7.265], $p = 0.0317$). En revanche, le degré de dilatation de la surface de l'oreillette gauche n'était pas associé à l'importance de la charge en FA ($p = 0.3293$) (**Figure 9**). Concernant l'altération de la FEVG, celle-ci ne constituait pas un facteur de risque associé à la survenue de FA ($p = 0.5560$) (**Figure 10**). Par ailleurs, aucune étiologie de cardiopathie n'était particulièrement associée à la FA.

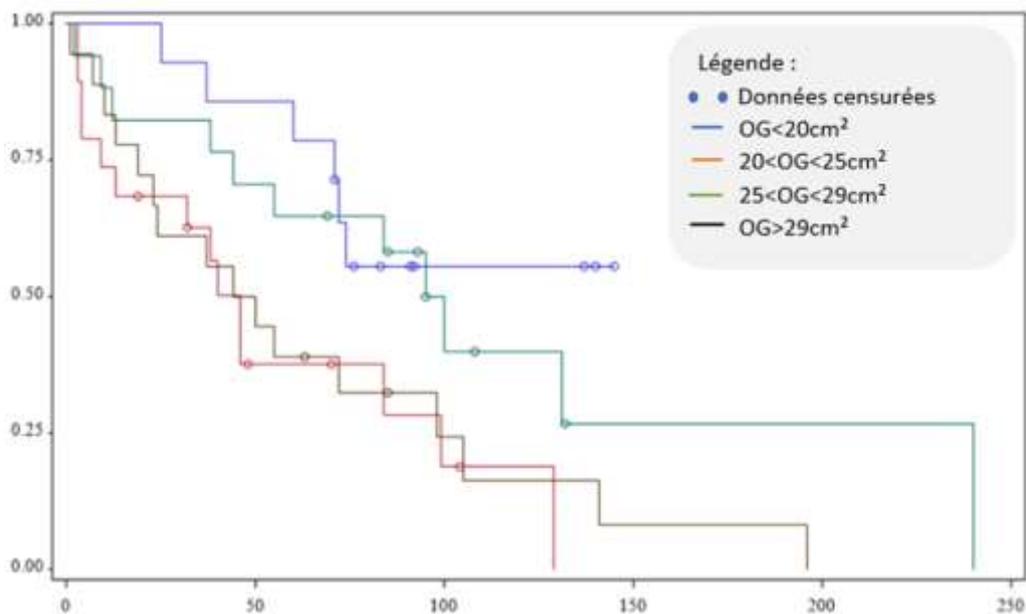


Figure 9 : Risque de survenue de FA silencieuse en fonction de la taille de l’OG

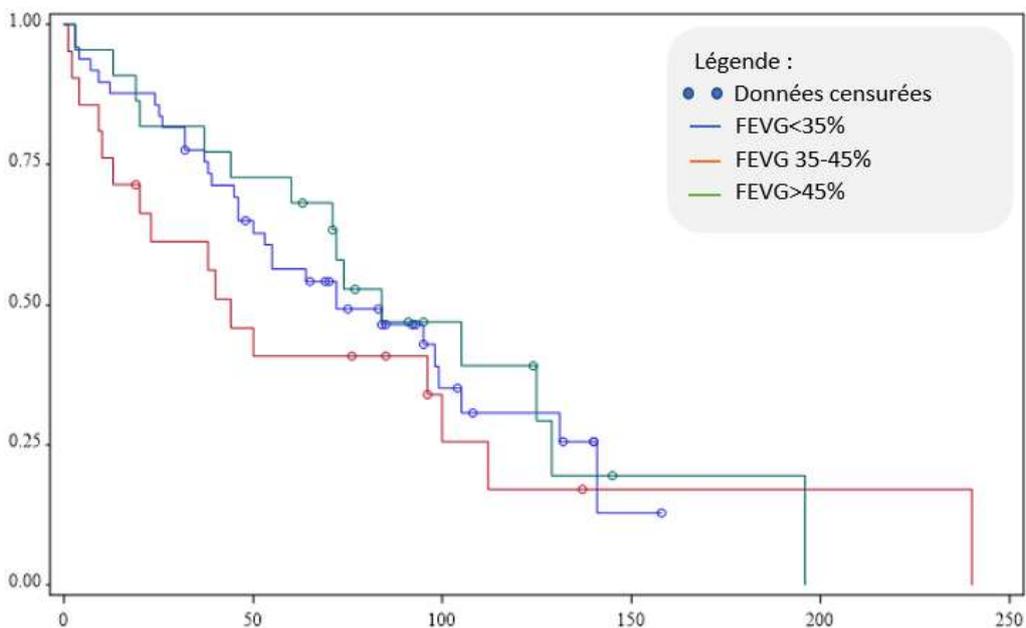


Figure 10 : Impact de la FEVG sur le risque de survenue de la FA silencieuse

Concernant les atteintes extracardiaques, la seule pathologie significativement associée à la survenue d’une FA était les antécédents de dysthyroïdie ($p = 0.0047$). Ainsi, la médiane de survenue du délai de la FA chez les patients atteints de dysthyroïdie était de 44 mois (**Figure 11**). En revanche, les autres pathologies ne représentaient pas de facteurs de risque (insuffisance pulmonaire : $p = 0.8841$, insuffisance rénale : $p = 0.1793$).

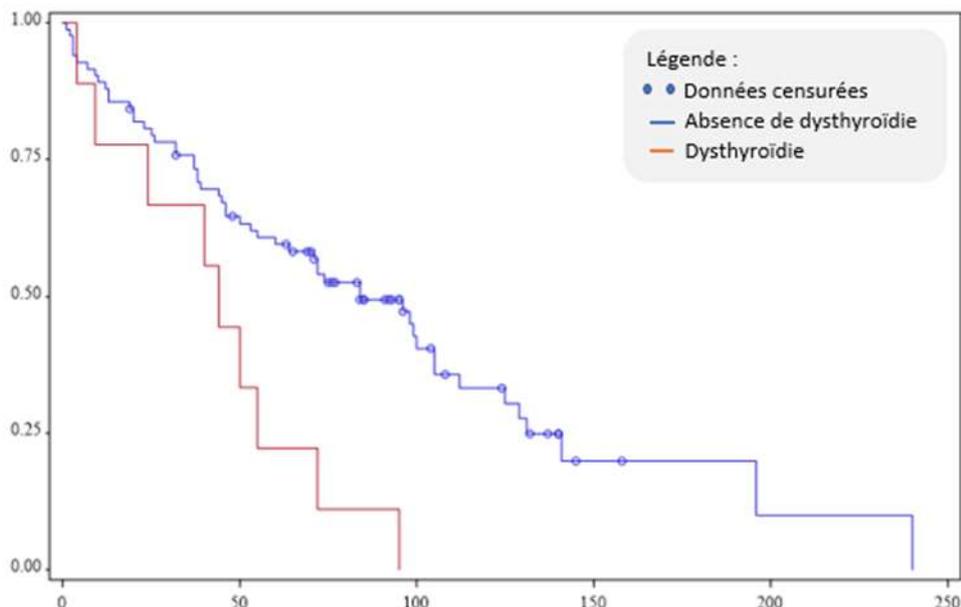


Figure 11 : Risque de survenue de FA silencieuse en fonction des antécédents thyroïdiens

2.3. Facteurs protecteurs

Concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque, aucun des trois traitements à savoir les β -bloquants ($p = 0.0696$), les IEC ou ARA2 ($p = 0.8173$) (**Figure 12**) ou les anti-aldostérones ($p = 0.9396$) n'était associé à une diminution du risque de survenue de FA silencieuse (**Tableau 7**). La dose moyenne de bêtabloquants était de 7.8 ± 3.2 mg, celle des IEC/ARA2 6.4 ± 4 mg et celle des anti-aldostérones 14.5 ± 2.6 mg.

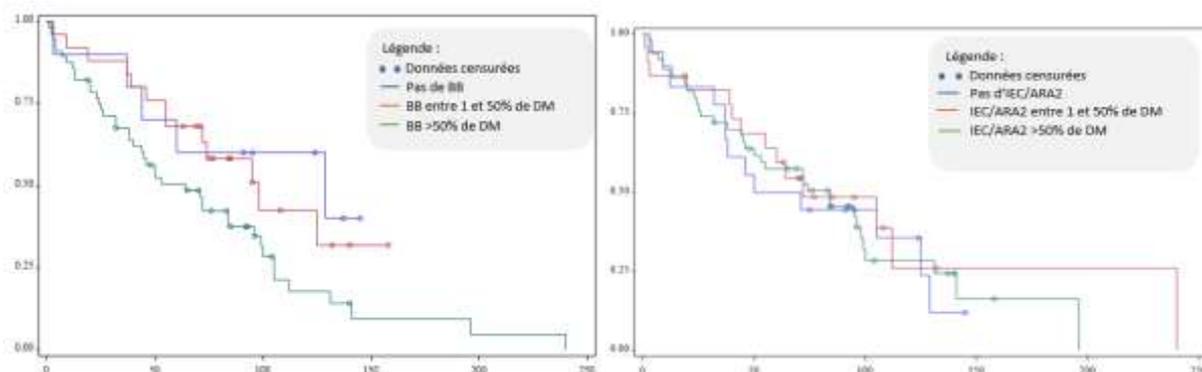


Figure 12 : Impact du traitement bêtabloquant ou IEC/ARA2 sur le risque de survenue de la FA silencieuse (DM = dose maximale)

Variables	Médiane de survie	Risque relatif	p
Tabac		0.0810	0.9603
- aucun	72.000		
- actif	105.000		
- sévère	53.000		
Dyslipidémie	72.000	0.0012	0.9727
Diabète	71.000	0.3710	0.5425
HTA	96.000	0.7327	0.3920
IMC		3.5623	0.1684
- < 25 kg/m ²	60.000		
- 25-30 kg/m ²	99.000		
- > 30 kg/m ²	53.000		
SAOS	72.000		
- appareillé	73.000		
Pathologie pulmonaire	74.000	0.0213	0.8841
Dysthyroïdie	84.000	7.9856	0.0047
Insuffisance rénale	84.000	1.8038	0.1793
Exogénose	72.000		
Cardiopathie	72.000		
FEVG		1.1738	0.5560
- ≤ 35%	72.000		
- 35-45%	44.000		
- > 45%	84.000		
Surface oreillette gauche		1.065	0.0099
Traitement			
- BB 100%	64.000	5.3292	0.0696
- IEC 100%	84.000	0.4035	0.8173
- anti-aldostérone 100%	99.000	0.0057	0.9396

Tableau 7 : Facteurs précipitants et protecteurs de FA silencieuse

3- Prise en charge de la FA

3.1. *Anticoagulation*

La décision de l'instauration ou non d'une anticoagulation efficace concernait 53 patients parmi lesquels 6 n'ont pas été traités pour diverses raisons : un avait une prothèse vasculaire avec un flux circulant, un avait un risque cardio-embolique modéré (CHA₂DS₂-VASc à 2) et recevait déjà une double anti agrégation plaquettaire par Plavix et Kardégic dans le cadre d'une cardiopathie ischémique stentée, un avait un antécédent d'ulcère gastrique hémorragique et enfin un était en cours de bilan d'anémie ferriprive. Concernant les 47 patients, 50.44% ont été traités par des AVK, 40.91% à l'aide d'anticoagulants directs (Dabigatran = 3, Rivaroxaban = 7, Apixaban = 8) et 2.27% (N = 1) par héparine de bas poids moléculaire en raison d'un cancer pulmonaire. Pour 3 patients (6.38%), le type de traitement anticoagulant n'était pas précisé.

3.2. *Complications thromboemboliques*

Seul un patient (1.6%) a présenté un AVC ischémique 4 mois après l'épisode de FA silencieuse documentée. Il était en rythme sinusal au moment de l'AVC. Son score CHA₂DS₂-VASc était de 4/9 et il était traité par AVK.

3.3. *Complications du traitement anticoagulant*

Parmi les 47 patients chez lesquels un traitement anticoagulant a été instauré, 4 (8.5%) ont présenté des complications hémorragiques : 3 graves (décès secondaire à un AVC hémorragique chez un patient traité par AVK avec un score CHA₂DS₂-VASc à 2/9, hémorragies digestives sur angiodysplasie duodénale chez un patient traité par Dabigatran avec un score CHA₂DS₂-VASc à 4/9, épanchement péricardique 2 mois après le début de l'anticoagulation soit 4 mois après l'implantation du DAI chez un patient traité par Dabigatran avec un score CHA₂DS₂-VASc à 2/9) ; et 1 mineure (épistaxis chez un patient traité par Rivaroxaban avec un score CHA₂DS₂-VASc à 2/9).

DISCUSSION :

Cette étude réalisée sur 1226 patients lillois implantés d'un DAI a mis en évidence un dépistage précoce de FA silencieuse après une médiane de suivi de 72 mois après implantation chez environ 5% des patients. Parmi l'ensemble des paramètres analysés, deux semblent favoriser significativement l'apparition de la FA infra-clinique : la dilatation de l'oreillette gauche ($p = 0.0244$) et les antécédents de dysthyroïdie ($p = 0.0047$). Les recommandations européennes semblent par ailleurs bien appliquées puisque 88.7% des patients présentant une FA silencieuse ont été traités. Cependant, le risque thromboembolique nous semble faible en comparaison des complications du traitement anticoagulant introduit.

Il est à signaler que sur les 447 ayant présenté une alerte TSV à la télécardiologie, 17.9% avaient une FA paroxystique ou persistante antérieure à l'implantation du DAI. Chez ces patients majoritairement implantés d'un DAI avec resynchronisation, les alertes de TSV n'avaient pas été désactivées en raison du risque hémodynamique de la FA, notamment en cas de charge importante.

Incidence et facteurs de risque de la FA

L'incidence de la FA détectée par les DAI dans notre étude (5.14%) est plus élevée que l'incidence de FA détectée sur ECG ou holter ECG des 24h (en moyenne 3.2 %), ce qui est concorde avec les différentes études réalisées précédemment⁴⁴. Si l'on prend en compte les épisodes de durée inférieure à 5 min, cette incidence passe à 7.7%.

Ce taux est cependant relativement faible en comparaison des autres études ayant analysé l'incidence de la FA silencieuse détectée par les prothèses implantées. En effet, dans l'étude MOST, 51.3% des patients implantés d'un pacemaker pour dysfonction sinusale avaient une FA silencieuse. Dans l'étude TRENDS⁴⁹, 28% des patients inclus avaient présenté un épisode de TSV à l'interrogatoire du pacemaker ou du défibrillateur. Cependant, les résultats de l'étude TRENDS s'adresse à un profil bien particulier et probablement à haut risque puisque les patients inclus devaient avoir un antécédent d'AVC cryptogénique. Une autre explication peut être fournie par

une sous-détection probable de certains épisodes en raison du type de défibrillateur implanté. En effet, chez les patients porteurs d'un défibrillateur simple chambre, la FA peut être sous détectée si celle-ci est peu rapide. En l'absence de sonde atriale, la discrimination de l'arythmie se fait en premier sur le critère de fréquence (intervalle de détection programmé), puis de stabilité des intervalles RR et de démarrage du trouble de rythme. Si la fréquence de la FA est en deçà de la fenêtre de détection programmée, ce qui est souvent le cas pour les épisodes silencieux, alors l'épisode peut ne pas être détecté par le DAI. Les DAI double et triple chambre, grâce à l'apport de la sonde atriale permettent ainsi d'améliorer la discrimination des TSV de 95% (au lieu de 85% en cas de sonde ventriculaire seule)⁸⁵. Or dans notre étude, plus du tiers des patients étaient implantés d'un DAI simple chambre (simple chambre (VR) = 39%, double chambre (DR) = 31%, cardiac resynchronisation therapy (CRT) = 30%). Les fréquences de détection étant habituellement programmées entre 160 et 170/min dans la première zone de détection, on peut supposer qu'un certain nombre d'épisodes de FA silencieuse n'ait pas été détecté. Enfin, la moyenne d'âge relativement jeune de notre population (62 ± 16 ans) globalement plus basse que celle des études MOST (74 ans) ou IMPACT (63.6 ans)^{46,67} peut également expliquer ce faible taux d'incidence, l'âge constituant l'un des principaux facteurs de risque de développer une FA indépendamment de toute autre comorbidité.

La population que nous avons étudiée présentait le plus souvent au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Les prévalences de ceux-ci étaient similaires à celles rencontrées dans la littérature. Ainsi, la proportion de patients diabétiques était de 25% dans l'étude PANORAMA, 32% dans TRENDS et 21% dans Clinical Service⁸⁶. Concernant l'HTA, sa prévalence était de 60% dans PANORAMA, 76% dans TRENDS et 47% dans Clinical Service⁸⁶.

Toutefois, parmi l'ensemble des paramètres cliniques analysés, seule la dysthyroïdie augmentait le risque de FA silencieuse d'un facteur 8. Ces données sont en accord avec plusieurs études où l'hyperthyroïdie multipliait par 3 à 6 fois le risque de FA³⁸. Cependant, dans notre étude, étonnamment, la majeure partie des dysthyroïdies étaient des hypothyroïdies. Concernant les paramètres paracliniques, seule la surface de l'oreillette gauche était associée à l'apparition de FA silencieuse ($p = 0.0244$). En revanche, aucun lien n'avait été démontré entre la surface de l'oreillette

gauche et la charge en FA. Par ailleurs, l'altération de la FEVG ne favorisait pas l'apparition de FA. Ainsi, ces résultats peuvent laisser penser que les facteurs qui favorisent la FA silencieuse sont plutôt ceux favorisant son entretien par la modulation du substrat électrophysiologique comme la dysthyroïdie ou la modulation du substrat structurel plutôt que les facteurs liés à l'apparition de triggers.

Risque thromboembolique de la FA silencieuse

Plusieurs études ont démontré un risque thromboembolique lié à la FA silencieuse. Ainsi, le taux d'évènement thromboembolique était de 5.5% dans l'étude MOST⁴⁶, 2.5% dans l'étude de Botto⁶³. Ces taux sont relativement faibles, puisque si on combine cinq études ayant analysé le lien entre charge de la FA et AVC^{46,47,63,64,65}, sur 4651 patients, seulement 51 ont présenté un AVC, ce qui représente une incidence de 1.1%. Ainsi, ces résultats vont dans le sens de notre étude puisqu'un seul patient a présenté un AVC ischémique ce qui représente une incidence de 1.6%. Par ailleurs, il est important de préciser que cet AVC s'est produit 4 mois après l'épisode de FA détecté sur les DAI, alors que le patient était en rythme sinusal sous AVK et son score CHA₂DS₂-VASc était de 4/9. Ce résultat est en corrélation avec plusieurs résultats ayant démontré l'absence de lien temporel entre FA silencieuse et AVC. En effet, dans l'étude de Shanmugan publiée en 2012⁶⁴, la FA silencieuse favorisait le risque d'évènements thromboemboliques (p = 0.006). Mais, pour 73% des patients aucun lien temporel n'existait entre FA et AVC : l'intervalle entra FA silencieuse et AVC était de 46.7 ± 71.9 jours ce qui remet en question les mécanismes physiopathologiques traditionnellement admis de l'AVC dans la FA.

Traitement anticoagulant : efficacité anti thrombotique et complications

Le CHA₂DS₂-VASc moyen de la population étudiée est de 2.64 ± 1.38 avec plus de la moitié des patients ayant un score de CHA₂DS₂-VASc ≤2. Sur l'ensemble des patients nécessitant une anticoagulation, 88.7% ont bénéficié de l'instauration d'un traitement anticoagulant répartie à part presque égale entre AVK et anticoagulants oraux directes, le Dabigatran était le moins souvent prescrit.

Le taux de complications secondaires au traitement anticoagulant est apparu non négligeable puisque sur 47 patients traités, trois ont fait une complication grave (dont une mortelle) et une complication mineure. Ces complications apparaissaient relativement précocement après la détection de FA silencieuse puisque l'évènement hémorragique le plus récent apparaissait à 2 mois (épanchement péricardique) et le plus ancien à 2 ans (hémorragie digestive). Ces résultats peuvent être comparés à ceux de l'étude IMPACT publiée en 2015⁶⁷. Cette étude a randomisé 2718 patients porteurs d'un DAI DR ou CRT. Parmi ces patients, 945 (34.8%) ont présenté une FA silencieuse. Les patients ayant présenté une FA silencieuse étaient divisés en deux groupes : ceux bénéficiant de la télécardiologie et d'une anticoagulation adaptée aux alertes TSV, au score CHA₂DS₂-VASc et à la charge de la FA et ceux bénéficiant du suivi standard en consultation. A l'issue d'un suivi médian de deux ans, 72.2% des patients ayant une indication à un traitement anticoagulant ont été traités. La répartition des différents anticoagulants était la suivante : 80.9% d'AVK, 10% de Dabigatran, 8.2 % de Xarelto et 0.9% d'Apixaban. L'utilisation préférentielle des AVK peut s'expliquer par l'ancienneté de l'étude - entre 2008 et 2013 – c'est-à-dire au début de l'utilisation des anticoagulants directs. Par ailleurs, concernant le critère de jugement principal composite (AVC, évènement thromboembolique ou complication hémorragique majeure), aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes (RR= 1.06 ; IC 95% [0.75 – 1.51], p=0.732). Cependant, si on regarde en détail les évènements dans le groupe suivi par télécardiologie : 22 (0.8%) ont présenté un AVC ischémique et 43 (1.6%) une hémorragie majeure. Ainsi, même si le risque d'hémorragie sévère reste faible en comparaison à notre étude (8.5% versus 1.5%), il est égal au double du risque d'AVC ischémique.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats, peut nous interroger car même s'il est indéniable que la FA silencieuse augmente le risque d'évènement thromboembolique, le taux d'évènements semble faible. En effet, contrairement aux études anciennes où la FA silencieuse était diagnostiquée lors de consultations présentielles, parfois plusieurs mois après le début de l'épisode, le risque thromboembolique pouvait dans certains cas paraître supérieur au risque hémorragique. A l'ère de la télésurveillance des dispositifs cardiaques électroniques implantables et de leur utilisation de plus en plus large, la détection des épisodes de FA est quasi instantanée avec un délai de prise en charge court entre leur détection et l'initiation du traitement anticoagulant. Ce délai

raccourci limite bien évidemment le risque thromboembolique. La problématique de la prise en charge de ces épisodes de FA silencieuse va sans doute s'orienter dans les prochaines années de la prise en charge du risque thromboembolique vers l'évaluation du risque hémorragique.

Cependant, l'interprétation de ces résultats doit être prudente car l'effectif de notre population étudiée est faible. Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier la relation entre les scores de risque hémorragiques tels que HASBLED ou ORBIT et les événements hémorragiques afin de déterminer une prise en charge spécifique et adaptée à chaque patient.

Limites

L'ensemble des résultats doit être interprété en fonction des limites de l'étude. En effet, la limite principale de cette étude est son caractère rétrospectif, monocentrique avec un effectif plus faible que la plupart des publications ayant analysé la FA silencieuse. De plus, l'incidence de la FA silencieuse est probablement sous-estimée dans ce travail notamment en raison de la proportion de patients porteurs d'un DAI simple chambre. Enfin, l'inclusion de patients uniquement porteurs de DAI ne permet pas d'extrapoler les résultats à l'ensemble de la population porteurs de prothèses implantées, et notamment de pacemakers.

CONCLUSION

Cette étude réalisée sur 1226 patients lillois porteurs d'un DAI et bénéficiant d'une surveillance par télécardiologie retrouve une incidence de FA silencieuse de 5.14%. La survenue de cette FA infra-clinique est favorisée par une dysthyroïdie et la dilatation de l'oreillette gauche. Le taux d'évènement thromboembolique est faible (1.6%) comparé aux accidents hémorragiques (8.5%), certains graves. A l'heure de la télécardiologie et de la détection de plus en plus précoce des arythmies, ces résultats doivent questionner sur l'appréciation du risque thromboembolique de la FA silencieuse, et l'évaluation du rapport bénéfice risque de l'instauration d'un traitement anticoagulant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D. & Nattel, S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ. Res.* **114**, 1453–1468 (2014).
2. Piccini, J. P. *et al.* Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **5**, 85–93 (2012).
3. Majeed, A., Moser, K. & Carroll, K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart Br. Card. Soc.* **86**, 284–288 (2001).
4. Chugh, S. S. *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* **129**, 837–847 (2014).
5. Krijthe, B. P. *et al.* Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur. Heart J.* **34**, 2746–2751 (2013).
6. Glotzer, T. V. *et al.* Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation* **107**, 1614–1619 (2003).
7. Sanna, T. *et al.* Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **370**, 2478–2486 (2014).
8. Ehrlich, J. R. *et al.* Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J. Physiol.* **551**, 801–813 (2003).
9. Haïssaguerre, M. *et al.* Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N. Engl. J. Med.* **339**, 659–666 (1998).
10. Sood, S. *et al.* Intracellular calcium leak due to FKBP12.6 deficiency in mice facilitates the inducibility of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **5**, 1047–1054 (2008).

11. Allesie, M. A., Bonke, F. I. & Schopman, F. J. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The 'leading circle' concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ. Res.* **41**, 9–18 (1977).
12. Allesie, M. A. *et al.* Electropathological Substrate of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease Clinical Perspective. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **3**, 606–615 (2010).
13. Boutjdir, M. *et al.* Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE* **9**, 1095–1100 (1986).
14. Pandit, S. V. & Jalife, J. Rotors and the Dynamics of Cardiac Fibrillation. *Circ. Res.* **112**, 849–862 (2013).
15. Attuel, P. *et al.* Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int. J. Cardiol.* **2**, 179–197 (1982).
16. Brundel, B. J. *et al.* Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* **103**, 684–690 (2001).
17. Bosch, R. F. *et al.* Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* **44**, 121–131 (1999).
18. Gaborit, N. *et al.* Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation. *Circulation* **112**, 471–481 (2005).
19. Kostin, S. *et al.* Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc. Res.* **54**, 361–379 (2002).
20. Kalifa, J. *et al.* Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* **108**, 668–671 (2003).

21. Tan, A. Y. *et al.* Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 132–143 (2006).
22. Conen, D. *et al.* Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* **119**, 2146–2152 (2009).
23. Dublin, S. *et al.* Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J. Gen. Intern. Med.* **25**, 853–858 (2010).
24. Fatemi, O. *et al.* Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am. J. Cardiol.* **114**, 1217–1222 (2014).
25. Otake, H., Suzuki, H., Honda, T. & Maruyama, Y. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int. Heart. J.* **50**, 627–641 (2009).
26. Dublin, S. *et al.* Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch. Intern. Med.* **166**, 2322–2328 (2006).
27. Girerd, N. *et al.* Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation. *PLoS One* **8**, e77167 (2013).
28. Abed, H. S. *et al.* Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **10**, 90–100 (2013).
29. Mehra, R. *et al.* Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **173**, 910–916 (2006).
30. Latina, J. M., Estes, N. A. M. & Garlitski, A. C. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm. Med.* **2013**, (2013).
31. Chamberlain, A. M. *et al.* Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* **8**, 1160–1166 (2011).

32. Shan, H. *et al.* Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines. *Cardiovasc. Res.* **83**, 465–472 (2009).
33. Heeringa, J. *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* **27**, 949–953 (2006).
34. Maisel, W. H. & Stevenson, L. W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.* **91**, 2D–8D (2003).
35. Robinson, K. *et al.* Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **15**, 1279–1285 (1990).
36. Engelfriet, P. *et al.* The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur. Heart J.* **26**, 2325–2333 (2005).
37. Watanabe, H. *et al.* Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am. Heart J.* **158**, 629–636 (2009).
38. Selmer, C. *et al.* The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* **345**, e7895 (2012).
39. Chen, Y.-C. *et al.* Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 366–372 (2002).
40. Chung, M. K. *et al.* C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* **104**, 2886–2891 (2001).
41. Frost, L. & Vestergaard, P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch. Intern. Med.* **164**, 1993–1998 (2004).
42. Guasch, E. *et al.* Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 68–77 (2013).
43. Healey, J. S. *et al.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N. Engl. J. Med.* **366**, 120–129 (2012).

44. Gladstone, D. J. *et al.* Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* **370**, 2467–2477 (2014).
45. Benjamin, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* CIR.0000000000000485 (2017).
doi:10.1161/CIR.0000000000000485
46. Glotzer, T. V. *et al.* Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation* **107**, 1614–1619 (2003).
47. Glotzer, T. V. *et al.* The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2**, 474–480 (2009).
48. Brambatti, M. *et al.* Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* **129**, 2094–2099 (2014).
49. Daoud, E. G. *et al.* Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* **8**, 1416–1423 (2011).
50. Watson, T., Shantsila, E. & Lip, G. Y. H. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet Lond. Engl.* **373**, 155–166 (2009).
51. Kimura, T. *et al.* Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores. *Heart Rhythm* **10**, 921–925 (2013).
52. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann. Intern. Med.* **128**, 639–647 (1998).
53. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann. Intern. Med.* **116**, 6–12 (1992).

54. Chiang, C. W. *et al.* Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann. Intern. Med.* **128**, 885–889 (1998).
55. Nakagami, H. *et al.* Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am. Heart J.* **136**, 528–532 (1998).
56. Ausma, J. *et al.* Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* **96**, 3157–3163 (1997).
57. Marín, F. *et al.* Is thrombogenesis in atrial fibrillation related to matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1? *Stroke* **34**, 1181–1186 (2003).
58. Heppell, R. M., Berkin, K. E., McLenachan, J. M. & Davies, J. A. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart Br. Card. Soc.* **77**, 407–411 (1997).
59. Turgut, N. *et al.* Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* **12**, 15–20 (2006).
60. Choudhury, A., Chung, I., Blann, A. D. & Lip, G. Y. H. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. *Chest* **131**, 809–815 (2007).
61. Heeringa, J. *et al.* A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990-1999. *J. Thromb. Haemost. JTH* **4**, 1944–1949 (2006).
62. Issac, T. T., Dokainish, H. & Lakkis, N. M. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 2021–2028 (2007).
63. Botto, G. L. *et al.* Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **20**, 241–248 (2009).

64. Shanmugam, N. *et al.* Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **14**, 230–237 (2012).
65. Capucci, A. *et al.* Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 1913–1920 (2005).
66. Boriani, G. *et al.* Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur. Heart J.* **35**, 508–516 (2014).
67. Ip, J. *et al.* Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: Rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort The IMPACT study. *Am. Heart J.* **158**, 364–370.e1 (2009).
68. Hart, R. G., Pearce, L. A. & Aguilar, M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* **146**, 857–867 (2007).
69. Granger, C. B. *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 981–992 (2011).
70. Connolly, S. J. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1139–1151 (2009).
71. Giugliano, R. P. *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2093–2104 (2013).
72. Patel, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 883–891 (2011).
73. Pisters, R. *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* **138**, 1093–1100 (2010).

74. Granger, C. B. *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 981–992 (2011).
75. Chatterjee, S., Sardar, P., Lichstein, E., Mukherjee, D. & Aikat, S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE* **36**, 122–133 (2013).
76. de Denus, S., Sanoski, C. A., Carlsson, J., Opolski, G. & Spinler, S. A. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* **165**, 258–262 (2005).
77. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* **37**, 2893–2962 (2016).
78. Kotecha, D. *et al.* Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet Lond. Engl.* **384**, 2235–2243 (2014).
79. Ulimoen, S. R. *et al.* Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **35**, 517–524 (2014).
80. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* **336**, 525–533 (1997).
81. Khand, A. U. *et al.* Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* **42**, 1944–1951 (2003).
82. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed* **70**, 50 (2017).
83. Schneider, M. P. *et al.* Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2299–2307 (2010).
84. Huxley, R. R. *et al.* Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **7**, 620–625 (2014).

85. Hindricks, G. *et al.* Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **3**, 141–147 (2010).
86. Chen-Scarabelli, C., Scarabelli, T. M., Ellenbogen, K. A. & Halperin, J. L. Device-detected atrial fibrillation: what to do with asymptomatic patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 281–294 (2015).

AUTEUR : Nom : SURGET

Prénom : Elodie

Date de Soutenance : 6 Juin 2017

Titre de la Thèse : Incidence, facteurs de risque et signification pronostique de la fibrillation atriale silencieuse détectée dans les mémoires de défibrillateurs automatiques implantables : expérience lilloise à partir de 1226 patients suivis par télécardiologie

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Cardiologie

DES + spécialité : Cardiologie et maladies cardiovasculaires

Mots-clés : fibrillation atriale, silencieuse, défibrillateur, accident vasculaire cérébral

Résumé :

Contexte : La découverte d'une fibrillation atriale (FA) silencieuse lors de l'interrogatoire de prothèses cardiaques implantées est fréquente. Son principal risque est thromboembolique.

Méthode : Nous avons analysé l'incidence, les facteurs de risque et la prise en charge de la FA silencieuse chez 1226 patients lillois implantés d'un défibrillateur automatique (DAI) de janvier 2009 à décembre 2016 et suivis par télécardiologie.

Résultats : Sur 1226 patients, 63 ont présenté un épisode de FA peu ou pas symptomatique, de durée ≥ 5 minutes, soit une incidence de 5.14%. Cette FA dans $\frac{3}{4}$ des cas était totalement asymptomatique. Dans le quart restant, elle se manifestait le plus souvent par une dyspnée mineure. Le principal facteur déclenchant retrouvé était d'origine infectieuse. Les facteurs de risque de survenue d'une FA silencieuse étaient les antécédents de dysthyroïdie ($p = 0.0047$) et la dilatation de l'oreillette gauche (RR= 4.6 ; IC 95% [1.095 - 7.265], $p = 0.0317$). Cependant, aucun de ces 2 facteurs n'augmentait la charge de la FA. Le score CHA₂DS₂-VASc moyen de la population était de 2.64 ± 1.38 . Un traitement anticoagulant a été instauré chez 47 patients (88.7%). L'incidence d'évènements thromboemboliques était de 1.6 % et le taux de complications hémorragiques secondaires au traitement anticoagulant de 8.5% (n = 4), les $\frac{3}{4}$ graves.

Conclusion : La FA silencieuse est une pathologie fréquente. Elle est favorisée par la dysthyroïdie et la dilatation de l'oreillette gauche. Son risque thromboembolique paraît faible. L'indication du traitement anticoagulant repose sur l'évaluation du risque thromboembolique et son indication doit être réévaluée régulièrement car les complications hémorragiques sont fréquentes.

Composition du Jury :

Président : Professeur LACROIX Dominique

Assesseurs :

Professeur BAUTERS Christophe

Professeur LAMBLIN Nicolas

Docteur GUEDON-MOREAU Laurence

Docteur KOUAKAM Claude