

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 16

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en *CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES*

Par

Anne Sophie Treuil

Née le 16 janvier 1980 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le

Devenir rythmique des patients implantés
d'un Défibrillateur Automatique Implantable en prévention primaire
dans le cadre d'une cardiopathie sévère. Expérience nantaise

Président : Monsieur le Professeur Le Marec

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Probst

SOMMAIRE

Introduction	7
Partie A : La mort subite et ses mesures préventives	8
A-1- La mort subite.....	8
A-1.1- Définition.....	8
A-1.2- Données épidémiologiques.....	8
A-1.3- Etiologies.....	9
A-2- Moyens de prévention.....	11
A-2.1- Mesures non pharmacologiques.....	14
A-2.1.1- Les règles hygiéno-diététiques.....	14
A-2.1.2- Activité sportive.....	14
A-2.2- Traitement pharmacologique.....	16
A-2.2.1- Classe des Anti arythmiques.....	16
A-2.2.2- Autres.....	18
A-3- Défibrillateur Automatique Implantable.....	20
A-3.1- Historique.....	20
A-3.2- Evolution.....	21
A-3.3- Conséquences économiques et personnelles.....	22
A-3.4- Contre-indications.....	24
A-3.5- Complications.....	24
A-4- Ablation des arythmies ventriculaires malignes.....	26
A-5- Transplantation cardiaque.....	26
Partie B : Stratification du risque de mort subite	27
B-1- Risque rythmique.....	27
B-1.1- Maladie coronaire.....	28
B-1.1.1- Epidémiologie.....	28
B-1.1.2- Essais cliniques.....	30
B-1.1.2.1- MADIT.....	30
B-1.1.2.2- MADIT II.....	31
B-1.1.2.3- DINAMIT et PRE-SCD II.....	33
B-1.1.2.4- CABG-Patch.....	35
B-1.2- Les cardiomyopathies dilatées non ischémiques.....	36
B-1.2.1- Epidémiologie.....	36

B-1.2.2- Essais cliniques.....	37
B-1.2.2.1- CAT.....	37
B-1.2.2.2- AMIOVIRT.....	38
B-1.2.2.3- DEFINITE.....	38
B-1.3- Cardiomyopathie et insuffisance cardiaque.....	39
B-1.3.1- Epidémiologie.....	39
B-1.3.2- Essais cliniques.....	40
B-1.3.2.1- SCD-HeFT.....	40
B-1.3.2.2- COMPANION.....	41
B-1.3.2.3- MADIT-CRT.....	42
B-1.4- Les recommandations des sociétés savantes.....	43
B-1.4.1- Cardiomyopathie ischémique.....	43
B-1.4.2- Cardiomyopathie dilatée non ischémique.....	46
B-1.4.3- Resynchronisation ventriculaire.....	47
B-2- Facteurs prédictifs d'arythmie.....	48
B-2.1- De la physiopathologie de la mort subite à la recherche de facteurs prédictifs.....	48
B-2.2- Fraction d'éjection du ventricule gauche.....	50
B-2.3- Paramètres cliniques et biologiques.....	52
B-2.3.1- Classe fonctionnelle de la NYHA.....	52
B-2.3.1.1- Physiopathologie.....	52
B-2.3.1.2- Essais cliniques.....	53
B-2.3.1.3 Limites.....	55
B-2.3.1.4- Capacité fonctionnelle.....	57
B-2.3.2- Brain Natriuretic Peptide.....	58
B-2.3.2.1- Physiopathologie.....	58
B-2.3.2.2- Essais cliniques.....	58
B-2.4- Etudes du système nerveux autonome.....	59
B-2.4.1- Variabilité sinusale.....	59
B-2.4.1.1- Définition et moyens d'évaluation.....	59
B-2.4.1.2- Variabilité sinusale sur une courte période.....	62
B-2.4.1.3- Variabilité sinusale sur une longue période.....	63
B-2.4.2- Réponse de la fréquence cardiaque à l'effort.....	66
B-2.4.3- Sensibilité du baroréflexe.....	68
B-2.4.4- Turbulence du rythme cardiaque.....	72
B-2.5- Etudes de la dispersion ventriculaire.....	74
B-2.5.1- Largeur du complexe QRS.....	74

Bibliographie.....146

Liste des abréviations

DAI : défibrillateur automatique implantable
CMD : cardiomyopathie dilatée
CMI: cardiomyopathie ischémique
NYHA: New York Heart Association
SVP : stimulation ventriculaire programmée
ECG : électrocardiogramme
FA : fibrillation auriculaire
REE : rythme électro entraîné
BAV : bloc auriculo ventriculaire
IDM : infarctus du myocarde
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AVK : anti vitamine K
AAP : anti agrégant plaquettaire
TV : tachycardie ventriculaire
FV : fibrillation ventriculaire
TSV : tachycardie supra ventriculaire
CEI : choc électrique interne
ATP : stimulation anti tachycardique
VG : ventricule gauche

INTRODUCTION

La mort subite est un des principaux problèmes de santé publique du fait de son incidence dans la population générale. Elle représente une part non négligeable de la mortalité globale annuelle en France.

Des troubles du rythme ventriculaires sévères sont le plus souvent à l'origine de ces morts subites.

Ces dernières décennies ont vu la mise en place d'une politique nationale pour leur prise en charge, et le développement de techniques tant préventives que curatives de ces arythmies ventriculaires malignes.

Partie A : La mort subite et ses mesures préventives

A-1- La mort subite

A-1.1- Définition

La mort subite d'origine cardiaque est définie comme étant un décès inattendu non traumatique, consécutif à une cause cardiaque, se manifestant par une brusque perte de connaissance dans l'heure qui suit l'apparition d'éventuels prodromes chez une personne cliniquement stable¹.

Hippocrate, 400 ans avant J.C., a été le premier à décrire dans *Les Aphorismes* la mort subite : « Ceux qui souffrent de syncopes sévères et répétitives sans cause démontrée meurent subitement ». A la même époque, Pheidippides, coureur grec envoyé à Sparte chercher des renforts après le débarquement perse à Marathon, puis envoyé à Athènes pour annoncer la victoire, proclama : « Réjouissez-vous, nous avons vaincu ! », avant de s'écrouler d'une mort subite.

A-1.2- Données épidémiologiques

La mort subite de l'adulte représente un problème majeur de santé publique.

Le taux d'incidence dans les pays développés est compris entre 0,36 et 1,28/1000 habitant par an dans la population générale.

Les données de la Haute Autorité de Santé estiment que la mort subite de l'adulte concernerait 50 000 décès annuellement en France, soit 130 par jour (dix fois plus que les accidents de la route). Cela représente 5 à 10% du nombre total de décès en France, et près de la moitié des morts d'origine cardiaque.

La mort subite survient plus souvent au domicile (75 à 80 %) que sur la voie publique (10 %), sur le lieu de travail (1 à 2 %) ou sur un terrain de sport (1 à 2 %). Les autres lieux sont les maisons de retraite, les cabinets médicaux et centres de soins, les grands magasins, les gares, les aéroports, les avions, etc².

L'âge moyen de survenue de l'arrêt cardiaque est de 67 ans, avec une prédominance masculine (deux tiers des cas).

A-1.3- Etiologies

Des troubles du rythme cardiaques de survenue brutale sont responsables de la majorité des morts subites et sont souvent le premier signe d'une cardiopathie sous jacente méconnue,

généralement ischémique (80 % des patients).

D'autres étiologies sont cependant rencontrées, comme les cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques (14 %), les cardiopathies restrictives (5 %), la dysplasie arythmogène du ventricule droit, ou des atteintes congénitales telles que le syndrome de Brugada, le syndrome du QT long, le syndrome du QT court ou la tachycardie ventriculaire catécholergique (<1 %)³.

Il existe des causes plus rares de mort subite d'origine cardiaque faisant suite à la prise de produits illicites, ou les cas très particuliers du commotio cordis, où le décès est provoqué par un choc sur la poitrine par un projectile (coup de point sternal, balle...).

Des origines non cardiaques sont moins fréquemment retrouvées (20 % des séries autopsiques et coronarographiques), qu'elles soient respiratoires (embolie pulmonaire), métaboliques (diabète, insuffisance surrénalienne) ou neurologiques (accident vasculaire cérébral), et ont souvent un taux de survie plus bas.

Une analyse de tracés d'holter-ECG de 157 patients décédés subitement pendant l'enregistrement montre que le plus souvent une extrasystole ventriculaire déclenche une tachycardie ventriculaire évoluant vers la fibrillation ventriculaire dégénérant en asystolie.

La fibrillation ventriculaire est primaire dans 11 % des cas, et précédée d'une tachycardie ventriculaire chez la moitié des patients.

Une brady-asystolie est retrouvée dans 21 % des cas, et une torsade de pointe dans 18 % des cas.

Après plusieurs minutes de collapsus, la proportion d'asystolies est plus élevée, atteignant 60 à 80 % dans les enregistrements du service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR)⁴.

A-2- Moyens de prévention

Ces accidents cardiaques surviennent rarement en contexte hospitalier, c'est-à-dire dans un lieu où un traitement efficace pourrait être initié rapidement.

En France, les études récentes retrouvent moins de 5% des patients présentant une mort subite réanimés avec succès⁵.

Dans 75 % des cas, l'arrêt cardiaque survient devant un témoin. Le témoin met quatre à six minutes pour reconnaître l'arrêt cardiaque et appeler les premiers secours. Moins de 20 % des témoins entreprennent des manœuvres de réanimation. Le délai d'intervention des secours est de dix à trente minutes.

Or la mort subite est une urgence vitale absolue où chaque minute compte : une minute sans manœuvre de réanimation fait perdre 10% de chances de survie.

Une politique nationale de prise en charge de l'arrêt cardio-respiratoire par la formation des personnels de santé, l'éducation de la population (actuellement moins de 5% des français sont formés aux gestes de premiers secours), la mise à disposition de défibrillateurs dans les lieux publics, tente d'améliorer le pronostic de ces patients⁶.

Le décret du 5 mai 2007 déclare que « toute personne, même non médecin, est habilitée à utiliser un défibrillateur automatisé externe » qui correspond à un appareillage totalement autonome.

Aux Etats-Unis, l'American Heart Association a développé le concept d'une chaîne de survie incluant l'accès rapide à une unité médicale, une réanimation cardio-pulmonaire et une défibrillation précoces et un transfert rapide en unité de soins intensifs.

Les défibrillateurs automatiques sont ainsi en vente libre depuis 2004.

A Seattle, des consignes simplifiées de réanimation cardio-pulmonaire ont permis de faire passer le taux de succès de réanimation de l'arrêt cardio-respiratoire extra hospitalier jusqu'à 30% au lieu de moins de 5%.

Dans les casinos de Las Vegas, équipés de défibrillateurs et de surveillance vidéo, le temps moyen entre le collapsus et le début des manœuvres de réanimation est de 2,9 minutes, et le taux de survie est de 38 % (74 % chez les patients en fibrillation ventriculaire « défibrillés » avant la troisième minute de collapsus)³.

Le taux de survie sans séquelle après un arrêt cardio-respiratoire varie entre 30 à 50 % aux USA alors qu'il n'est que de 2 à 5% en France.

Cependant malgré ces mesures prises d'information et de formation, la mortalité totale par mort cardiaque reste élevée, soulignant la nécessité de développer des techniques d'évaluation de risque pour identifier les personnes à plus haut risque, et les mesures possibles pour la prévention de tels évènements.

A-2.1- Mesures non pharmacologiques

A-2.1.1- Les règles hygiéno-diététiques

Il apparaît que les personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaires tels qu'un tabagisme, une dyslipidémie, une hypertension artérielle ou un diabète, ont un risque potentiel de maladie coronarienne et donc de survenue d'évènements cardiaques plus élevé. Une prise en charge de ces facteurs de risque est donc essentielle et un premier moyen de prévention dans la population générale.

A-2.1.2- Activité sportive

Une altération de la régulation cardiaque parasympathique couplée à une sur-activation cardiaque sympathique favoriserait la formation des arythmies ventriculaires malignes.

L'infarctus du myocarde, en particulier, réduirait la régulation parasympathique, altérerait l'expression des récepteurs bêta adrénergiques responsables d'une plus grande sensibilité de ceux-ci, et serait à l'origine d'un dérèglement de la régulation du calcium intracellulaire et donc des arythmies. En tant que tel, il induirait un changement dans la régulation du système

nerveux autonome cardiaque, système nécessaire au bon fonctionnement de la pompe cardiaque.

Si des altérations de la régulation de celui-ci jouent un rôle important dans la genèse des arythmies malignes, ceci pourrait prédire que des interventions pour augmenter l'activité parasympathique et/ ou réduire l'activité cardiaque adrénérergique seraient protectrices contre la fibrillation ventriculaire.

Des études récentes sur la mort subite chez les modèles canins démontrent que les exercices d'endurance accroissent la régulation cardiaque parasympathique (en augmentant la variabilité de la fréquence cardiaque), réduisent la sensibilité et l'expression des récepteurs béta adrénérergiques, et protègent contre les fibrillations ventriculaires induites par les ischémies aiguës du myocarde.

Par conséquent la pratique régulière de sports d'endurance pourrait contrecarrer les remodelages du système nerveux autonome secondaires à un infarctus du myocarde et renforcer la stabilité électrique au niveau cardiaque chez les individus à plus haut risque de mort subite cardiaque⁷.

A-2.2- Traitement pharmacologique

Dans la prévention de la mort subite d'origine cardiaque de nombreuses molécules anti arythmiques ont été testées, avec des résultats variés et le plus souvent modestes.

A-2.2.1- Classe des Anti-arythmiques

Il en ressort que les Anti-arythmiques de classe I sont déconseillés dans la prévention primaire et secondaire de la mort subite d'origine cardiaque (étude CASH, Cardiac Arrest Study Hamburg).

Concernant les Béta-bloquants, il a été établi qu'ils diminuaient de manière significative le risque de mort subite en post infarctus, notamment en prévention primaire. Leur prescription, en l'absence de contre indication spécifique, est donc justifiée en post infarctus et dans l'insuffisance cardiaque.

Le Sotalol peut constituer un traitement complémentaire, le cas échéant, en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée. C'est une molécule efficace pour supprimer les arythmies ventriculaires, mais elle a cependant un certain effet proarythmogène et n'a pas montré d'amélioration en termes de survie.

L'Amiodarone, quant à elle, peut être utilisée en cas de maladie coronarienne et/ou d'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche ; cependant du fait de ses effets indésirables, elle doit être maniée avec précaution.

Elle a un bénéfice modeste en prévention primaire, mais une meilleure efficacité en prévention secondaire. Il s'agit du traitement de référence chez les patients présentant des arythmies ventriculaires malignes.

Dans le cadre de la prévention primaire, deux méta analyses ont démontré un bénéfice avec pour l'une une réduction du taux de mort subite d'origine rythmique chez les patients en post infarctus ou insuffisants cardiaques avec une baisse de 13% de la mortalité globale, et pour l'autre une diminution de 10 à 19% de la mortalité globale chez les patients à risque de mort subite d'origine cardiaque⁸.

A l'heure actuelle, et malgré des études contradictoires (EMIAT = European Myocardial Infarct Amiodarone Trial, CAMIAT = Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial, AVID = Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Study) l'association Amiodarone-Bétabloquant représente le traitement pharmacologique de référence des patients présentant des arythmies ventriculaires malignes.

Les deux premières étaient des études rétrospectives s'intéressant aux patients en post infarctus. Ceux traités par Bétabloquant à leur inclusion et randomisés dans le bras

Amiodarone avaient de meilleurs résultats que ceux sous Amiodarone seule, en terme de mortalité globale, de mortalité d'origine rythmique ou de mortalité d'autre cause⁹.

L'étude AVID, elle, comparait l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable à la prescription d'Amiodarone ou de Sotalol. L'utilisation des Béta-bloquants était principalement bénéfique aux personnes traitées ni par Défibrillateur Automatique Implantable ni par Amiodarone¹⁰.

A-2.2.2- autres

Enfin, la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion a montré une action positive sur la mortalité globale et la mort subite en post infarctus avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque congestive, et est donc logiquement prescrite chez les patients à risque de mort subite, de même pour la spironolactone¹¹⁻¹².

Cette prise en charge ne constitue pas une alternative au Défibrillateur Automatique Implantable, mais peut permettre de diminuer le nombre de thérapies (choc électrique endocavitaire, stimulation anti tachycardie).

Il convient par ailleurs de supprimer tous les médicaments pro arythmiques chez ces personnes.

L'efficacité partielle de ces solutions a motivé le développement du Défibrillateur Automatique Implantable et la réalisation de plusieurs études internationales afin de juger de son bénéfice en comparaison aux alternatives médicamenteuses.

A-3- Défibrillateur Automatique Implantable

A-3.1 – Historique

La première défibrillation interne a été pratiquée aux Etats-Unis par C. Beck en 1947. Les travaux de P. Zoll et B. Lown ont contribué à la mise au point du défibrillateur externe portable entre 1955 et 1960.

Le premier Défibrillateur Automatique Implantable a été développé et testé chez le chien en 1975 par le Dr Michel Mirowski, qui a réalisé la première implantation chez l'Homme en 1980. Le boîtier pesait alors 290 g pour un volume de 160 cm³, la première implantation en France a eu lieu en 1982 à l'hôpital Lariboisière à Paris.¹³

Le principe est opposé à celui du traitement anti arythmique dans la mesure où il ne diminue pas le risque rythmique, mais il permet un traitement par choc électrique endocavitaire lorsqu'il diagnostique un trouble du rythme malin réductible par défibrillation. Cette technique s'est révélée rapidement efficace et supérieure aux anti-arythmiques dans la réduction des fibrillations ventriculaires, et a connu une évolution technologique rapide¹⁴.

Actuellement le taux d'implantation est de 139 par millions d'habitant par an en France (données de l'European Society of Cardiology 2010).

A-3.2- Evolution

Au cours des dernières décennies sont ainsi apparues :

- des possibilités de programmation permettant une discrimination entre les tachycardies ventriculaires et les tachycardies supra ventriculaires avec des modifications des modes de détection soit à l'étage auriculaire, soit à l'étage ventriculaire, soit au deux.
- des options de programmation sur plusieurs zones (tachycardie ventriculaire lente ou rapide, fibrillation ventriculaire).
- des modifications des modalités de traitement avec l'apparition des stimulations anti tachycardiques qui permettent de réduire de manière indolore des tachycardies ventriculaires stables potentiellement malignes, le plus souvent avant même le début des symptômes, réduisant de la sorte les consultations et les hospitalisations.
- des fonctions « holter » avec tracés d'électrocardiogrammes endocavitaires auriculaires et ventriculaires.

En parallèle de nombreuses améliorations ont été apportées au dispositif :

- réduction de la taille et du poids du boîtier (moins de 100g pour un volume inférieur à 60 cm³)
- augmentation de la durée de vie des batteries (cinq à six ans versus deux à trois ans auparavant).
- implantation en position pectorale de boîtiers dits « actifs ».

- utilisation de chocs biphasiques.
- Stimulation ventriculaire gauche et adjonction de sonde auriculaire permettant la stimulation et la détection asservie double chambre.
- Utilisation d'algorithmes de détection toujours plus performants permettant une stimulation mieux adaptée aux exigences physiologiques du cœur et de l'organisme.

Deux objectifs principaux sont recherchés : d'une part l'amélioration de la survie par rapport aux autres moyens thérapeutiques, et d'autre part la réintégration de l'individu dans sa vie familiale, sociale et professionnelle¹⁵.

A-3.3- Conséquences économiques et personnelles

L'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable, du fait du coût de l'appareil et de ceux engendrés par les conditions d'implantation et de suivi, ne peut être justifiée que pour les indications où la supériorité du défibrillateur a été clairement démontrée.

De même, cette décision n'est prise que pour des patients dont l'espérance raisonnable de survie avec un statut fonctionnel satisfaisant est supérieure à un an ; en effet le bénéfice potentiel en termes de prévention de mort subite est logiquement élevé pour des patients sujets à des troubles du rythme graves, mais le rapport coût-efficacité de la stratégie Défibrillateur Automatique Implantable versus une stratégie anti arythmique peut être médiocre s'il s'agit

de patients qui, compte tenu de leur pathologie, ont une espérance de vie courte quelque soit la stratégie thérapeutique employée.

A noter cependant que dans la population de personnes inscrites sur liste d'attente d'une transplantation cardiaque, et bien que le taux de mort subite soit plus faible chez ceux implantés par rapport à ceux sous traitement médical, l'effet à long terme sur la survie est limité du fait principalement par un taux plus élevé de décès non subits¹⁶.

De plus, cette implantation entraîne parfois des retentissements importants sur la qualité de vie des patients, qui méritent d'être correctement évalués.

En effet un changement du mode de vie est parfois nécessaire avec notamment des précautions pour la conduite automobile avec une interdiction durant au moins un mois suivant l'implantation en cas de prévention primaire, et pendant six mois lors d'une prévention secondaire, voire même une contre indication définitive en cas de perte de connaissance précédant une thérapie. Ceci pouvant donc impliquer une reconversion professionnelle.

Par ailleurs, une éducation du patient vis-à-vis de la conduite à tenir en cas d'épisode de tachycardie ventriculaire et de thérapie reçue est indispensable, associée à des conseils pour les activités sportives, professionnelles et les voyages à l'étranger.

A-3.4- Contre indications

Les contre-indications formelles à l'implantation d'un défibrillateur sont l'existence d'une maladie mentale susceptible d'être aggravée par l'implantation ou d'empêcher le suivi, et une espérance de vie de moins de un an.

A-3.5- Complications

Le taux de survenue des événements indésirables est en diminution du fait de l'évolution du matériel utilisé, et de la maîtrise des techniques d'implantation.

Les risques liés à l'acte chirurgical sont représentés principalement par :

- l'échec de pose par voie transveineuse (2 à 10 %, en excluant la période d'apprentissage des opérateurs).
- Le déplacement secondaire de sondes (1 à 13%) avec comme conséquence une élévation du seuil de défibrillation.
- Des complications hémorragiques nécessitant une ré intervention (0.4 à 7%), souvent favorisées par une anticoagulation préventive.

- Des infections (0.26 à 2.7 %). Risque infectieux dépendant aussi de plusieurs facteurs tels que les conditions et la technique de pose, la vulnérabilité du patient, le nombre et la virulence des germes. Le plus souvent l'explantation du matériel sera nécessaire.
- Des perforations myocardiques (< 0.6% en excluant l'utilisation de certaines sondes) avec risque de tamponnade, ou pulmonaires (< 2.3%)
- La rotation du boîtier (< 0.7%).
- La mortalité péri opératoire est inférieure à 1%

Les risques liés à la fiabilité du Défibrillateur Automatique Implantable sont marqués par :

- les complications mécaniques comme les cassures ou plicatures de sondes, les dommages des gaines d'isolation ou la déconnexion du boîtier (0.4 à 5.1%)
- des dysfonctionnements et des effets arythmogènes, pouvant être en rapport avec une fonction de détection insuffisamment sensible ou spécifique des tachyarythmies ventriculaires. Il en résulte soit des décharges inappropriées (taux évalué à près de 16%), soit une inefficacité du défibrillateur¹⁷⁻¹⁹. On rapporte des causes intrinsèques telles que des problèmes de performance des programmes et des appareils, ou extrinsèques en lien avec des interférences externes²⁰.

A-4- Ablation des arythmies ventriculaires malignes

Cette technique consistant à détruire des zones myocardiques responsables de l'émergence des troubles du rythme ventriculaires, par voie percutanée le plus souvent, vient en complémentarité des autres traitements anti-arythmiques et notamment du Défibrillateur Automatique Implantable afin de baisser le nombre de thérapies.

Le taux de succès de ces procédures est de l'ordre de 50 à 80 %, avec un risque de complications majeures variant entre 2 et 10 %.

L'identification des régions du myocarde servant de substrat aux tachycardies ventriculaires (cicatrices ischémiques, circuits de réentrée) a été améliorée grâce aux techniques de repérage avec reconstructions anatomiques.

A-5- Transplantation cardiaque

En dernier recours, lorsque malgré une thérapeutique optimale le patient est instable sur le plan rythmique et hémodynamique. Elle est discutée au cas par cas.

Partie B : Stratification du risque de mort subite

B-6- Risque rythmique

En l'absence de cardiopathie sous jacente, des troubles du rythme ventriculaires asymptomatiques, des extrasystoles ventriculaires isolées voire des tachycardies ventriculaires non soutenues sont très fréquents et n'ont pas, le plus souvent, de valeur pronostique péjorative.

En revanche les extrasystoles ventriculaires survenant à l'effort et les tachycardies polymorphes sont un indicateur de risque de mort subite.

En cas de cardiopathie sous jacente, les extrasystoles ventriculaires et les tachycardies ventriculaires non soutenues augmentent le risque de mort subite. Seul un trouble du rythme ventriculaire grave à la phase aigue d'un infarctus du myocarde ne constitue pas un facteur de risque ultérieur.

Le seuil de risque est habituellement fixé à dix extrasystoles ventriculaires par heure, et à la survenue de formes répétitives d'extrasystoles ventriculaires fréquentes, associé à une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. En cas de trouble du rythme ventriculaire chez des patients en insuffisance cardiaque, le risque rythmique est celui de la cardiopathie sous jacente.

Les troubles du rythme ventriculaires graves sont ceux pouvant entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque, c'est à dire :

-tachycardie ventriculaire soutenue ou non soutenue, monomorphe ou polymorphe (dont les torsades de pointe)

-fibrillation ventriculaire

Est considérée comme trouble du rythme potentiellement grave toute extrasystolie ventriculaire n'ayant pas les caractéristiques de bénignité, c'est-à-dire avec des extrasystoles monomorphes, non répétitives, survenant à distance du sommet de l'onde T, sur un cœur sain²¹.

B-1.1- Maladie coronarienne

B-1.1.1- Épidémiologie

La prévalence de la maladie coronarienne est de 3,9 % en France, et l'incidence des infarctus du myocarde de l'ordre de 120 000 cas par an. Le pronostic reste grave avec un nombre de décès annuel par maladie coronarienne estimé à 46 000²².

Cette entité regroupe l'insuffisance coronarienne chronique (dont la principale manifestation est l'angor stable) et l'insuffisance coronarienne aiguë comprenant les syndromes coronariens aigus sans et avec sus-décalage du segment ST. Malgré les améliorations récentes de la mortalité cardio-vasculaire globale, la mortalité post-hospitalière demeure importante (3% par année) chez les survivants d'un infarctus du myocarde aigu.

Il existe des sous-groupes dont le risque de mortalité est significativement plus élevé. La mortalité à un an était de 4% chez les patients dont la fraction d'éjection du ventricule gauche était supérieure à 40%, comparativement à 45% lorsque celle-ci était inférieure à 20% dans l'étude MPS (Multicenter Postinfarction Study) menée au début des années 1980.

Les données récentes de l'European Society of Cardiology de mai 2009 confirment ces résultats : les survivants d'infarctus, et notamment ceux ayant une altération de leur fonction systolique ventriculaire gauche, ont un risque accru de troubles du rythme malins et de mort subite, avec une incidence annuelle pouvant atteindre 20 à 30%.

La prise en charge pharmacologique permet une réduction des événements cardiovasculaires graves et de la mortalité, grâce à l'association notamment des bêta-bloquants, des antiagrégants plaquettaires, des statines et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

B-1.1.2- Essais cliniques

Plusieurs essais cliniques ont été menés pour estimer les meilleurs moyens de prévention de la mort subite par arythmie ventriculaire chez les patients coronariens, et pour améliorer leur prise en charge.

B-1.1.2.1- MADIT

L'étude MADIT (Multi –center Autonomic Defibrillator Implantation Trial), publiée en 1996²³, incluait 196 patients aux antécédents d'infarctus du myocarde datant de plus de trois semaines et de tachycardies ventriculaires non soutenues, leur fraction d'éjection du ventricule gauche était inférieure à 35%, ils étaient en classe I à III de la NYHA et présentaient une tachycardie ventriculaire inductible que l'on ne pouvait supprimer par l'administration de Procainamide lors de l'exploration électro physiologique avec stimulation ventriculaire .

Ces patients étaient ensuite randomisés pour recevoir le traitement médical conventionnel anti-arythmique seul ou associé à un Défibrillateur Automatique Implantable.

Le suivi de 27 mois a montré de meilleurs résultats en terme de survie dans le groupe appareillé avec un taux de décès respectivement de 39 % et 16 %, soit une réduction du risque de décès à 2 ans de 54 % (p=0.009, RR de mortalité globale =0.46).

De nombreuses critiques ont cependant été faites à l'encontre de cet essai avec d'une part la sélection par l'exploration électro physiologique des patients non répondeurs à la Procaïnamide en défaveur de la stratégie pharmacologique, et d'autre part par l'absence d'optimisation du traitement anti arythmique avec une faible utilisation des béta bloquants, qui le sont néanmoins plus fréquemment dans le groupe avec Défibrillateur Automatique Implantable (31% versus 14%).

B-1.1.2.2- MADIT II

L'étude MADIT II dont les résultats ont été publiés en 2002, avait comme objectif principal d'évaluer si l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable en prophylaxie primaire améliore la survie des patients coronariens à haut risque par rapport au traitement pharmacologique conventionnel, et ce sans tenir compte des résultats d'une stimulation ventriculaire programmée.

Cette étude était fondée sur l'hypothèse que le Défibrillateur Automatique Implantable réduirait la mortalité globale de 38 % à deux ans avec une puissance de 95 % et une probabilité de 0,05.

1232 patients ont été ainsi randomisés ; leur âge était compris entre 21 et 85 ans, leur fraction d'éjection ventriculaire gauche était inférieure ou égale à 30% et l'inclusion devait se faire à

au moins un mois de l'infarctus du myocarde et à deux mois d'une éventuelle revascularisation coronaire (chirurgicale ou percutanée).

Le critère principal étudié était la mortalité globale et ceux secondaires incluaient la mortalité non cardiovasculaire, la mort subite, les infarctus du myocarde non fatals et ceux l'étant, les arrêts cardiaques récupérés et ceux non, la qualité de vie et une évaluation économique.

Le délai moyen entre la nécrose myocardique et l'inclusion était de 6,5 années.

Environ 70 % des patients de chaque groupe recevaient un médicament bêtabloquant et/ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Dans le groupe appareillé on rapporte une diminution de la mortalité totale de 31% ($p = 0,0016$; $HR = 0,69$), uniquement par la baisse du nombre de morts subites²⁴.

Cette étude a été arrêtée plus tôt que prévu en 2001 du fait de ce résultat. L'efficacité du Défibrillateur Automatique Implantable était similaire quels que soient l'âge, le sexe, la fraction d'éjection, la classe NYHA ou la durée du QRS.

Le bénéfice se traduisait par une réduction de la mortalité de 12, 28 et 28 % respectivement après un, deux et trois ans de suivi.

Dans cette population, onze patients à haut risque doivent être traités pendant trois ans pour obtenir le gain d'une vie.

Plusieurs aspects de cette étude ont été discutés par la suite, notamment sur le schéma séquentiel triangulaire pouvant avoir conduit à une surestimation du bénéfice au long cours du défibrillateur, ou par l'absence de « bras traitement anti arythmique Amiodarone ».

Depuis de multiples sous-études issues de cet essai ont été conduites afin de tenter de préciser la population qui bénéficierait le plus de cette mesure.

B-1.1.2.3- DINAMIT et Pre SCD II

Le bénéfice de l'implantation prophylactique d'un Défibrillateur Automatique Implantable dans cette population est moins marqué lorsque celle-ci a lieu précocement après l'infarctus du myocarde²⁵⁻²⁶.

L'étude DINAMIT²⁷ (Defibrillator In Acute Myocardial Infarction Trial, 2004) a été menée chez 674 patients à haut risque (fraction d'éjection du ventricule gauche abaissée à moins de 35 %, existence d'une anomalie de la variabilité sinusale) après un infarctus du myocarde récent (délai moyen entre l'infarctus du myocarde qualifiant et la randomisation de 18 jours).

Ils étaient randomisés en deux groupes : un groupe défibrillateur et un groupe contrôle, avec nécessité d'une thérapeutique conventionnelle optimale.

Le critère d'évaluation primaire était la mortalité globale, et le critère d'évaluation secondaire la mortalité liée à une arythmie cardiaque.

Les résultats suggèrent que le défibrillateur implantable ne réduit pas la mortalité globale ($p = 0,66$, HR = 1,08), mais il diminue clairement la fréquence des morts arythmiques ($p = 0,009$; HR = 0,42).

Ceci est contrebalancé par une augmentation de la fréquence des morts de cause non arythmiques, sans lien avec l'implantation en elle-même, mais avec une mortalité plus importante dans le sous groupe des patients ayant reçu des chocs électriques endocavitaires développant secondairement une insuffisance cardiaque.

Or on attend du défibrillateur implantable qu'il diminue la mortalité globale en jouant sur la mortalité subite due à une arythmie ventriculaire maligne sans modifier le taux de mortalité non arythmique.

Cet essai ne remet pas en cause la valeur du défibrillateur prophylactique dans le post-infarctus, mais amène à se pencher sur le moment opportun pour décider de la pertinence de cette implantation après un infarctus du myocarde.

Dans le même ordre d'idée, le registre Pre SCD II (Prevention of Sudden Cardiac Death), présenté lors du congrès de l'European Society of Cardiology en 2009 a montré une réduction de la mortalité comparable à celle de l'étude MADIT II (44 %), même si elle n'a pas atteint la significativité ($p = 0,053$) ; cependant lorsque le délai entre l'implantation et l'infarctus est supérieur à onze mois, la diminution de la mortalité devient significative ($p = 0,006$).

B-1.1.2.4- CABG-Patch

Enfin l'étude CABG-Patch²⁸ (Coronary Artery Bypass Graft-Patch) publiée en 1997 avait comme objectif d'évaluer le bénéfice de l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable en prévention primaire à l'occasion d'un pontage aortocoronarien.

Elle incluait des patients présentant des lésions coronaires relevant d'une revascularisation chirurgicale, dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était inférieure ou égale à 35% et des potentiels tardifs positifs.

Les résultats ont montré l'absence de différence significative sur la mortalité globale (HR = 1,07), des infections postopératoires plus fréquentes dans le groupe appareillé (30% contre 14%, $p < 0,05$) et une incidence d'infarctus du myocarde à long terme plus importante dans le groupe contrôle (0,5% contre 4,2%, $p < 0,05$).

Il est à noter que le taux de mortalité (18%) dans ces deux groupes est plus faible que dans les essais MADIT (32%) ou AVID (24%) ; ceci est dû au fait que les patients ont ici un risque rythmique moins important parce qu'ils ont seulement des anomalies électriques et non des antécédents de troubles du rythme ventriculaires.

De plus ces patients ont eu une revascularisation complète par pontage et donc une diminution des arythmies déclenchées par un phénomène ischémique.

B-1.2- Les cardiomyopathies dilatées non ischémiques

B-1.2.1- Epidémiologie

La prévalence de la cardiomyopathie dilatée primitive est difficile à préciser car de nombreux sujets atteints sont longtemps asymptomatiques. Elle est estimée à 36,5 sujets pour 100 000 aux Etats-Unis, elle augmente avec le développement des moyens de détection. La mortalité à 5 ans est de l'ordre de 20 %.

La mort subite due à des arythmies ventriculaires malignes représente 50 à 80 % de tous les décès chez les patients avec une cardiomyopathie dilatée primitive, et reste la première manifestation de cette maladie chez près de 4 % des patients.

Le risque de mort subite dans cette population est environ la moitié de celui du coronarien. Et bien que le pronostic à long terme ait été amélioré par les progrès dans le diagnostic et la thérapeutique, la question de l'intérêt de l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable s'est donc logiquement posée.

B-1.2.2- Essais cliniques .

Trois études principales ont été menées dans cette population :

B-1.2.2.1- CAT

CAT²⁹ (Cardiomyopathy Trial), qui recherchait si l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable pouvait diminuer la mortalité totale chez des patients atteints d'une cardiomyopathie dilatée en apparence primitive, de découverte récente (inférieure ou égale à neuf mois) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée (inférieure ou égale à 30 %) mais sans arythmie ventriculaire documentée, a été interrompu prématurément du fait de l'absence de différence significative en termes de mortalité entre le groupe défibrillateur et le groupe contrôle.

B-1.2.2.2- AMIOVIRT

De même AMIOVIRT³⁰ (Amiodarone Versus Implantable cardioverter defibrillator Randomized Trial) portant sur une population de personnes asymptomatiques, atteintes d'une cardiomyopathie dilatée en apparence primitive, en classe I à III de la NYHA, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche de moins de 35 %, et présentant des tachycardies ventriculaires non soutenues, a été, elle aussi, arrêtée précocement devant l'absence de différence sur la survie entre le groupe Amiodarone et celui appareillé.

B-1.2.2.3- DEFINITE

Enfin DEFINITE³¹ (Defibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) portait sur des patients ayant une cardiomyopathie dilatée avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 36 %, une arythmie définie soit par une tachycardie ventriculaire non soutenue, soit par une moyenne d'au moins dix extrasystoles ventriculaires complexes par 24 heures et ne présentant aucune anomalie coronaire significative.

Malgré une tendance en faveur d'une baisse de la mortalité dans le groupe défibrillateur, la différence en termes de survie n'est pas significative ($p = 0,08$; $HR = 0,65$). Cette différence est presque entièrement due à une différence entre le nombre de morts subites arythmiques dans les deux groupes.

L'analyse de sous groupes a été cependant intéressante avec notamment la mise en évidence d'un groupe de patients en classe III de la NYHA tirant un bénéfice du défibrillateur ($p = 0,02$).

Il en ressort donc que chez les patients présentant une cardiomyopathie dilatée non ischémique sévère, traitée par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et bêta bloquants, l'implantation d'un défibrillateur réduit de façon non significative le risque de mortalité globale, mais réduit de manière significative le risque de mort subite arythmique.

L'implantation systématique d'un défibrillateur ne peut donc être recommandée chez eux, mais discutée au cas par cas.

Ces résultats sont possiblement liés à la taille ou au choix d'une population à trop faible risque de décès, ne permettant pas de mettre en évidence un effet même modéré du défibrillateur sur le risque de décès dans ces populations.

B-1.3- Cardiomyopathie et insuffisance cardiaque

B-1.3.1- Epidémiologie

L'insuffisance cardiaque est associée à une plus forte incidence d'arythmie ventriculaire. Un traitement médical optimal des patients insuffisants cardiaques permet donc une réduction de ces anomalies rythmiques et donc une prévention des morts subites.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 2 à 3 % dans la population générale et augmente nettement après 75 ans avec une prévalence atteignant 10 à 20 % chez les 70-80 ans.

B-1.3.2- Essais cliniques

B-1.3.2.1- SCD-HeFT

L'étude SCD-HeFT³² (Sudden Cardiac death in Heart Failure Trial) était une étude de prévention primaire de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque légère ou modérée (classe II ou III de la NYHA) par un Défibrillateur Automatique Implantable, fondée uniquement sur la fraction d'éjection sans tenir compte de l'étiologie.

Le critère principal était la mortalité totale, et ceux secondaires les comparaisons de la mortalité et de la morbidité arythmique et non arythmique entre les trois bras, en plus de la qualité de vie, du rapport coût-efficacité et de l'incidence des épisodes de tachyarythmies ventriculaires.

Elle a concerné 2521 patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 %, avec un traitement conventionnel optimal. 52 % d'entre eux étaient porteurs d'une cardiopathie ischémique. Le suivi moyen a été de 45,5 mois.

La mortalité a été identique dans les groupes placebo (29 %) et Amiodarone (28 %, $p = 0,53$), alors qu'elle était plus faible dans le groupe avec défibrillateur (22 %), soit une diminution du risque relatif de 23 % ($p = 0,007$). On retrouve à 5 ans une diminution absolue de mortalité de 7,2 % avec le défibrillateur.

Si la diminution de mortalité globale a été jugée similaire par les auteurs quelle que soit la cardiopathie, il est à noter cependant que le bénéfice du Défibrillateur Automatique Implantable n'a pas été démontré de manière significative pour le sous groupe de patients porteurs d'une cardiomyopathie non ischémique ($p = 0.06$), contrairement à la cardiopathie ischémique ($p = 0.05$).

Ce sont les patients en classe II de la NYHA qui obtiennent le plus grand bénéfice du défibrillateur ($p < 0.001$), alors que celui-ci n'est pas démontré dans le sous groupe des patients en classe III ($p = 0.3$).

B-1.3.2.2- COMPANION

Concernant l'intérêt de la stimulation de resynchronisation en association à une fonction de défibrillation, les premières études réalisées et, notamment COMPANION³³ (Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure), publiée en 2000, menée chez 1520 patients en insuffisance cardiaque modérée

à sévère recevant un traitement pharmacologique optimal, retrouvaient une diminution significative du risque combiné des décès et des hospitalisations de toutes causes dans le groupe appareillé d'un stimulateur et/ou défibrillateur triple chambre.

En considérant uniquement ce critère combiné, le défibrillateur n'apporte cependant pas de bénéfice par rapport à la stimulation de resynchronisation seule associée au traitement pharmacologique optimal (améliorations respectives de 40 % et 34 %).

Pour la mortalité toutes causes confondues, la stimulation multi site associée à un traitement pharmacologique optimal ne réduit pas significativement ($p = 0,06$) le risque par rapport au traitement médicamenteux seul, à l'inverse du défibrillateur ($p = 0,003$). Il est vrai qu'il n'y a pas de comparaison directe entre les deux modalités d'appareillage interdisant ainsi toute conclusion sur l'éventuelle supériorité de l'une par rapport à l'autre.

B-1.3.2.3- MADIT-CRT

Plus récemment, l'étude MADIT-CRT³⁴(MADIT-Cardiac Resynchronization Therapy) réalisée chez des patients en insuffisance cardiaque, peu ou pas symptomatiques, appareillés après randomisation soit de défibrillateurs triple chambre délivrant une resynchronisation, soit de défibrillateurs simple ou double chambre, montre que la resynchronisation peut réduire le risque de progression de l'insuffisance cardiaque évaluée sur les événements morbides

(Diminution de 34 % du critère composite associant les décès toute cause et les événements d'insuffisance cardiaque décompensée ; $p < 0,001$).

Aucun bénéfice n'est observé sur la mortalité, la totalité de l'effet sur le critère principal étant liée à la réduction de 41 % des épisodes de décompensation cardiaque.

B-1.4- Les recommandations des sociétés savantes

B-1.4.1- Cardiopathie ischémique

Les indications de prophylaxie primaire se basent sur l'existence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque aux stades II ou III de la NYHA et sur la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Cependant on constate une disparité des indications entre la Société Française de Cardiologie, la Société Européenne de Cardiologie et les Sociétés Américaines sur la valeur seuil de la fraction d'éjection.

Si tout le monde met en classe I les patients dont la fraction d'éjection est inférieure stricte à 30 %, entre 30 et 35 % les recommandations françaises sont les seules à exiger de faire des manœuvres provocatrices pour vérifier s'il y a une tachycardie ventriculaire déclenchable : si c'est le cas il y a indication de classe IIa, sinon c'est plutôt non (IIb).

Les recommandations européennes et américaines n'utilisent pas la stimulation programmée et mettent ces patients en classe I. Elles vont même jusqu'à 40 % de fraction d'éjection, mais avec cette fois l'utilisation de la stimulation programmée pour les américains.

Enfin, cas non prévu chez nous, les recommandations américaines mettent en classe I les patients avec une fraction d'éjection inférieure à 30 % et en classe fonctionnelle I de la NYHA.

Dans toutes ces recommandations, il faut attendre trente ou quarante jours après un infarctus du myocarde pour en juger. En revanche, les recommandations françaises sont les seules à préconiser d'attendre trois mois après une revascularisation.

Les recommandations européennes et américaines confirment par ailleurs que l'âge n'est pas une contre-indication à l'implantation ; les patients âgés doivent être traités de la même façon que les patients jeunes, et donc implantés s'il y a indication (classe I, A).

Au contraire les patients dont l'espérance de vie est inférieure à un an du fait de comorbidités ne doivent pas être implantés (classe III, C).

Situation clinique	France 2006	Europe 2008	Etats-Unis 2008
NYHA stade II ou III et FEVG < 30 % post-IDM	I, B (attendre 30 jours)	I, B (attendre 40 jours)	I, A (attendre 40 jours)
NYHA stade II ou III, et FEVG de 30 à 35 % post-IDM	IIa, B (si TV inductible)* (attendre 30 jours)	I, B (attendre 40 jours)	I, A (attendre 40 jours)
NYHA stade II ou III, et FEVG de 35 à 40 % post-IDM	?	I, B (attendre 40 jours)	I, B (si salves de TV et TV inductible) (attendre 40 jours)
NYHA I et FEVG < 30 % post-IDM	?	IIa, B (attendre 40 jours)	I, A (attendre 40 jours)
	* patients non inductibles ou non testés : IIb, C		

D'après JF Leclercq, consensus cardio octobre 2009.

B-1.4.2- Cardiomyopathie dilatée non ischémique

Les indications européennes et américaines pour la prophylaxie primaire mettent en classe I toute cardiomyopathie dilatée symptomatique avec une fraction d'éjection inférieure stricte à 35 %, au contraire des recommandations françaises qui sont plus restrictives, en classe IIa ou IIb.

Situation clinique	France 2006	Europe 2008	Etats-Unis 2008
NYHA stade II ou III et FEVG < 30 %	IIa, B	I, B	I, B
NYHA stade II ou III et FEVG de 30 à 35 %	IIb, C	I, B	I, B

D'après JF Leclercq, consensus cardio octobre 2009.

B-1.4.3- Resynchronisation ventriculaire

Les recommandations américaines ne font pas de distinction entre le caractère ischémique ou non ischémique de la cardiopathie.

Les patients en insuffisance cardiaque en stade III ou en stade IV, mais ambulatoires, sous traitement médical optimal, en rythme sinusal, avec une fraction d'éjection de moins de 35 % et une durée du complexe QRS supérieure à 120 ms sont en classe I, niveau A.

Mais ces recommandations ne tranchent pas entre pacemaker triple chambre et défibrillateur triple chambre.

En regroupant ces différentes recommandations, on voit donc que les patients en stade IV ne sont pas reconnus comme une indication de défibrillateur, au contraire de ceux en stade III.

B-2- Facteurs prédictifs d'arythmie

Il existe de solides preuves cliniques que l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable est un moyen unique et efficace pour prévenir l'arrêt cardiaque et pour réduire la mortalité des patients à haut risque de mort subite.

La stratégie thérapeutique est maintenant bien validée, mais l'identification des patients tirant un réel bénéfice de l'implantation n'est pas encore évidente, et cependant nécessaire du fait des complications possibles et des coûts.

Cela requiert une estimation du risque de mort subite. Un moyen idéal de stratification de ce risque permettrait d'identifier les patients qui feront des tachyarythmies ventriculaires et d'exclure ceux qui en seront indemnes.

Plusieurs paramètres et méthodes d'évaluation ont été proposés ces dernières décennies. Leur but est de détecter la présence de facteurs arythmogènes initialisant ou entretenant les arythmies ventriculaires.

B-2.1- De la physiopathologie de la mort subite à la recherche de facteurs prédictifs

De nombreux facteurs sont connus comme « trigger » des tachyarythmies: altération de l'activité du système nerveux autonome, perturbations métaboliques, ischémie myocardique,

anomalies électrolytiques, variation brutale de la pression ou du volume ventriculaire, anomalies des canaux ioniques, médicaments proarythmogènes...

La mort de cellules myocardiques secondaire à une cause ischémique, toxique, infectieuse entraîne la formation de cicatrices et un remodelage électrique et anatomique des cavités.

Les altérations électro physiologiques induites par ces conditions initient ou entretiennent les arythmies ventriculaires, le plus souvent par des mécanismes de réentrée, bien qu'une automaticité anormale, une activité « trigger » ou la combinaison de ces mécanismes puissent être en cause.

Différentes méthodes ont ainsi été développées pour détecter la présence des facteurs connus pour servir de substrats ou « triggers » à ces troubles du rythme, ou des anomalies dans la conduction ou la repolarisation ventriculaire pouvant favoriser les réentrées.

Ces techniques spécifiques détectent donc les troubles de la conduction (durée du QRS, potentiels tardifs), les hétérogénéités dans la repolarisation ventriculaire (intervalle QT, dispersion du QT, alternance des ondes T), les déséquilibres du système autonome (variabilité de la fréquence cardiaque, sensibilité du baroréflexe, turbulence de la fréquence cardiaque, récupération de la fréquence cardiaque après un effort), l'importance des dégâts myocardiques et les cicatrices ischémiques (Fraction d'éjection du ventricule gauche, test de marche de six minutes), et les foyers ectopiques ventriculaires (holter ECG)³⁵.

B-2.2- Fraction d'éjection du ventricule gauche

Elle est le reflet de la fonction systolique ventriculaire gauche et est obtenue par imagerie, soit par échocardiographie, soit par ventriculographie lors de coronarographie, d'Imagerie par résonnance magnétique, de coroscanner ou de gamma angiographie.

La relation entre une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche et la mortalité due à la progression de l'insuffisance cardiaque et aux tachyarythmies ventriculaires chez les patients porteurs d'une coronaropathie est bien établie.

Les études datant des années 1980, avant l'arrivée de l'imagerie cardiaque, ont été les premières à observer une association entre une fonction systolique gauche altérée et le pronostic, la majorité situant le seuil à 40 % pour identifier les patients à haut risque.

La valeur pronostique de la diminution de la fonction ventriculaire gauche sur la mortalité et la mort subite persiste malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aigüe, incluant les thrombolytiques et les Béta-bloquants.

La fraction d'éjection du ventricule gauche apparaît être autant un marqueur de mortalité secondaire à une insuffisance progressive de la pompe cardiaque que celui de la mortalité par mort subite cardiaque.

De nombreux essais cliniques plus récents (MADIT, MUSTT, MADIT II, SCD-HeFT, DEFINITE) ont montré qu'une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (inférieure ou égale à 30-35%) est un facteur prédictif majeur de mortalité totale et de mort subite, mais cette donnée ne peut être prise isolément pour une évaluation correcte du risque rythmique, d'autres facteurs influençant le pronostic de ces patients.³⁶

Les recommandations actuelles sont en faveur d'une implantation chez les patients ayant une fonction systolique gauche altérée, mais ceci implique un nombre élevé de patients concernés pour finalement peu de vies sauvées. Une sélection plus précise apparaît donc nécessaire d'un point de vue économique, éthique et clinique³⁷.

Enfin, bien qu'une faible fraction d'éjection ventriculaire gauche identifie une population à plus haut risque, la majorité des morts subites cardiaques surviennent chez des patients ayant une fonction systolique conservée.

Une équipe a proposé un score simple de stratification du risque dans une population ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée d'origine ischémique afin de guider l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable en prévention primaire.

Ce score comprenait l'association de cinq facteurs de risque : classe NYHA (New York Heart Association) supérieure à II /IV, âge supérieur à 70 ans, taux d'urémie de plus de 26 mg/dl, durée des QRS supérieure à 0,12 secondes et la présence d'une fibrillation auriculaire.

Les résultats ont montré une efficacité du défibrillateur chez les patients à risque intermédiaire (présentant 1 facteur de risque ou plus) avec une réduction de mortalité globale de 49% ($p < 0,001$), et l'absence de réel bénéfice chez ceux sans facteur de risque ou au contraire ceux à très haut risque (définis par un taux d'urémie supérieur ou égal à 50 mg/dl et/ou une créatininémie supérieure ou 2,5 mg/dl)³⁸.

B-2.3 – Paramètres cliniques et biologiques

B-2.3.1- Classe fonctionnelle de la NYHA

B-2.3.1.1- Physiopathologie

Une dysfonction ventriculaire gauche est donc bien établie en tant que facteur de risque de mort subite.

Cependant le syndrome clinique d'insuffisance cardiaque congestive, lui-même, peut également contribuer à la genèse des arythmies chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire et, augmenter ainsi la mortalité chez ceux porteurs d'une cardiomyopathie dilatée ischémique ou non ischémique, indépendamment de la fonction systolique gauche.

L'insuffisance cardiaque est associée à de nombreux facteurs qui peuvent prédisposer à des arythmies ventriculaires, tels que l'augmentation des taux circulants des catécholamines, les déséquilibres électrolytiques provoqués par l'usage de diurétiques, l'existence d'une repolarisation prolongée, de post dépolarisation induites, et des retards de conduction dans le système de Purkinje.

Des manifestations de l'activation neuroendocrinienne, telles que l'hyponatrémie, les élévations des taux sanguins de la noradrénaline, de la rénine ou du peptide natriurétique, ont été jugées être des facteurs prédictifs de mortalité.

De même, certains traitements de l'insuffisance cardiaque congestive ont montré leur utilité pour réduire à la fois la progression de l'insuffisance cardiaque et la mort subite cardiaque.

B-2.3.1.2- *Essais cliniques*

Les essais avec Défibrillateur Automatique Implantable ont retrouvé que les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont associés à des thérapies délivrées par le défibrillateur³⁵.

Une étude récente, TOVA (Triggers Of Ventricular Arrhythmias), a identifié la classe fonctionnelle NYHA III comme le plus fort facteur prédictif indépendant des thérapies appropriées du défibrillateur.

L'étude SCD-HeFT a montré un bénéfice sur la mortalité grâce aux thérapies délivrées par les Défibrillateurs Automatiques Implantables dans la prévention primaire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive et une cardiomyopathie dilatée ischémique ou non ischémique.

Les résultats indiquent par ailleurs que le sous groupe de patients en classe III de la NYHA retire un moindre avantage de l'implantation d'un défibrillateur que ceux ayant une insuffisance cardiaque moins avancée.

De même, DEFINITE, qui ne comportait que des patients ayant une cardiomyopathie non ischémique, a trouvé un plus grand bénéfice du traitement associé à l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable chez les patients avec une insuffisance cardiaque de classe III que chez les patients en classe II.

Un travail issu de la population de MADIT II évaluait l'association entre la classe fonctionnelle NYHA, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le taux d'urémie, et l'effet du défibrillateur sur la réduction de la mortalité ainsi que l'association de ces paramètres avec les thérapies des arythmies ventriculaires par le défibrillateur.

Les patients étant à un niveau élevé de la classe NYHA et ayant une élévation importante du taux d'urémie, avaient une mortalité plus élevée (34%) et un risque d'évènements rythmiques plus marqué (33 à 35%) par rapport à ceux dont les paramètres étaient plus bas (16 à 20%).

La sévérité de l'altération de la fonction systolique gauche (soit de 20 à 25%, soit de 26 à 30%) n'avait quant à elle pas d'influence.

Il n'existait pas d'interactions significatives entre la mortalité, les thérapies du défibrillateur et les paramètres testés.

Les auteurs concluaient que les patients en état d'insuffisance cardiaque avancée étaient à plus haut risque de décès et d'évènements rythmiques que ceux ayant une atteinte moins sévère.

Cependant on ne notait pas de différence significative en terme de bénéfice concernant les thérapies délivrées par les Défibrillateurs Automatiques Implantables parmi ces sous groupes de patients³⁹.

B-2.3.1.3- *Limites*

La première limitation de l'utilisation de la gravité de la défaillance cardiaque comme moyen de stratification du risque de mort subite cardiaque chez des patients ayant une dysfonction systolique est marquée par le fait que lorsque la mortalité liée à la sévérité de l'insuffisance cardiaque augmente, la proportion des décès dus à une mort subite cardiaque diminue. Les décès étant en effet plus fréquemment dus à la défaillance progressive de la pompe cardiaque.

L'essai MERIT-HF (MEtoprolol Randomized Intervention trial in Chronic Heart Failure) a montré que le taux global de mortalité des patients présentant des symptômes de classe NYHA II a été de 5% et que 85% de ces décès ont été soudains.

En revanche, le taux global de mortalité des patients présentant des symptômes de classe IV était de 21%, avec seulement 33% de morts subites cardiaques.

Par conséquent, même si le traitement associé au Défibrillateur Automatique Implantable a éliminé les morts subites cardiaques chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée, on ne sait pas ce que serait l'impact global net sur la mortalité.

La deuxième limitation est représentée par sa subjectivité.

Une étude a montré que les estimations NYHA faites par deux médecins avaient une reproductibilité de seulement 56%, et que seulement 51% des estimations sont en accord avec les performances réalisées sur tapis roulant.

Une troisième limitation importante est que les patients changent souvent de classe fonctionnelle avec le temps.

B-2.3.1.4- capacité fonctionnelle

Certaines équipes se sont donc intéressées plutôt à la capacité fonctionnelle qu'à la classe NYHA.

Des mesures objectives de cette capacité, comme la consommation maximale d'oxygène à l'exercice et le test de marche de six minutes, se sont révélées fiables et reproductibles.

La mesure de la consommation maximale d'oxygène à l'effort semble être supérieure aux variables cliniques, hémodynamiques, et au temps d'exercice, dans la prédiction de la mortalité chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère.

Même si des mesures lors d'un exercice sont plus objectives que la classe NYHA, ces tests ne semblent pas être plus précis que la classification fonctionnelle pour déterminer le mode de survenue de décès.

Bien que l'insuffisance cardiaque congestive puisse prédisposer à des arythmies ventriculaires et à la mort subite cardiaque chez des patients présentant une dysfonction systolique, sa valeur comme outil de stratification du risque n'est pas établie.

En outre, bien que la mortalité globale croisse parallèlement à l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance cardiaque, la proportion des décès dus à un arrêt cardiaque brutal secondaire à une tachyarythmie ventriculaire traitable diminue³⁵.

B-2.3.2- Brain Natriuretic Peptide (BNP)

B-2.3.2.1- Physiopathologie

Le BNP est secrété par les myocytes en réponse à une augmentation de l'étirement des fibres myocardiques.

Cet étirement peut être lié à une augmentation de la pression télé diastolique ventriculaire gauche comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque, mais d'autres mécanismes peuvent intervenir comme les anomalies de la cinétique segmentaire.

En effet, en cas d'ischémie ou de nécrose focale, il existe un cisaillement intense entre la zone hypo- ou akinétique et les zones fonctionnelles péri ischémiques ou péri nécrotiques.

Dans cette zone, l'étirement des fibres est maximal et cela provoque la sécrétion de peptides natriurétiques

.

7.3.2.2- Essais cliniques

Il est reconnu que ce marqueur biologique a un rôle prédictif pour la mortalité générale dans les maladies cardiaques, mais celui-ci reste moins clair concernant la mort subite.

Une étude portant sur l'association possible entre le niveau du BNP et la survenue d'arythmies ventriculaires chez des patients ayant une fonction systolique gauche altérée et porteurs d'un Défibrillateur Automatique Implantable, suggère qu'un taux anormalement

élevé du BNP prédit non seulement les morts subites, mais aussi les décès par arythmie dans cette population ; ainsi un taux bas du BNP pourrait servir à identifier les patients à moindre risque.⁴⁰

Une méta-analyse regroupant les études évaluant la précision du BNP pour prédire les morts subites et les arythmies ventriculaires, a retrouvé que les mesures du taux de BNP jouent un rôle significatif dans la prédiction ces évènements.

Cependant le bénéfice de doser le BNP en plus des autres tests de stratification du risque rythmique n'est pas évident, et ce paramètre nécessite d'être évalué de manière prospective en complément des autres moyens de stratification déjà utilisés⁴¹.

B-2.4- Etudes du système nerveux autonome

B-2.4.1- Variabilité sinusale

B-2.4.1.1- Définition et moyens d'évaluation

La variabilité sinusale se calcule par la mesure de l'écart type entre deux battements du cœur normaux sur une période de temps chez des patients en rythme sinusal.

Elle englobe entre autres plusieurs variables dont le SDNN (Standard Deviation from Normal to Normal ou écart type entre deux battements normaux), la Puissance Totale et le rapport

entre Basses (0,04 à 0,15 Hz) et Hautes (de 0,15 à 0,45 Hz) Fréquences.

Une analyse de cette variabilité est un moyen d'évaluer l'action du système nerveux autonome sur le nœud sinusal et ainsi d'en déduire l'activité autonome sur le reste du cœur, notamment les ventricules³⁵.

Bien que les contributions des tonus sympathique et parasympathique puissent être difficiles à analyser dans des circonstances particulières, des études utilisant des bloqueurs du système autonome ont démontré que cette variabilité est presque entièrement attribuable à une action autonome sur le nœud sinusal.

Cette variabilité fournit alors un reflet des effets autonomes dans le ventricule qui sont supposés avoir un rôle important dans la pathogenèse des tachycardies et fibrillations ventriculaires.

Les arythmies cardiaques sont en effet souvent initiées par ou surviennent chez les patients ayant un tonus sympathique accru et celui parasympathique diminué.

Ainsi, il a été proposé que l'analyse de la variabilité sinusale, en particulier les effets parasympathiques sur le nœud sinusal, puisse potentiellement prédire la mortalité.

Les mesures ont été rendues possibles par l'informatisation des données recueillies par enregistrement Holter après infarctus du myocarde sur une période de 24 heures et leur analyse. Des études ultérieures ont montré que des enregistrements sur des périodes de cinq minutes pouvaient permettre l'acquisition de données fiables et exploitables.

Le calcul de la fréquence cardiaque et de l'intervalle moyen entre deux battements sont ainsi réalisés. L'analyse spectrale de cette fréquence cardiaque identifie les oscillations périodiques par niveaux de haute et basse fréquences.

L'arythmie sinusale respiratoire liée aux fluctuations du tonus parasympathique est un déterminant majeur de la composante haute fréquence, tandis que l'activité nerveuse sympathique contribue quant à elle de manière importante à la variabilité sinusale à basse fréquence.

Ce paramètre a montré un rôle prédictif de mortalité toute cause et de mort subite cardiaque dans différents essais s'intéressant à des populations en post infarctus⁴²⁻⁴⁴. Sur un suivi de quatre ans, près d'un tiers des patients aux antécédents de nécrose myocardique et dont cette variabilité est moindre, décèdent, contre seulement 12% en cas de variabilité normale⁴⁵.

La mesure de cette variabilité apparaît être un meilleur facteur prédictif d'évènements rythmiques malins quand elle est réalisée à distance de la nécrose myocardique dans une population dont la fonction systolique gauche est altérée (étude CARISMA, Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction, mesure à 6 semaines, $p = 0,007$)⁴⁶.

B-2.4.1.2- Variabilité sinusale sur une courte période

Bien que la variabilité à court terme ait une reproductibilité modérée chez les sujets normaux, elle l'est encore moins chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

En outre, il existe une variation interindividuelle dans la relation entre la variabilité sinusale sur une courte période et l'effet parasympathique.

Ainsi, l'identification de limites claires pour la différenciation des résultats normaux et anormaux chez un individu peut être difficile.

Dans une cohorte de 900 sujets adultes, les personnes dans le tertile inférieur de variabilité sinusale évalué à partir d'enregistrements électrocardiographiques sur deux minutes avaient un risque accru de décès cardiovasculaire.

Une petite étude de patients évalués précocement après un infarctus n'a pas trouvé de relation entre la variabilité sinusale sur une courte période et la survenue d'événements rythmiques, peut-être en raison de la taille de la population.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique, La Rovere et ses collègues ont analysé les enregistrements de huit minutes au repos, avec respiration spontanée ou respiration contrôlée. Une altération de la variabilité sinusale évaluée par différentes variables semble être un facteur prédictif de mortalité rythmique³⁵.

Peu de données permettent de faire le lien entre la variabilité sinusale sur une courte période et la mort subite et, à l'heure actuelle, son utilisation pour la stratification du risque de mort subite cardiaque n'est pas recommandée.

B-2.4.1.3- Variabilité sinusale sur une longue période

Différentes techniques ont été utilisées pour examiner la variabilité sinusale à partir d'enregistrements holter ECG sur de plus longues périodes, et évaluer sa capacité à fournir des informations pronostiques chez les patients présentant une maladie cardiaque sous-jacente. Celles-ci ont été résumées dans un rapport publié en 1996 par l'European Society of Cardiology et la North American Society for Pacing and Electrophysiology.

La capacité de la variabilité sinusale pour prédire la mortalité rythmique, cardiaque ou totale a été étudiée dans une variété de populations différentes.

En 1987, Kleiger et ses collègues ont signalé un risque relatif de 5 pour la mortalité toutes causes chez les patients ayant des mesures basses de variabilité sinusale. Depuis lors, un certain nombre d'études ont rapporté une augmentation de la mortalité chez les patients ayant de faibles mesures pour la variabilité sinusale.

Dans la plupart des études, les patients souffrant d'angor ou d'insuffisance cardiaque et ceux qui avaient subi un infarctus du myocarde ont une mortalité plus élevée si la variabilité sinusale est faible. En général, le risque relatif est de l'ordre de 2 à 3, mais des chiffres inférieurs ont été obtenus dans les études où la population était plus importante, telle que l'étude de Framingham.

Dans l'ensemble, la variabilité sinusale était un meilleur facteur prédictif de la mortalité totale que de la mortalité par mort subite cardiaque.

Dans la plupart des études de population utilisant une analyse multi variée, la variabilité sinusale fournit des informations pronostiques indépendantes et significatives.

L'étude ATRAMI (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) a montré qu'après un infarctus du myocarde, les patients avec une faible variabilité sinusale avaient un risque relatif de mortalité de 3,2, en tenant compte par ailleurs des fractions d'éjection ventriculaire gauche et de l'hyperexcitabilité ventriculaire.

Dans DINAMIT, 15 675 patients en post infarctus du myocarde, qui avaient une fonction systolique gauche diminuée et une faible variabilité sinusale ont été randomisés pour recevoir ou non un Défibrillateur Automatique Implantable.

Il n'y avait aucune différence significative de survie entre les groupes. Le défibrillateur a réduit la mortalité rythmique, mais la mortalité non rythmique a augmenté chez les patients appareillés.

On pense qu'une faible variabilité sinusale dans cette population de patients est un indicateur de maladie hémodynamiquement plus avancée, et les patients dans le groupe implanté qui ont reçu des chocs appropriés sont finalement décédés d'insuffisance cardiaque congestive.

Un autre essai a utilisé l'analyse de la variabilité sinusale pour diviser les patients en groupes de bas et haut risque. Camm et ses collègues ont étudié 3717 patients en post infarctus du myocarde avec une dysfonction ventriculaire gauche et les ont répartis en groupes à bas et haut risque sur la base de la variabilité sinusale.

Bien que l'essai ait été conçu pour examiner les effets d'un médicament anti-arythmique (Azimilide) sur la survie, les données sur l'importance pronostique de la variabilité sinusale ont également été rapportées.

En analyse multi variée, une faible variabilité sinusale augmente le risque de mortalité toutes causes confondues avec un risque relatif de 1,46 (95% IC: 1,1 à 1,94), cependant, une faible variabilité sinusale ne permet pas de prédire la mortalité rythmique.

Dans l'étude Marburg Cardiomyopathy, chez les 263 patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique et qui étaient en rythme sinusal, une faible variabilité sinusale n'était pas un facteur prédictif multi varié de survie sans transplantation ou d'événements rythmiques.

De nombreuses données montrent donc qu'une baisse de la variabilité sinusale est un facteur prédictif de la mortalité globale³⁵.

Malgré le lien physiopathologique théorique entre une variabilité de la fréquence cardiaque anormale, le système nerveux autonome, et la genèse d'arythmies, les données actuelles montrent que la variabilité sinusale pourrait être un meilleur marqueur de la mortalité non rythmique.

Des études complémentaires sont nécessaires pour établir si cette variabilité a un rôle dans la stratification du risque de la mort subite cardiaque⁴⁷.

B-2.4.2- Réponse de la fréquence cardiaque à l'effort

Immédiatement après un effort, la fréquence cardiaque diminue normalement de manière biphasique, avec une baisse initiale rapide survenant pendant les trente premières secondes jusqu'à une minute de récupération.

Imai et ses collègues ont démontré que cette descente abrupte initiale est marquée chez les athlètes et atténuée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et qu'elle ne peut être éliminée par l'administration d'Atropine.

Ainsi, la réactivation parasympathique joue probablement un rôle majeur dans la régulation de la récupération du rythme cardiaque. Parce qu'une baisse du tonus parasympathique est corrélée à un risque accru de décès, il a émis l'hypothèse qu'une récupération atténuée de la fréquence cardiaque pourrait de même être un facteur prédictif de mortalité.

Dans une étude de cohorte de 2428 patients qui ont bénéficié d'une imagerie de perfusion myocardique à l'effort et qui étaient candidats pour la première fois à une coronarographie, une récupération du rythme cardiaque à une minute de moins de 12 battements par minute a été associée à un risque sensiblement accru de mort de toutes causes (valeur prédictive positive de 19%, valeur prédictive négative de 95%, risque relatif à 2, Intervalle de confiance de 1,5 à 2,7).

Des enquêtes ultérieures ont confirmé le lien entre l'altération de la récupération du rythme cardiaque et la mortalité toutes causes dans une variété de groupes de patients.

Plus précisément, la récupération du rythme cardiaque a montré être un facteur prédictif de mortalité même après prise en compte du score Duke sur tapis roulant, de la fonction ventriculaire gauche systolique, du type de protocole de récupération utilisé, et de la gravité de la coronarographie.

Parmi les patients présentant une preuve d'ischémie par imagerie, une faible récupération de la fréquence cardiaque permet de repérer les patients chez qui les avantages de la revascularisation sur la survie seront atténués.

Les enquêteurs de l'étude de la Préfecture de Paris ont observé un lien spécifique entre la récupération du rythme cardiaque et la mort subite cardiaque ; à noter cependant que les sujets étaient tous indemnes de maladie cardio-vasculaires au moment du test d'effort.

En dépit de données solides qui lient la récupération du rythme cardiaque à la mortalité, son utilisation en routine pour la stratification du risque a été mise en question.

Le protocole de récupération idéal et la valeur anormale du seuil ne sont pas clairs et varient selon les équipes.

En outre, la reproductibilité d'un résultat anormal peut ne pas être suffisante pour appliquer ce test dans la stratification du risque au niveau individuel et non au niveau de la population.

Enfin il n'existe pas de données de fond chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée³⁵.

Un phénomène lié à la récupération du rythme cardiaque est l'ectopie ventriculaire au cours de récupération. Il a également été émis l'hypothèse qu'elle puisse être un reflet de l'activité parasympathique.

L'existence d'une ectopie ventriculaire fréquente ou grave pendant les cinq premières minutes de récupération après un effort a été associée à un risque de décès chez les patients avec et sans insuffisance cardiaque et / ou coronaropathie.

Bien que la récupération de la fréquence cardiaque après un effort et l'existence d'une ectopie ventriculaire au cours de la récupération soient des marqueurs nouveaux et intéressants de mortalité, leur valeur comme outils de stratification du risque de mort subite cardiaque n'est pas établie⁴⁸.

B-2.4.3- Sensibilité du baroréflexe

La sensibilité du baroréflexe se réfère à l'adaptation des périodes cardiaques (intervalles RR) aux changements de la pression artérielle. Le mécanisme du baroréflexe a été établi comme élément central de la régulation du système cardio-vasculaire, en particulier dans le contrôle des effets parasympathique et sympathique sur le cœur et les vaisseaux périphériques.

Il existe différentes méthodes d'évaluation de la sensibilité du baroréflexe.

La plus applicable à l'utilisation clinique en routine est celle où la sensibilité est évaluée pendant une brève période de variations contrôlées de la pression artérielle causées par l'injection de phényléphrine (alpha-agoniste provoquant l'activation réflexe parasympathique)³⁵.

Les enregistrements simultanés des intervalles RR sur des électrocardiogrammes et des valeurs de la pression artérielle systolique sont récupérés. La sensibilité est exprimée comme la pente de la ligne de régression entre les intervalles RR et les valeurs de la tension artérielle. Chez les individus sains, l'administration de 25 à 100 µg de phényléphrine induit une augmentation de plus de 20 mm Hg de la pression artérielle systolique, et les intervalles RR sont prolongés de plus de 10 ms pour chaque augmentation de la pression de 1 mm Hg. Dans des conditions expérimentales optimales, cette évaluation n'est que modérément reproductible, avec un coefficient de variation de 38% sur des essais répétés.

Un important travail expérimental a montré de manière convaincante un lien étroit entre l'existence d'une sensibilité réduite du baroréflexe et un risque accru de tachyarythmies ventriculaires malignes.

La Rovere et ses collègues ont déterminé de manière prospective la sensibilité du baroréflexe chez 78 patients en post infarctus du myocarde, suivis pendant deux ans, durant lesquels sept décès cardio-vasculaire sont survenus dont quatre morts subites.

La sensibilité était significativement plus faible chez les sept patients décédés que chez les survivants.

L'étude multicentrique, prospective ATRAMI visait, elle aussi, à évaluer l'exactitude de la sensibilité du baroréflexe et de la variabilité sinusale dans la prédiction de la mortalité cardiaque.

Chez 1284 personnes en post infarctus du myocarde, ces deux paramètres ont été évalués au moment de la sortie de l'hôpital. Pendant 21 mois de suivi, il ya eu 44 décès cardiaques et 5 arrêts cardiaques récupérés. Une altération de la variabilité sinusale (écart- type par rapport à la normale de moins de 70 ms) ou de la sensibilité du baroréflexe (inférieure à 3 ms/mmHg) impliquait un risque multi varié significatif de mortalité cardiaque (risque relatif de 3,2 [IC 95% :1,4 à 7,4] et 2,8 [1,2 à 6,2], respectivement).

Ce risque était encore plus fort lorsque les deux paramètres étaient altérés.

L'association d'une faible sensibilité du baroréflexe ou d'un faible SDNN avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (inférieure à 35%) prédit une mortalité plus élevée (18% versus 4,6%, $p=0,01$), qu'elle soit d'origine cardiaque ou rythmique, avec un risque relatif de 8,7 (4,3 à 17,6) ou 6,7 (3,1 à 14,6), respectivement, comparativement aux patients ayant une fonction systolique gauche moins altérée et une meilleure sensibilité de baroréflexe ou variabilité sinusale⁴⁹⁻⁵⁰.

La principale conclusion de cet essai était que l'analyse des réflexes parasympathiques précocement après infarctus aigu du myocarde donne une valeur pronostique indépendante de la fraction d'éjection du ventricule gauche ou des autres facteurs de risque non invasifs.

L'analyse de la sensibilité du baroréflexe ajoute à la valeur pronostique de la variabilité sinusale, ce qui signifie que les mesures du système nerveux autonome ne sont pas redondantes mais plutôt complémentaires.

Des analyses ultérieures ont montré que l'étude de la sensibilité du baroréflexe chez des patients dont la fonction systolique gauche est altérée contribue d'une manière nouvelle à la stratification du risque.

Plus précisément, au sein du groupe des patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35%, ceux dont la sensibilité était conservée avaient une survie à deux ans significativement meilleure que ceux ayant une faible sensibilité.

Ceci fut encore plus évident pour les événements rythmiques sévères (3% contre 16%).

Ces dernières analyses doivent cependant être répétées dans les populations plus importantes.

Dans l'étude Marburg Cardiomyopathy, chez les 263 patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique qui étaient en rythme sinusal, la sensibilité du baroréflexe n'était pas un facteur prédictif multi varié des événements rythmiques mais montrait une tendance à la prédiction de la survie sans transplantation (risque relatif 1,42 [IC 95% :0,95 à 2,13])³⁵.

Un certain nombre de données suggèrent que la sensibilité du baroréflexe pourrait être utile dans la stratification du risque de mort subite cardiaque chez les patients atteints de maladie coronarienne, des études complémentaires restent cependant nécessaires pour en établir son utilité clinique.

B-2.4.4- Turbulence du rythme cardiaque

Cela correspond aux fluctuations à court terme de la durée du cycle sinusal qui suit une extrasystole ventriculaire.

Bien que le mécanisme de cette turbulence ne soit pas connu avec certitude, une hypothèse a été émise que cela est en rapport avec une réactivité vagale, d'une manière similaire à la sensibilité baroréflexe.

Après une extrasystole et sa pause compensatoire, il existe une augmentation typique de la tension artérielle due au remplissage prolongé dans le cycle lors de cette pause compensatoire.

Une activation réflexe parasympathique s'ensuit ralentissant la fréquence cardiaque.

Cette réaction parasympathique peut être définie par le temps nécessaire à la restitution de la fréquence cardiaque normale et la pente (pente de la turbulence) de ce retour.

Une turbulence du rythme cardiaque exige une réponse à un certain nombre de battements prématurés (15 à 20) pour être enregistrée.

Comme avec d'autres techniques qui visent à mesurer les effets du système nerveux autonome sur le nœud sinusal, une pente plus élevée, indiquant une réactivité parasympathique plus importante, doit correspondre à un meilleur pronostic.

Cette turbulence a été examinée principalement chez les patients en post infarctus du myocarde. Dans une sous-étude ATRAMI, le risque relatif conféré par une faible turbulence de la fréquence cardiaque était de presque 4.

Un plus petit nombre d'études portant sur des patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive chronique, de cardiomyopathie hypertrophique ou subissant une revascularisation, ont également suggéré une valeur prédictive de la turbulence de la fréquence cardiaque.

Dans l'étude Marburg Cardiomyopathy comportant 242 patients atteints de cardiomyopathies dilatées non ischémiques, l'apparition de turbulences de la fréquence cardiaque était un facteur prédictif de survie sans greffe (risque relatif de 2,95, intervalle de confiance 95% : 1,11 à 7,48), mais pas d'évènements rythmiques.

Cette turbulence est potentiellement intéressante comme outil de stratification du risque, car elle peut être réalisée avec un nombre relativement faible d'extrasystoles sur un holter ECG de 24 heures et ne nécessite pas la surveillance de la pression artérielle comme cela est nécessaire pour l'étude de la sensibilité du baroréflexe³⁵.

Des données supplémentaires concernant sa reproductibilité sont nécessaires.

Bien que certaines études indiquent qu'elle possède une valeur prédictive significative après une nécrose myocardique, seules quelques études ont été achevées. Le suivi de certaines études n'a pas été suffisamment long, et les essais d'intervention basée sur la turbulence de la fréquence cardiaque n'ont pas été réalisés.

Les données émergentes montrent donc qu'une turbulence anormale de la fréquence cardiaque est associée à une mortalité accrue. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir s'il existe une utilité clinique de ce paramètre dans la stratification du risque.

B-2.5- Etudes de la dispersion ventriculaire

B-2.5.1- Largeur du complexe QRS

Il s'agit d'un reflet de la durée de l'activation ventriculaire mesurée sur un électrocardiogramme douze dérivations et donc du délai de conduction intra ou inter ventriculaire.

Il est reproductible avec un coefficient de variation de moins de 5 %.

Un élargissement du complexe QRS est plus fréquent chez les patients ayant une cardiopathie avancée avec des taux de prévalence variant entre 20 et 50 % chez les insuffisants cardiaques chroniques.

Plusieurs études observationnelles suggèrent qu'un complexe QRS large est un marqueur significatif de pronostic péjoratif chez les patients dont la fonction systolique gauche est altérée, notamment chez les coronariens.

Une prolongation du complexe QRS pourrait être simplement un marqueur des cardiomyopathies les plus sévères, mais pourrait aussi contribuer directement à augmenter la mortalité, car l'existence d'un asynchronisme dans l'activation ventriculaire pourrait provoquer une altération du fonctionnement cardiaque.

Le registre Coronary Artery Surgery Study montre que les patients ayant un bloc de branche ont une coronaropathie plus sévère, une fraction d'éjection en moyenne plus basse, et une mortalité à deux ans plus élevée par rapport aux patients dont le complexe QRS a une durée normale.

De plus la présence d'un bloc de branche gauche est un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire due aux morts subites⁵¹⁻⁵².

Des sous analyses de MADIT II où les groupes comparés étaient formés selon la durée du complexe QRS ou l'existence ou non d'un bloc de branche gauche, n'ont pas mis en évidence de différence significative dans l'effet des thérapies effectuées par les Défibrillateurs Automatiques Implantables sur la mortalité totale et celle liée aux morts subites cardiaques.

Dans une autre analyse indépendante de l'étude MADIT II, le risque de décès est apparu au contraire plus important chez les sujets avec des complexes QRS élargis, égaux ou supérieurs à 120 ms⁵³.

De même une sous étude de MUSTT (Multicenter UnSustained Tachycardia Trial) conclut que les patients ayant un délai de conduction intra ventriculaire plus important ou un bloc de branche gauche ont une augmentation de 50 % de leur risque d'arrêt cardiaque et de mortalité totale, indépendamment de leur fraction d'éjection ventriculaire gauche et des résultats des explorations électro physiologiques.

Les données issues de SCD-HeFT montrent que l'importance du bénéfice du Défibrillateur Automatique Implantable dépend de la définition du seuil pris pour la durée du complexe QRS à partir de laquelle on sépare les groupes comparés.

En effet lorsque l'on prend les patients ayant une durée du complexe QRS supérieure ou égale à 120 ms, le risque relatif est de 0,67 (intervalle de confiance 95% de 0,49 à 0,93) par rapport à une valeur de 0,84 (intervalle de confiance 95% de 0,62 à 1,14) pour ceux dont la durée du complexe QRS est inférieure à 120 ms.

En revanche, lorsque le seuil de durée du complexe QRS est supérieur strict à 120 ms, le risque relatif est de 0,80 (Intervalle de confiance 95% de 0,57 à 1,13) par rapport à un risque relatif de 0,74 (Intervalle de confiance 95% de 0,46 à 0,99) pour ceux qui ont une durée du complexe QRS inférieure ou égale à 120 ms.

Par conséquent, chez les patients appareillés d'un Défibrillateur Automatique Implantable, la durée du complexe QRS ne s'est pas révélée être un facteur prédictif d'arythmies ventriculaires requérant une thérapie par leur défibrillateur.

Ces résultats variables reflètent les différences significatives dans la conception et les critères d'inclusion entre les études. En outre, du fait des limites inhérentes aux analyses en sous-groupe, toute conclusion doit être interprétée avec prudence³⁵.

La majorité des études de cohorte effectuées sur des patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique n'ont pas démontré une association significative entre les troubles de la conduction intra ventriculaire et la mort subite cardiaque.

Les essais avec Défibrillateur Automatique Implantable qui incluaient des patients porteurs d'une cardiomyopathie non ischémique ont également évalué la valeur pronostique indépendante de la largeur du complexe QRS.

DEFINITE n'a pas montré de relation entre la durée du complexe QRS et la mortalité toutes causes. SCD-HeFT a rapporté que les thérapies des Défibrillateurs Automatiques Implantables entraînent une réduction plus importante de la mortalité chez les patients ayant un complexe QRS supérieur ou égal à 120 ms, mais des informations spécifiques sur l'association entre la durée du complexe QRS et la réduction de la mortalité chez les patients atteints de cardiomyopathie non ischémique n'ont pas été apportées³⁵.

Quelques données isolées semblent donc montrer qu'une augmentation de la durée des complexes QRS identifie des patients à plus haut risque de mort subite cardiaque, mais ces données sont variables d'une étude à l'autre.

En l'absence d'essais prospectifs spécifiques, l'utilisation de la durée des complexes QRS comme facteur prédictif d'arythmie ventriculaire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive n'est pas recommandé.

B-2.5.2- Intervalle QT

L'intervalle QT est un reflet de la somme des durées des potentiels d'action ventriculaires.

Il se raccourcit lors des tachycardies et nécessite donc une correction (QTc) par la formule Bazett malgré les limites connues de celle-ci.

L'intervalle QT mesuré est influencé tant par les moyens utilisés pour l'analyse des électrocardiogrammes que par l'existence d'un allongement du complexe QRS, ce qui rend la significativité d'une éventuelle prolongation de cet intervalle problématique dans de nombreuses études.

Les mesures de l'intervalle QT se sont révélées être très reproductibles, mais la nécessité d'une correction limite la comparabilité de ces données dans les populations.

L'allongement du QT a été associé à la mortalité dans certaines études observationnelles chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche.

Bien qu'une relation entre l'intervalle QT et un risque cardiovasculaire global est démontrable dans de grandes populations, les études évaluant l'intervalle QT comme facteur prédictif de mort subite cardiaque chez les individus n'ayant pas de syndrome du QT long ont retrouvé des résultats mitigés mais généralement semblant conforter l'idée d'un rapport entre un intervalle QT prolongé et une augmentation du risque.

Les variabilités inter et intra observateurs réduisent la reproductibilité des mesures de cet intervalle, ainsi que de la dispersion du QT³⁵.

B-2.5.3- Dispersion de l'espace QT

Elle se définit par la variabilité de l'intervalle QT d'une dérivation à l'autre sur un électrocardiogramme 12 dérivation, et est obtenue en calculant la différence entre la durée la plus longue et celle la plus courte du QT (normale d'environ 20 ms).

Une dispersion anormale témoigne de la présence de fibrose myocardique et est un reflet de l'inhomogénéité de la phase de repolarisation au sein du myocarde ventriculaire.

Même si une valeur anormale semble associée à un risque multiplié par deux de mort subite chez les sujets âgés, sa détermination ne permet pas de prédire correctement le risque rythmique ⁵⁴.

Elle peut donner des informations sur la probabilité de survie à long terme, mais sa faible sensibilité limite son utilité dans la stratification du risque lorsqu'elle est prise isolément ⁵⁵.

Les données actuelles ne permettent donc pas l'utilisation des anomalies de la repolarisation dans la stratification du risque de mort subite cardiaque chez des patients non atteints du syndrome du QT long. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir leur éventuelle utilité clinique.

B-2.5.4- Alternance de l'onde T

En 1994, Rosenbaum et ses collègues ont été les premiers à relier l'alternance de l'onde T à des résultats « haut risque » lors des tests électro physiologiques et à un risque accru d'événements rythmiques graves.

Cette alternance se définit par une variabilité de l'aspect électrique de l'électrocardiogramme entre deux cycles cardiaques. Elle est un reflet de l'alternance de la repolarisation

ventriculaire au niveau de la cellule et un moyen potentiel de mesure de la vulnérabilité rythmique traduisant au niveau tissulaire l'existence de circuits de réentrée.

Elle survient le plus souvent lorsque la fréquence cardiaque dépasse la capacité des cellules cardiaques à suivre le cycle intracellulaire calcique.

Par conséquent, cette alternance est un phénomène fréquence-dépendant et tend à se produire à des fréquences cardiaques relativement faibles chez les patients susceptibles aux arythmies ventriculaires malignes.

Fait intéressant, en amplifiant les hétérogénéités électriques entre les cellules cardiaques voisines, cette alternance a été directement liée à un mécanisme pro arythmogène.

La détection de cette alternance nécessite un effort progressif par paliers pour augmenter la fréquence cardiaque, ainsi que des électrodes spéciales pour enregistrer l'alternance de l'onde T à des niveaux micro voltés avec une grande précision.

On utilise soit la stimulation atriale lors d'une exploration électro physiologique, soit une épreuve d'effort. Cette dernière présente comme avantages d'être peu onéreuse et de pouvoir être répétée si un patient ayant un test initialement négatif développe un risque rythmique lors de la progression de sa maladie sous jacente.

En raison de la nécessité d'atteindre une fréquence cardiaque cible à intervalles réguliers RR, un pourcentage important de tests restent indéterminés en raison soit de la non atteinte de cette fréquence cardiaque cible, soit de la survenue d'une fibrillation auriculaire ou d'une extrasystolie fréquente.

L'alternance est modérément reproductible, avec une concordance de tests répétés de 65% à 75%, et de 80% à 90% lorsque seuls les patients dont les résultats déterminés sont considérés.

Plusieurs études observationnelles de cohorte ont été publiées suggérant que l'alternance micro voltée de l'onde T peut servir au moins aussi bien que les tests électro physiologiques dans la prédiction de la mort subite cardiaque ou des événements arythmiques sévères.

De récentes études de cohorte ayant impliqué au moins 100 patients ont révélé que l'alternance de l'onde T est associée à un risque sensiblement accru et prédit des événements aussi bien voire mieux que d'autres marqueurs, dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche, les tests électro physiologiques, les potentiels tardifs, la sensibilité du baroréflexe, et la variabilité sinusale³⁵.

De plus, cette alternance est un facteur de risque prédictif chez les patients atteints de coronaropathie et chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée. Dans toutes ces études, les patients ne manifestant pas cette alternance étaient à faible risque de mort subite cardiaque.

Deux importantes considérations méthodologiques sont le type de stress utilisé pour induire l'alternance de l'onde T et le seuil pour déterminer un test anormal.

Bien que l'alternance induite par stimulation ait été liée à un risque d'arythmie ventriculaire, une étude comparative sujet par sujet a révélé que l'alternance induite par un effort se révélait être un meilleur facteur prédictif.

La définition typique d'un test anormal est la survenue d'une alternance supérieure à 1,9 microvolt commençant à une fréquence cardiaque inférieure à 110 battements par minute.

Tanno et ses collègues, dans une étude sur l'alternance induite par stimulation, ont trouvé que l'augmentation du seuil de fréquence cardiaque peut augmenter la valeur prédictive négative de 100%, mais au prix d'une faible valeur prédictive positive.

Il est à noter cependant qu'un pourcentage significatif des tests reste indéterminé; de nombreuses études ont classé ces patients comme non négatifs et ont retrouvé un pronostic similaire à celui des patients ayant un résultat positif. Ceci peut être en rapport avec les facteurs sous-jacents responsables des tests indéterminés, à savoir, l'incapacité d'atteindre la fréquence cardiaque nécessaire.

Malgré la consistance des rapports liant l'alternance de l'onde T au risque d'arythmie ventriculaire, les études publiées sont limitées par les échantillons de patients parfois trop

sélectionnés, le nombre relativement faible d'objectifs, l'utilisation d'objectifs composites, et l'absence de randomisation.

Plusieurs travaux ont trouvé une bonne concordance entre les méthodes invasives et non invasives.⁵⁶⁻⁵⁷

Une récente étude de cohorte de 177 patients atteints de maladie coronarienne et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure ou égale à 30%, suggère que l'alternance peut être meilleure que la durée du QRS pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un Défibrillateur Automatique Implantable.

Les risques relatifs pour la mortalité à deux ans étaient respectivement de 4,8 pour l'alternance de l'onde T et de 1,5 pour la durée prolongée du QRS.

Une étude multicentrique de 549 patients (49% ayant une maladie coronarienne) avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 40% qui ont subi un test à la recherche d'une alternance de l'onde T, a rapporté que le taux d'événement à deux ans (décès ou tachycardie ventriculaire soutenue) était de 12,3% chez les 162 patients ayant un test positif, de 17,5% chez les 198 patients ayant un test indéterminé, et de 2,5% chez les 189 patients ayant un test négatif (risque relatif de 6.5 pour un test anormal).

Les taux d'évènements ont été significativement plus importants chez les patients présentant une atteinte cardiaque ischémique et non ischémique et, une alternance de l'onde T anormale comparativement à ceux ayant une alternance normale (16,8% et 13,3% respectivement, pour un résultat anormal, par rapport à 4,8% et 0%, respectivement, pour un résultat normal).

De même, une étude observationnelle de 768 patients atteints de cardiomyopathie ischémique (fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35%) a constaté qu'un test positif ou indéterminé est associé à un risque accru de mortalité (risque relatif de 2,24, Intervalle de confiance 95% de 1,34 à 3,75) et un risque accru de mortalité rythmique (risque relatif de 2,29, Intervalle de confiance 95% de 1,00 à 5,24)³⁵.

En revanche, dans l'étude Marburg Cardiomyopathy, l'alternance de l'onde T n'était pas un facteur prédictif de transplantation ou d'événements arythmiques.

Une méta analyse de 19 études incluant 2608 patients a démontré que l'alternance de l'onde T était un fort facteur prédictif d'évènements arythmiques chez des patients présentant une insuffisance cardiaque ischémique (risque relatif de 2,42, intervalle de confiance 95% de 1,30 à 4, 50) et non ischémique (risque relatif de 3,67, intervalle de confiance 95% de 1,50 à 8,96). Les larges intervalles de confiance de ce test suggèrent que l'utilité clinique de ce marqueur n'est pas complètement définie, allant de très modeste à considérable ⁵⁸.

Bien que les données soutiennent l'utilisation de l'alternance de l'onde T comme un facteur de risque de mort subite cardiaque, le rôle précis de l'utilisation de cette technique n'est pas clair. La valeur de cette alternance peut être renforcée lorsqu'elle est associée à d'autres facteurs de risque prédictifs.

La première validation clinique chez des patients bénéficiant d'une exploration électro physiologique dans la prédiction de l'induction d'une tachyarythmie ventriculaire et d'évènements rythmiques pendant le suivi date de 1994.

L'essai ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator), qui a recruté 566 patients atteints de maladie coronarienne et dont la fraction d'éjection du ventricule gauche était inférieure ou égale à 40%, a estimé qu'un test positif était aussi prédictif d'évènements arythmiques qu'une étude électro physiologique positive. Ces deux techniques sont comparables prises isolément et complémentaires quand elles sont utilisées en combinaison⁵⁹. Fait important, le taux d'évènements chez les patients dont les deux tests étaient négatifs a été faible.

En revanche, une sous-étude 490 patient de SCD-HeFT n'a trouvé aucune différence significative dans la survenue des évènements rythmiques entre les patients ayant un test positif par rapport à un test négatif dans la recherche de cette alternance, bien qu'une faible diminution du nombre d'évènements chez ceux négatifs ne puisse être exclue étant donné la taille de l'étude⁶⁰. Il est à noter que 41% de la population avaient un résultat indéterminé.

Presque 30% de la population MADIT II est négative pour ce test et est dans la catégorie de patients à faible risque de mort subite⁶¹.

Une quantité modérée de données suggèrent que l'alternance de l'onde T peut être utile pour la stratification du risque de la mort subite cardiaque. Des informations complémentaires seront nécessaires pour déterminer comment mettre en œuvre ce test dans la pratique clinique.

Un travail japonais a trouvé que ce paramètre ainsi que la fraction d'éjection ventriculaire gauche sont tous deux des facteurs prédictifs indépendants significatifs de mort subite chez des patients ayant une cardiomyopathie dilatée, et même que l'association de ces deux éléments permet d'identifier ceux à haut risque rythmique ; la fraction d'éjection du ventricule gauche reflétant la fonction hémodynamique et l'alternance de l'onde T le substrat électrique⁶². Plusieurs articles parus depuis confortent ce rôle prédictif fort et indépendant de survenue de mortalité globale et rythmique avec une valeur prédictive positive élevée chez les porteurs d'une cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique ou non⁶³⁻⁶⁴. Cependant cette méthode ne permet pas d'identifier de manière certaine les patients bénéficiant le plus d'un DAI⁶⁵.

B-2.5.5- Alternance intracardiaque

Cette alternance est détectée sur l'endocarde et serait un marqueur de l'instabilité électrique à l'origine d'arythmie ventriculaire.

Elle serait l'équivalent au niveau infra clinique de l'alternance de l'onde T sur l'électrocardiogramme de surface. Ainsi elle pourrait être utilisée par le Défibrillateur

Automatique Implantable pour monitorer les périodes d'instabilité électrique présentes avant le déclenchement d'une thérapie par le défibrillateur.

Une équipe s'est donc demandé si cette instabilité ne pourrait pas être détectée grâce à cette alternance intracardiaque localisée dans le ventricule droit et par conséquent prédire les arythmies ventriculaires chez les patients porteurs d'un Défibrillateur Automatique Implantable.

Les résultats retrouvent une bonne valeur prédictive négative (82% à 4 ans) et donc plutôt la possibilité d'identifier les patients à faible risque d'arythmie.

Les applications futures de ce marqueur pourraient en faire une partie intégrante dans la stratégie de détection des arythmies et dans le développement d'algorithmes pour la délivrance des thérapies des chocs électriques internes ⁶⁶.

B-2.5.6- Potentiels tardifs

Chez les patients sujets aux tachycardies ventriculaires, il existe souvent des zones de myocarde où l'activation électrique est retardée ou prolongée, notamment dans les régions infarciées.

La plupart des infarctus ne donnent pas lieu à une nécrose transmurale complète et l'importance du myocarde non touché est variable tout comme sa localisation.

La séparation des fibres du myocarde et la perturbation de leur orientation parallèle par la fibrose ralentit l'activation ventriculaire.

En rythme sinusal, une activation ventriculaire retardée, qui s'étend souvent au-delà de la fin du complexe QRS, est plus souvent retrouvée chez les patients faisant de la tachycardie ventriculaire soutenue plutôt que chez ceux qui n'en faisant pas.

Les potentiels tardifs correspondent à des signaux de faible amplitude se situant à la fin du complexe QRS. Ils ont été enregistrés chez des chiens ayant subi un infarctus expérimental et correspondent dans le temps avec les électrogrammes fragmentés et retardés enregistrés à partir de l'épicaarde. Chez les patients, les potentiels tardifs ont été mis en corrélation avec la fin des électrogrammes fragmentés enregistrés directement à partir du cœur, et reliés à la masse totale de tissu dont l'activation est ralentie.

Les potentiels tardifs ont ainsi été évoqués comme reflet de l'existence d'un substrat électrique pour les phénomènes de réentrées des tachyrythmies ventriculaires⁶⁷.

Un moyennage du signal permet une amplification et un filtrage afin d'exposer ces signaux sur l'électrocardiogramme de surface.

Trois mesures dans le domaine temporel sont généralement évaluées comme critères de positivité de ces potentiels tardifs:

- la durée du complexe QRS filtré
- la durée de la partie terminale du complexe QRS dont l'amplitude est inférieure à 40 μ V
- l'amplitude du potentiel moyen des 40 dernières ms du signal vectoriel.

Une activation retardée du ventricule par un bloc de branche peut masquer la détection des potentiels tardifs, et ces patients ont été exclus de certaines analyses. Les signaux de faible amplitude issus des régions cicatricielles peuvent également être cachés si la zone anormale est dépolarisée pendant le complexe QRS

Un allongement de la durée du complexe QRS filtré (supérieur à 114 ms) semble être la mesure la plus fiable comme facteur prédictif, les deux autres mesures n'ayant pas été associées à des événements rythmiques dans une grande étude post infarctus.

La recherche de ces potentiels est modérément reproductible.

L'analyse de l'activation ventriculaire transmurale au cours de tachycardies ventriculaires soutenues chez des patients en post infarctus a confirmé que les circuits de réentrée impliquent les voies intra murales situées dans la zone bordant celle infarctée, dont la conduction retardée dans le sous endocarde ou le milieu du myocarde constitue un élément essentiel du circuit.

L'analyse des battements sinusaux de ces patients a montré que l'activation du myocarde composant ce circuit de réentrée commence peu après le début du complexe QRS et peut donc constituer en partie la fin du complexe QRS ou le segment ST.

Au lieu de cela, les potentiels tardifs détectés chez ces patients sont en rapport avec la région du myocarde activée en dernier, qui est à la fois spatialement et temporellement distincte de celle responsable des tachycardies ventriculaire chez certains patients.

Cette recherche a été évaluée précocement après la nécrose myocardique.

Comme ces potentiels semblent être liés à l'existence d'un substrat secondaire à l'infarctus, on pouvait espérer que des thérapies modifiant ce substrat ou son développement changeraient les résultats de la recherche des potentiels tardifs et peut-être ainsi le risque de mort subite cardiaque.

Ainsi, un traitement thrombolytique réduit l'incidence d'une recherche positive chez les survivants d'infarctus du myocarde.

Une recherche effectuée peu de temps après la nécrose est anormale chez 15% à 35% des patients.

Plus de 45% des patients positifs au décours d'un infarctus du myocarde développent des troubles du rythme ventriculaires potentiellement graves. Une mort subite cardiaque ou un arrêt cardiaque survient chez 3,3% à 9% de ces patients suivis pendant un à trois ans.

Pour la prédiction de la mort subite cardiaque ou d'événements rythmiques, la sensibilité d'une recherche positive varie de 30% à 76% et la spécificité de 63% et 96%.

Le taux relativement faible d'événements résulte d'une faible valeur prédictive positive pour la mort subite cardiaque, allant de 7% à 40% (7% et 17%, respectivement, dans les deux plus grandes études).

La valeur prédictive négative est élevée, dépassant 95%, mais cela est également lié au faible taux d'événements.

Une durée prolongée du complexe QRS dépistée lors de cette recherche est associée à une mortalité accrue et un risque accru d'évènements rythmiques.

L'étude MUSTT évaluait l'association entre la présence de potentiels tardifs et les évènements rythmiques chez 1268 patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40%, des tachycardies ventriculaires non soutenues et n'ayant pas de bloc de branche. 15% des sujets avaient eu un infarctus du myocarde récent.

Un complexe QRS de plus de 114 ms lors de la recherche des potentiels tardifs est associé à un risque de 28% d'évènements rythmiques pendant les cinq ans de suivi, comparativement à un risque de 17% pour ceux ayant des durées plus courtes (risque relatif de 1,90, Intervalle de confiance 95% de 1,46 à 2,46).

Une prolongation de la durée du complexe QRS était également associée à l'existence de tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue ou polymorphe inducible par deux extra stimuli, avec une sensibilité de 46%, une spécificité de 57%, une valeur prédictive positive de 42%, et une valeur prédictive négative de 62%³⁵.

L'étude CARISMA⁴⁶ conforte ce rôle prédictif surtout lorsque l'on s'intéresse à la largeur du complexe QRS (QRS supérieur à 120 ms, $p = 0,041$).

La stratégie d'implanter un Défibrillateur Automatique Implantable chez les patients avec une recherche de potentiels tardifs positive a été testée dans l'étude CABG-Patch, qui a recruté des patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure stricte à 36% ayant des potentiels tardifs positifs et revascularisés par pontage coronarien.

Au moment de la chirurgie, les patients ont été randomisés pour recevoir ou non un défibrillateur.

Les thérapies n'ont pas amélioré la survie, bien que les décès par arythmies fussent moindres. La revascularisation peut avoir réduit le risque de mort subite cardiaque, ou les critères d'une fonction systolique ventriculaire gauche altérée et une recherche de potentiels tardifs positive peuvent ne pas avoir abouti à la sélection d'un groupe qui était à un niveau de risque suffisamment élevé lorsque la chirurgie a été effectuée.

Dans une série de 561 patients subissant une chirurgie de pontage coronarien, où 72% d'entre eux avaient une fonction ventriculaire gauche conservée, la recherche de potentiels tardifs en post opératoire était anormale dans 27% des cas, mais sans association avec le pronostic.

Chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique, l'existence de potentiels tardifs a été associée à une histoire d'arythmies ventriculaires.

Cette recherche a prédit la survenue de mort subite cardiaque et la mortalité totale dans certaines études mais pas dans d'autres, dont trois séries relativement importantes de 137, 202, et 343 patients, respectivement.

Certaines études ont constaté qu'une recherche anormale prédit un décès par progression de l'insuffisance cardiaque plutôt que par mort subite cardiaque³⁵.

De nombreuses données montrent que l'existence de potentiels tardifs peut identifier les patients en post infarctus à risque de mort subite cardiaque. Compte tenu de la forte valeur prédictive négative de ce test, elle peut être utile pour l'identification des patients à faible risque. L'utilisation systématique de cette recherche pour identifier les patients à haut risque n'est pas retenue pour le moment. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'utilité de ce test.

B-2.6- Salves de tachycardie ventriculaire non soutenue sur holter ECG

Il est connu que la survenue de troubles du rythme ventriculaires précocement après un infarctus du myocarde ne prédit en aucun cas l'évolution rythmique ultérieure.

Il existe une faible prévalence (9%) des tachycardies ventriculaires non soutenues dans la période précoce après une nécrose myocardique, et seuls 2 à 3 % des patients en post infarctus traités selon les recommandations ont par la suite une altération de la fonction systolique gauche et des épisodes de tachycardies ventriculaires non soutenues.

Une arythmie ventriculaire potentiellement grave survient chez près de 5% des patients dans l'année suivant leur infarctus du myocarde. La présence de ce type d'anomalies rythmiques sur les holters ECG de suivi chez les patients ayant une cardiopathie ischémique infarctive à fonction systolique gauche altérée est associée à un taux de mortalité à deux ans d'environ 30%.⁶⁸

Bien qu'un holter ECG puisse enregistrer de manière fiable la présence d'extrasystoles ventriculaires et de tachycardies ventriculaires non soutenues, la reproductibilité de jour en jour de la fréquence de ces arythmies est faible.

Dans les années 1970 et 1980, des études observationnelles ont démontré que les extrasystoles ventriculaires et tachycardies ventriculaires non soutenues enregistrés par un holter ECG chez les patients en post infarctus sont des facteurs prédictifs de mortalité ultérieure.

Les études initiales décrivaient des patients sans reperfusion, mais une relation similaire a été observée (quoique avec une certaine réduction des risques) à l'ère de la thrombolyse et de la reperfusion à la phase aigüe.

Dans l'étude GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico 2), la mortalité était de 5,5% à six mois pour les patients présentant plus de dix extrasystoles ventriculaires par heure, contre 2% lors d'extrasystoles ventriculaires moins fréquentes³⁵.

La valeur prédictive positive de l'hyperexcitabilité ventriculaire après une nécrose myocardique dans la prédiction d'événements cardiaques rythmiques ou de décès varie généralement de 5% à 15%, avec une valeur prédictive négative de 90% ou plus.

Lorsqu'elle est combinée avec la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'hyperexcitabilité ventriculaire devient un plus fort facteur de risque de mortalité (valeur prédictive positive de 15 à 34%)⁶⁹.

Dans EMIAT, les patients en post infarctus ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40%, la mortalité était plus élevée chez les patients présentant des arythmies fréquentes ou complexes sur leur holter ECG que chez ceux sans (20% contre 10%).

Le registre SEARCH-MI (Survey to Evaluate Arrhythmia Rate in High-risk Myocardial Infarction) est un registre européen, créé en 2002, multi centre, prospectif, observationnel, regroupant des patients ayant une cardiopathie ischémique infarctive à fonction systolique gauche altérée et appareillés d'un Défibrillateur Automatique Implantable en prévention primaire, et s'intéressant à leur suivi clinique et rythmique.

Ces 556 patients étaient plus sérieusement atteints que ceux de l'étude MADIT II avec une classe fonctionnelle de la NYHA plus élevée et des troubles de la conduction à type de bloc de branche gauche.

La mortalité globale est de 10.4%. Près d'un tiers des patients (30%) ont présenté des épisodes d'arythmie ventriculaire soutenue. Un quart (23%) ont reçu au moins un traitement approprié et 10% un choc électrique inapproprié. Le sexe (25% d'hommes contre 5% de femmes, $p=0.0009$) et les antécédents de tachycardies ventriculaires non soutenues (24% avec contre 18% sans, $p=0.037$) sont retrouvés comme deux paramètres prédictifs de thérapies ventriculaires appropriées.

Il s'agit d'un reflet de la prise en charge clinique courante de cette population de patients avec une influence certaine des essais cliniques marquant de ces dernières décennies⁷⁰.

Les patients atteints de cardiomyopathie non ischémique ont un risque accru de mort subite cardiaque et ont souvent une hyperexcitabilité ventriculaire plus marquée; toutefois, la relation entre les troubles du rythme existant sur holter ECG et l'arrêt cardiaque est beaucoup moins claire que dans le cas de cardiopathie ischémique.

Les essais observationnels représentent la majorité des données disponibles, et les tachycardies ventriculaires sont utilisées plus souvent que les extrasystoles ventriculaires pour la stratification du risque, en raison de la fréquence élevée de ces dernières dans cette population.

Le risque de mort subite est également plus élevé en présence de troubles du rythme ventriculaires chez l'insuffisant cardiaque. La conjonction d'une fraction d'éjection

ventriculaire inférieure à 30% et la présence de salves de tachycardie ventriculaire non soutenue multiplie le risque de mort subite par 8,2.⁷¹ .

L'essai GESICA (Gruppo de Estudio de la Sobrevida en la insuficiencia cardiaca en Argentina), qui comprend une majorité de patients atteints de cardiomyopathie non ischémique, a confirmé la prévalence de troubles du rythme ventriculaires sur les holters ECG chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 35%.

Les tachycardies ventriculaires non soutenues étaient un facteur prédictif indépendant de mortalité, mais les couplets ventriculaires semblent être tout aussi prédictifs.

Des couplets et / ou des tachycardies ventriculaires non soutenues ont été détectés dans 62,7% de la population étudiée, avec un taux de mortalité de 50,8%, tandis que chez les autres patients restant celui-ci était de 26,3%.

La sensibilité des tachycardies ventriculaires non soutenues en relation avec la mort subite cardiaque ou la mortalité totale varie selon les différentes études, allant de 31% à 71%. La valeur prédictive positive est faible, allant de 20% à 50%, tandis que la valeur prédictive négative a été évaluée de 72% à 93%³⁵.

Il y a une longue histoire d'essais d'intervention visant à réduire la mortalité chez les patients à haut risque avec hyperexcitabilité ventriculaire.

L'essai CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) a été la première étude randomisée en double aveugle qui ait démontré que la suppression des extrasystoles ventriculaires et tachycardies ventriculaires non soutenues après un infarctus du myocarde avec un traitement anti arythmique de classe Ic augmente de mortalité dans cette population.

CAST a démontré que les marqueurs de risque ne sont pas nécessairement appropriés comme cibles des interventions thérapeutiques.

La suppression de ces arythmies ventriculaires par des moyens pharmacologiques ne permettant pas de réduire la survenue de mort subite, les valeurs prédictives pour la mortalité et la survenue d'évènements rythmiques reste faible et leur utilisation limitée ⁷².

Il n'existe pas par ailleurs de rôle prédictif de ces tachycardies ventriculaires non soutenues spontanées pour l'inductibilité des tachycardies ventriculaires en exploration électro physiologique chez les patients ayant une cardiomyopathie ischémique à fonction systolique altérée ⁷³.

Les essais randomisés contrôlés ont utilisés les tachycardies ventriculaires non soutenues, souvent documentées par holter ECG, pour identifier les patients devant subir des tests électro physiologiques et un traitement ultérieur si une tachycardie ventriculaire était inductible.

Ces études ont montré une réduction significative de 50 à 60% de la mortalité dans les groupes appareillés de Défibrillateur Automatique Implantable, mais l'intervention était basée sur des tests électro physiologiques.

Chez les patients atteints de cardiomyopathie non ischémique et d'insuffisance cardiaque congestive, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35% et des arythmies ventriculaires, DEFINITE a démontré une tendance à l'amélioration de la survie globale (risque relatif de 0,65, intervalle de confiance 95% de 0,40 à 1,06, $p=0,08$) et une réduction des évènements arythmiques (risque relatif de 0,2, intervalle de confiance 95% de 0,06 à 0,71, $p= 0,006$) dans le groupe appareillé.

Le taux de mortalité du groupe non implanté était de 7% par an, mais il n'y avait pas de groupe témoin avec des patients sans arythmies ventriculaires³⁵.

Il y a de nombreuses informations reliant la détection des arythmies ventriculaires par holter ECG chez les patients en post infarctus avec dysfonction ventriculaire gauche et le risque de mort subite.

L'utilisation des holters ECG dans ce cadre a été classée comme une recommandation de classe IIb ; cependant l'intérêt de cette donnée supplémentaire dans la stratification du risque chez les patients ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 35% reste peu clair.

D'un autre côté, les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche entre 35% et 40% peuvent justifier l'enregistrement pour évaluer les tachycardies ventriculaires non soutenues, parce qu'il a été démontré que ce groupe tirait un bénéfice de l'implantation d'un défibrillateur si une tachycardie ventriculaire est induite à l'étude électro physiologique.

Les patients ayant une fonction ventriculaire gauche conservée après un infarctus du myocarde sont généralement à faible risque, et les données actuelles suggèrent qu'ils ne bénéficieraient pas de la réalisation d'un holter ECG dans la stratification du risque.

Enfin, chez les patients présentant une cardiomyopathie dilatée, DEFINITE mettait comme nécessaire la présence d'une hyperexcitabilité ventriculaire sur enregistrement holter ECG, tandis que SCD-HeFT non ; ainsi, l'utilité de l'holter ECG pour la stratification du risque dans cette population reste peu clair.

B-2.7- Exploration électro physiologique

Ces explorations ont été utilisées pendant des décennies pour tenter de prévoir le risque rythmique.

Elles consistent en un test de provocation avec stimulation du ventricule droit, avec parfois une sensibilisation par certains médicaments, afin de déclencher une tachycardie ventriculaire.

Le but est de détecter les patients susceptibles de présenter des troubles du rythme ventriculaires graves.

Les données des études MUSTT et MADIT II montrent que parmi les patients ayant une cardiomyopathie ischémique à fonction systolique gauche altérée, une exploration électro physiologique peut aider à identifier ceux à haut risque, même si sa capacité pronostique est modeste et sa valeur prédictive négative faible.

L'étude MUSTT publiée en 1999 avait comme objectif de tester si un traitement anti arythmique guidé par exploration électro physiologique diminuait la mortalité par rapport à un traitement conventionnel non anti arythmique.

Les critères d'inclusion regroupaient l'existence d'une cardiomyopathie ischémique dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était inférieure ou égale à 40%, et la présence de tachycardies ventriculaires non soutenues asymptomatiques.

En cas de déclenchement d'une tachycardie ventriculaire lors de l'exploration, les patients étaient mis soit dans les groupes sous traitement anti arythmique avec ou sans Défibrillateur Automatique Implantable, soit dans le groupe bénéficiant d'un traitement conventionnel non anti arythmique. Le suivi a été de cinq ans.

La mortalité rythmique était plus faible dans le groupe guidé par l'exploration électro physiologique par rapport au groupe contrôle (25% versus 32%, RR=0.73, p=0.04) ; cette mortalité plus basse était largement attribuable à l'utilisation du défibrillateur.

La mortalité globale et rythmique était moindre dans le sous groupe implanté que dans celui traité par anti arythmiques sans défibrillateur (9% versus 37%, 24% versus 51% respectivement, $p < 0.001$), avec une réduction du risque de décès toutes causes à cinq ans de 60 %.

Ces mortalités étaient similaires chez les patients traités par anti arythmiques et ceux sans. A noter qu'il n'y a pas eu de randomisation pour comparer le Défibrillateur Automatique Implantable et le traitement conventionnel.

Dans MADIT II, il a été constaté dans le groupe défibrillateur où les patients avaient eu une exploration électro physiologique, une corrélation entre l'existence d'une tachycardie ou fibrillation ventriculaire inductible et la survenue de tachycardies ventriculaires dans les deux ans de suivi.

L'induction d'une tachycardie ventriculaire soutenue monomorphe ressort comme facteur prédictif significatif de survenue d'évènements rythmiques ($p = 0,005$) dans l'étude CARISMA⁴⁶.

La capacité pronostique et la valeur prédictive négative pourraient être améliorées par l'association entre une évaluation non invasive et l'exploration électro physiologique, et élargir par ailleurs les explorations en y incluant la technique d'ablation endocavitaire⁷⁴.

B-2.8- Ischémie myocardique

En plus des tests non invasifs il existe plusieurs autres tests qui peuvent être utiles dans la stratification du risque.

L'évaluation de l'existence d'une ischémie myocardique résiduelle est très importante, car elle peut servir de déclencheur des arythmies ventriculaires malignes, soit chez les patients qui ont déjà des substrats ou, moins fréquemment, comme une cause primaire.

Les tests électro physiologiques ont démontré leur utilité pour identifier les substrats des tachycardies ventriculaires soutenues et pourraient devenir une étape importante dans la stratégie de stratification du risque.

De nouvelles techniques, telles que la caractérisation de la taille ou de la morphologie de l'infarctus par imagerie par résonance magnétique, pourraient fournir des informations sur la susceptibilité des patients coronariens et ceux porteurs d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique aux tachyarythmies ventriculaires³⁵.

B-2.9- Recommandations

- L'échocardiographie est recommandée dans le sous-groupe des patients à haut risque de présenter des arythmies ventriculaires ou une mort subite cardiaque, tels que les sujets présentant une myocardiopathie dilatée ou les survivants à un infarctus du myocarde ; Classe I, B.

- L'enregistrement ambulatoire de l'électrocardiogramme est indiqué lorsqu'il est nécessaire de préciser le diagnostic en mettant en évidence des troubles du rythme, des modifications de l'intervalle QT, une alternance de l'onde T ou des modifications du segment ST, d'évaluer le risque ou de confirmer l'efficacité du traitement ; Classe I, A.

- Il est raisonnable d'utiliser la recherche d'alternance de l'onde T pour améliorer le diagnostic et la stratification du risque chez les patients avec une arythmie ventriculaire ou à risque de développer une arythmie ventriculaire maligne ; Classe IIa, A.

- Les potentiels tardifs, la variabilité sinusale et la sensibilité du baroréflexe peuvent être utilisés pour améliorer la diagnostic et la stratification du risque des patients présentant des arythmies ventriculaires ou à risque d'en développer des malignes ; Classe IIb, B.

- L'exploration électro physiologique est raisonnable pour la stratification du risque chez des patients en post infarctus, présentant des tachycardies ventriculaires non soutenues et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure ou égale à 40% ; Classe IIa, B.

B-2.10- Limites

Ces facteurs de risque ont donc montré être associés à une incidence accrue de mort subite d'origine cardiaque dans des populations de patients porteurs d'une cardiopathie, mais leur utilisation pour sélectionner ceux qui bénéficieront le plus d'un Défibrillateur Automatique Implantable reste à valider.

Actuellement ils apparaissent plus performants pour identifier les patients à faible risque ne nécessitant pas l'implantation d'un défibrillateur, du fait de leur bonne valeur prédictive négative.

Trois facteurs principaux affectent la capacité à identifier les sujets et sous groupes de population à risque et l'élaboration de stratégies pour prévenir les morts subites cardiaques :

- Le nombre absolu et l'incidence des évènements parmi des sous groupes de population (et non la population générale)
- Les sous groupes cliniques dans lesquels surviennent les morts subites cardiaques
- Le risque dépendant du temps

Les morts subites cardiaques surviennent dans une population comprenant à la fois les personnes chez qui cette mort subite est le premier évènement cardiaque et ceux chez qui ce décès aurait pu être prévenu car ils appartenaient à un sous groupe à haut risque.

De plus hauts niveaux de résolution du risque pourraient être obtenus par l'identification de sous groupes plus spécifiques.

Cependant le nombre absolu correspondant de décès devient progressivement plus faible au fur et à mesure que les sous groupes deviennent plus précis, limitant ainsi l'impact potentiel des interventions à une faible partie de la population totale.⁷⁵

B-3- Retentissement économique

Le suivi à long terme des études a démontré que les coûts médicaux ont augmenté de manière conséquente chez les patients ayant eu un Défibrillateur Automatique Implantable.

Quelques études ont tenté de « peser » si ces coûts additionnels valaient la peine à la lumière de l'amélioration potentielle de survie chez ceux recevant une thérapie par leur défibrillateur.

Ces études calculent un rapport cout/efficacité défini par la différence entre le coût total des patients implantés et ceux ayant un traitement alternatif, divisé par le nombre d'années gagnées par l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable comparées au suivi d'un traitement médical. Ce rapport doit être interprété à la lumière des caractéristiques de la population étudiée et de la durée du suivi.

Les premières études étaient basées sur des modèles mathématiques et reliées aux essais non randomisés pour estimer l'efficacité clinique et les coûts. Elles ont trouvées des rapports de 17000 dollars, 18100 dollars et 29200 dollars par an de vie sauvée.

Un autre modèle incorporant les coûts du geste de thoracotomie pour l'implantation et l'efficacité estimée sur les essais randomisés retrouve des rapports variant entre 27300 et 54000 dollars par an de vie gagnée, ce qui correspond à une réduction du risque de 40% et 20% respectivement.

Quand les essais randomisés ont mesurés à la fois les coûts et les résultats cliniques, ils ont pu estimer directement le rapport cout/efficacité.

MADIT trouve 54% de réduction dans la mortalité totale et un rapport de 27000 dollars par an de vie gagnée.

MADIT II retrouvait une baisse de 32% de la mortalité totale et des coûts plus élevés de 39200 dollars chez les patients implantés. Le ratio est mesuré à 235000 dollars par an de vie gagnée à deux ans de suivi mais projeté entre 78600 et 114000 dollars par an de vie gagnée sur douze ans de suivi.

SCD-HeFT montrait une diminution de 23% de la mortalité totale et une augmentation des coûts de 19000 dollars sur cinq ans de suivi chez les patients appareillés. L'estimation du rapport de la stratégie Défibrillateur Automatique Implantable était de 38400 dollars par an de vie gagnée.

Les différences entre ces études sont dues aux différences dans l'efficacité estimée du défibrillateur à diminuer la mortalité.

Toutes montrent une même augmentation dans le coût de la prise en charge des patients implantés. Quand ces résultats sont utilisés dans un modèle utilisant un cadre consistant pour projeter le gain total d'espérance de vie et les coûts dépendant du temps dans chaque essai, les rapports varient entre 25300 et 50700 dollars par an de vie gagnée dans les essais où le défibrillateur entraîne une baisse de la mortalité.

Dans les études CABG-Patch et DINAMIT où les patients implantés avaient une survie équivalente et des coûts plus élevés par rapport à eux traités conventionnellement, la stratégie Défibrillateur Automatique Implantable n'apparaît pas rentable.

L'évidence suggère une sélection correcte des patients. Quand l'implantation est restreinte aux patients sélectionnés de manière appropriée, le ratio est similaire aux autres thérapies cardiovasculaires acceptées et comparable à la référence standard de la dialyse rénale qui est de 30000 à 50000 dollars par an de vie sauvée.

En principe l'implantation est plus rentable quand elle est réalisée chez des patients à haut risque de mort rythmique et à bas risque de décès d'autre cause.

La stratification supplémentaire des patients dont la fonction systolique gauche est altérée devrait améliorer la sélection pour le Défibrillateur Automatique Implantable et ainsi le rapport coût/efficacité.

Ce rapport pourrait être par ailleurs aussi amélioré en diminuant le coût de l'appareil lui-même et en améliorant sa fiabilité et sa longévité⁷⁶.

En France le rapport obtenu avec des données françaises de coût est comparable aux évaluations étrangères fondées sur les études princeps et resterait inférieur aux limites acceptées par la société que l'on retient habituellement, à savoir moins de 50000 euros par année de vie gagnée⁷⁷.

Partie C : Expérience nantaise

C-1- Etude nantaise

Le but de ce travail était d'évaluer le devenir rythmique des patients porteurs d'une cardiomyopathie sévère.

C-1.1- Matériel et méthodes

C-1.1.1- Population

La population de cette étude descriptive comprenait 80 patients issus du fichier des implantations de Défibrillateur Automatique Implantable à l'Institut du Thorax au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes entre 2002 et fin 2008.

Les critères d'inclusion étaient : des patients ayant une cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique ou primitive, à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée de moins de 35%, implantés d'un Défibrillateur Automatique Implantable simple ou double chambre en prévention primaire.

L'état civil, les caractéristiques pré implantation (date de l'infarctus, coronarographie, données électrocardiographiques, fonction systolique gauche, classe NYHA, troubles du rythme supra ventriculaires ou ventriculaires antérieurs, créatininémie, exploration électro physiologique), les données per implantation (date, motif, matériel, complications éventuelles) et le suivi ont été rapportés pour chacun des patients.

C-1.1.2- *Suivi clinique*

Les données du suivi comprenaient la survenue d'évènements rythmiques, ainsi que le traitement médicamenteux lors de ces évènements ou à la fin du suivi.

Le critère principal était la survenue d'arythmies ventriculaires traitées ou non de manière appropriée par le Défibrillateur Automatique Implantable.

C-1.1.3- *Analyse statistique*

Les variables quantitatives sont présentées avec leurs moyennes et écart-types. Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages et d'effectifs. Le test de Mann-Whitney permet de comparer les moyennes de deux groupes indépendants. L'association entre deux critères qualitatifs est testée par le test du Chi² ou le test exact de Fisher. Une p-value ≤ 0.05 est considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques sont réalisées avec les logiciels SAS et SPSS.

C-1.2- Résultats

C-1.2.1- Population générale (tableau 1, page)

L'inclusion de 80 patients, dont 14 femmes (17,5%) et 66 hommes (82,5%), s'étend de 2002 à fin 2008.

L'âge moyen lors de l'implantation et la durée moyenne de suivi après celle ci sont de 54 +/- 10,38 ans et de 2 +/- 1,38 années, respectivement 53 +/- 9,5 ans et 2,3 +/- 1,08 années pour les femmes et 55 +/- 10,57 ans et 2,5 +/- 1,45 années pour les hommes (tableau 2, page).

C-1.2.2- Données pré implantation (tableau 1, page)

Tous les patients avaient en échocardiographie une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 35%.

73,75 % d'entre eux étaient cliniquement en classe II de la NYHA et 26,25 % en classe III.

Sur le plan biologique, 56,25% avaient une créatininémie inférieure à 100 µmol/L, donc une fonction rénale pas ou peu dégradée.

Le motif d'implantation était l'existence d'une cardiomyopathie ischémique à fonction systolique ventriculaire gauche altérée (critères MADIT II) pour 60 patients (75%)

dont 7 femmes (12%) et 53 hommes (88%), avec un délai moyen entre la survenue de la nécrose myocardique et l'implantation de 61 +/- 70 mois, respectivement 20 +/- 38,7 mois pour les femmes et 67 +/- 71,8 mois pour les hommes (tableau 2, page).

C-1.2.3- Données électrocardiographiques (tableau 1, page)

L'électrocardiogramme pré implantation de 73 patients (91,25%) s'inscrivait en rythme sinusal ; dans 7,5% des cas (6 patients) il existait une fibrillation auriculaire permanente, et un patient (1,25%) avait un rythme électro entraîné à l'étage auriculaire.

La fréquence cardiaque moyenne est de 67 +/- 13,83 battements par minute, respectivement 71 +/- 17,3 pour les femmes et 66 +/- 12,9 pour les hommes.

21,9 % des personnes (16 ECG) ayant un rythme sinusal ont un bloc auriculo ventriculaire de premier degré ; 52,5 % (42 patients) un trouble de la conduction intra ventriculaire, touchant la branche gauche dans 78,5 % des cas.

La durée du QTc est en moyenne de 425 +/- 25,16 ms.

C-1.2.4- Données rythmiques pré implantation (tableau 1, page)

20 patients (25%) ont présenté des troubles du rythme supra ventriculaires à type de fibrillation auriculaire (paroxystique ou persistante pour 4 d'entre eux et permanente pour 12 autres) ou de flutter.

Il avait été retrouvé chez 61,25 % des patients des troubles du rythme ventriculaires avec soit des arythmies malignes (tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire) à la phase aigue d'une nécrose myocardique pour 6 d'entre eux, soit l'existence d'une hyperexcitabilité ventriculaire (tachycardie ventriculaire non soutenue, extrasystoles ventriculaires) pour les 43 autres.

Seuls 7 patients (8,75 %) ont eu une exploration électrophysiologique avec stimulation ventriculaire programmée dans le cadre du bilan de décision d'implantation, avec déclenchement d'une arythmie maligne pour 5 d'entre eux (71,4%).

C-1.2.5- Données coronarographiques (tableau 1, page)

Tous les patients ont bénéficié d'une coronarographie.

Cet examen retrouvait des artères angiographiquement saines chez 19 personnes (23,75%)

dont 18 étaient porteurs d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique et 1 avait présenté un infarctus du myocarde à coronaires saines.

Il existait une atteinte mono tronculaire dans 27,5% des cas (22 patients), des lésions bi tronculaires dans 17,5% des cas (14 patients) et tri tronculaires pour 31,25% (25 patients). 2 patients porteurs initialement d'une cardiomyopathie dilatée primitive ont développé secondairement des lésions coronariennes (mono et tri tronculaire respectivement pour l'un et l'autre) (tableau 3, page).

C-1.2.6- Données per et post implantation (tableau 1, page)

35 patients (43,75%) ont eu un Défibrillateur Automatique Implantable simple chambre et 45 un double chambre (56,25%).

Le taux de complications précoces et tardives en rapport avec l'implantation est de 16,25%.

Celles-ci sont marquées principalement dans le premier mois par :

- des hématomes de loge (3 patients)
- des dysfonctions par déplacements de sondes nécessitant un repositionnement (2 patients)
- un pneumothorax per procédure

Puis plus tardivement par :

- la survenue de thrombi sur sonde résolutifs sous traitement anticoagulant
- une endocardite sur sonde nécessitant l'extraction du matériel et une réimplantation
- une endocardite tricuspide avec retrait du matériel mais sans remplacement
- une extériorisation de boîtier requérant là aussi l'ablation du défibrillateur
- une perforation myocardique non compliquée
- des chocs électriques endocavitaire inappropriés pour fracture ou déplacement de sonde avec réimplantation nécessaire.

C-1.2.7- Comparaison de la population selon le sexe (tableau 2, page)

14 femmes et 66 hommes ont été inclus dans cette étude.

Les deux groupes sont comparables sur toutes les données générales, les données pré implantation, les données électrocardiographiques et celles per et post implantation.

Une différence significative est en revanche retrouvée sur les données coronarographiques ;

Les hommes sont en effet plus souvent atteints de coronaropathie ($p = 0,04$).

.

C-1.2.8- Comparaison de la population selon l'étiologie ischémique ou non de la cardiomyopathie (tableau 3, page)

20 patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique et 60 ayant survécu à une nécrose myocardique ont été étudiés.

Une différence significative entre ces deux groupes a été observée concernant la répartition en fonction du sexe ($p = 0,04$), les données coronarographiques évidemment ($p = 1,026.10^{-14}$), l'existence de troubles du rythme ventriculaires pré implantation plus fréquents chez les ischémiques ($p = 0,02$) et une fréquence cardiaque moyenne plus élevée sur les électrocardiogrammes des patients non ischémiques ($p = 0,004$).

C-1.3- Evolutions rythmique et clinique au cours du suivi

20 patients (25 %), dont respectivement 1 femme (7%) et 19 hommes (28,8%), ont reçu au moins un choc électrique endocavitaire. (tableau 6, page)

Il était inapproprié pour 8 d'entre eux (40%), délivré soit pour des troubles du rythme supra ventriculaires (tachycardie sinusale et fibrillation auriculaire principalement) pour 5 patients (62,5%), soit pour des dysfonctionnements de sondes ou pour sur détection d'ondes P dans les 3 autres cas. (tableau 6, page)

Les chocs appropriés (12 patients, 15% de la population étudiée) étaient secondaires soit à des tachycardies ventriculaires soutenues rapides, et donc dans la zone fibrillation ventriculaire, ou réfractaires à l'ATP (7 patients), ou soit à des fibrillations ventriculaires (5 patients).

11 patients (13,75%) ont été traités efficacement par ATP devant la survenue de tachycardies ventriculaires soutenues. (tableau 6, page)

28,75% de cette population étudiée ont présenté une arythmie ventriculaire maligne traitée efficacement par leur Défibrillateur Automatique Implantable, dont 74% sont porteurs d'une cardiomyopathie ischémique et 26% d'une cardiomyopathie dilatée primitive.

Aucune différence significative n'est retrouvée concernant les thérapies délivrées par les défibrillateurs selon l'étiologie de la cardiopathie ou selon le sexe. (tableaux 7 et 8, pages)

La durée moyenne entre l'implantation du défibrillateur et la survenue du premier évènement rythmique malin traité est de 7 +/- 6,5 mois, respectivement 9 +/- 6,9 mois et 6 +/- 6,15 mois pour les thérapies par ATP et les chocs électriques internes.

Des récurrences d'arythmies malignes traitées par ATP ou choc électrique endocavitaire après un premier évènement rythmique correctement traité ont eu lieu chez 10 patients (12,5%).

Celles après un choc électrique inapproprié ou autres complications sévères ont concerné 4 personnes (5%). (tableaux 9 et 10, pages)

2 patients ont bénéficié d'une bi ventricularisation du fait de l'aggravation de leur cardiopathie avec apparition d'un asynchronisme ventriculaire.

Une personne (1,25%) a reçu une assistance mono ventriculaire gauche, 7 (8,75%) ont été greffées et 6 (7,5%) sont décédées dont une des suites d'un choc septique dans les suites de sa transplantation cardiaque et une autre par complications après la mise en place d'une assistance ventriculaire gauche. Les autres causes de décès sont représentées par deux chocs cardiogéniques, un orage rythmique réfractaire et un lymphome. (tableaux 9 et 10, pages)

Aucune différence significative n'est mise en évidence concernant les évolutions rythmique et clinique selon le sexe ou l'étiologie de la cardiopathie. (tableaux 9 et 10, pages)

C-1.4- Traitement médicamenteux à la fin du suivi ou lors de la survenue d'évènements rythmiques notables

C-1.4.1- Population générale (tableau 4, page)

88,5% des patients (69) étaient sous bêta bloquant en fin du suivi et seulement 32% à posologie optimale.

Un était sous Sotalol tandis que les autres bêta bloquants étaient représentés par ordre de fréquence par le Bisoprolol, le Carvedilol, le Nebivolol, le Metoprolol, l'Acebutolol, l'Atenolol et le Celiprolol.

84,6% de cette population (66 patients) avaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont 48,5% à posologie optimale.

24,3% (19 patients) avaient un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion pour 42,1% d'entre eux, soit 10,25% de la population étudiée.

Seuls 31,5% avaient une posologie optimale de leur antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

Concernant le traitement antiagrégant plaquettaire, 36 % des patients (28) étaient sous Acide acétylsalicylique et 14 (18 %) sous Clopidogrel dont 8 en association avec l'Acide acétylsalicylique.

44 (56 %) avaient quand à eux un traitement par Anti Vitamine K dont 2 en association avec de l'Acide acétylsalicylique, 5 en association avec du Clopidogrel et 5 avaient une trithérapie.

64 (82 %) patients avaient une statine dans leur traitement, dont seulement 28,125 % à la posologie optimale.

Seuls 16 (20,5 %) étaient sous Amiodarone, 2 ont déclarés une hyperthyroïdie sous ce traitement.

C-1.4.2- Comparaison Cardiomyopathie dilatée ischémique et non ischémique

(tableau 5, page)

Les deux groupes ont des traitements similaires hormis concernant les traitements anti agrégant plaquettaire et anticoagulant plus souvent retrouvés chez les coronariens, de même pour les statines ($p= 1,098.10^{-6}$).

C-1.4.3- Traitement en cours lors de la première arythmie maligne traitée par le
Défibrillateur

Les bêta bloquants sont largement utilisés : chez 66,6% et 100% des patients pour les tachycardies ventriculaires traitées, respectivement, par ATP et par choc électrique interne dans le groupe des cardiopathies dilatées, et chez 100% et 75% des patients, respectivement, pour les tachycardies ventriculaires traitées par ATP ou fibrillations ventriculaires et les tachycardies ventriculaires ayant relevé d'un choc électrique dans le groupe des cardiopathies ischémiques.(tableau 11, page)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont eux aussi bien prescrits : 100% des patients porteurs d'une cardiopathie dilatée et ayant eu une thérapie appropriée en avaient sur leur ordonnance. Concernant le groupe des cardiopathies ischémiques, 87,5% des patients ayant présenté une tachycardie ventriculaire traitée par ATP, 100% et 80% de ceux ayant eu un

choc électrique respectivement pour tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire avaient ce traitement. (tableau 11, page)

Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, les statines (dans le groupe des cardiopathies dilatées) et l'Amiodarone étaient eux moins usités. (tableau 11, page)

C-2- Discussion

C-2.1- Interprétation des résultats et limites de l'étude

Cette étude a permis le suivi exhaustif de 80 patients ayant bénéficié de l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable en prévention primaire selon les critères MADIT II et ceux d'inclusion de l'étude SCD-HeFT.

On constate une forte prédominance masculine notamment chez les coronariens, en rapport avec la plus forte prévalence de cette pathologie dans cette population.

Il s'agit d'une population relativement jeune avec une moyenne d'âge de 54 ans.

Concernant les éventuels facteurs prédictifs d'arythmies, la survenue de troubles du rythme ventriculaires non soutenus sur enregistrements holters ECG n'est retrouvée que dans 61%

des cas, ce qui est concordant avec les études antérieures. Et parmi ces patients, seuls 28,5% présenteront une arythmie maligne traitée par leur défibrillateur.

Quant à la stimulation ventriculaire programmée, elle n'a été que peu réalisée, et chez les cinq patients où elle s'est avérée positive, seuls deux ont eu une thérapie appropriée délivrée par leur appareil par la suite.

Les autres paramètres étudiés dans ce travail ont montré aussi leur faiblesse pour la stratification du risque avec des arythmies malignes survenues chez seulement 33%, 20% et 23% des patients ayant respectivement une classe fonctionnelle de la NYHA supérieure ou égale à III, un complexe QRS de plus de 120 ms et un intervalle QTc supérieur à 440 ms.

L'implantation d'un défibrillateur est loin d'être un geste anodin, des complications étant notées chez 16,25% des patients, dont certaines particulièrement sévères pour 4 d'entre eux.

Des thérapies appropriées ont été constatées chez près de 29% des patients appareillés. On retrouve donc des chiffres à peu près similaires aux études MADIT II et SCD-HeFT.

Au niveau thérapeutique, une plus grande partie de nos patients étaient traités par bêta bloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion que dans l'étude MADIT II.

La prescription d'un traitement pharmacologique et l'observance thérapeutique sont primordiales, notamment le traitement bêta bloquant. Plusieurs études ont en effet montré que

leur absence est un facteur prédictif de survenue d'arythmies ventriculaires⁷⁸ et de thérapies appropriées délivrées par les défibrillateurs⁷⁹.

Une sous étude rétrospective de MADIT II a retrouvé que l'utilisation de statines était associée à une baisse de 35 % des décès d'origine cardiaque ou de survenue d'arythmies ventriculaires malignes, et à une diminution de 28 % des chocs électriques délivrés pour tachycardie/fibrillation ventriculaire⁸⁰.

On remarque par ailleurs la faible utilisation de l'Amiodarone en première intention chez ce type de patients. Cette molécule est en revanche quasiment ajoutée après la survenue d'une arythmie maligne.

La comparaison des populations atteintes de cardiomyopathie dilatée non ischémique et de celle ischémique ne retrouve pas de grande différence sur les caractéristiques générales hormis celle déjà soulignée de la prépondérance masculine chez les coronariens.

Les médicaments utilisés sont eux aussi quasi similaires, exceptions faites des statines et du traitement anti agrégant plaquettaire qui s'expliquent par la prescription du traitement « BASIC » après une nécrose myocardique.

L'évolution rythmique et clinique n'apparaît pas significativement différente entre ces populations. Il existe cependant possiblement un manque de puissance du fait de la petite taille des groupes étudiés.

Ce travail conforte donc l'idée que seul un tiers de la population de patients implantés en prévention primaire d'un Défibrillateur Automatique Implantable en retire un bénéfice. Une sélection plus précise apparaît par conséquent nécessaire.

C-2.2- Stratégie optimale de stratification ?

Quand un patient est en cours d'évaluation de son risque de mort subite cardiaque, il y a plusieurs questions importantes qui doivent être abordées.

Tout d'abord, l'objectif spécifique de cette stratification doit être identifié.

Le choix des tests peut varier si le but est de déterminer la pertinence de l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable, ou d'adapter son traitement médical ou encore de fournir des informations sur le pronostic.

Actuellement, il n'y a pas de vrai consensus sur le niveau de risque qui justifie une intervention, et cette situation est aggravée par le fait que le rapport bénéfice / risque d'une telle procédure chez un patient puisse différer de celui observé dans les essais à grande échelle. De plus, la tolérance individuelle et commune du risque peut différer.

Ces questions ne sont pas soumises à une évaluation dans les essais cliniques et, par conséquent, seul le jugement clinique peut être utilisé par le praticien pour y remédier.

Un autre problème important est d'évaluer le meilleur moment pour procéder à cette évaluation.

Les premières stratifications du risque ont été faites chez des patients en post infarctus immédiat. Cependant de nombreuses études ont montré des changements « temps-dépendant » dans la plupart des techniques de stratification de risque, y compris la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'hyperexcitabilité ventriculaire, les potentiels tardifs et la variabilité sinusale.

Bien qu'il existe un risque continu, et peut-être même accru, de mort subite cardiaque chez les patients à distance de leur nécrose myocardique, il existe un risque de mortalité important dans les premiers mois en post infarctus dont la cause n'est pas clairement identifiée. La plupart des essais de défibrillateur en prévention primaire ont spécifiquement exclu ces patients et n'ont porté que sur des patients à distance de leur infarctus du myocarde.

En revanche, l'étude DINAMIT, qui comprenait des patients inclus dans les 40 jours suivant leur infarctus n'a pas montré de bénéfice en termes de survie chez ceux implantés.

De même, l'essai CABG-Patch n'a constaté aucun avantage en termes de survie pour ceux appareillés.

En outre, il a été montré récemment que l'Eplérenone réduit le risque de mort subite cardiaque de 37% à 30 jours dans un essai randomisé de patients ayant un infarctus aigu du myocarde, une dysfonction systolique ventriculaire gauche, et en insuffisance cardiaque, ce qui suggère que des thérapies alternatives puissent être nécessaires pendant cette période pour réduire le risque de mort subite cardiaque³⁵.

Il n'existe pas de données permettant d'identifier la stratégie optimale de stratification du risque ou la combinaison des tests à effectuer.

Elle devrait identifier surtout les patients qui connaîtront une mort subite rythmique et non ceux qui ne le feront pas. Aucune de celles existantes n'atteint cet objectif.

Il existe un grand nombre d'études cliniques qui ont combiné différentes techniques disponibles, avec une amélioration notable de la sensibilité et la spécificité. Les essais cliniques randomisés avec implantation de Défibrillateur Automatique Implantable ont généralement combinés l'altération de la fonction systolique avec au moins un des autres facteurs de risque.

L'insuffisance de ces approches est soulignée par le fait que la plupart des victimes de mort subite cardiaque n'ont pas une fraction d'éjection ventriculaire gauche basse.

Ainsi, des recherches complémentaires sont nécessaires pour déterminer lesquels de ces multiples tests disponibles doivent être effectués, s'ils doivent l'être de manière séquentielle ou simultanée, et si le risque d'un patient doit être évalué avec une certaine régularité en l'absence de changement dans son état clinique.

De plus, si la stratification du risque doit être appliquée à une population ayant un risque global faible de mort subite cardiaque afin d'identifier un sous-groupe présentant un risque plus significatif, il est probable que plusieurs tests devront être intégrés dans une stratégie de stratification ; un test unique, même avec une bonne sensibilité et spécificité, lorsqu'il est appliqué à une population avec une faible incidence de mort subite cardiaque aura une faible valeur prédictive positive.

Il est clair que la poursuite des progrès dans la stratification non invasive du risque passera par l'amélioration des résultats optimaux obtenus avec chaque approche par l'utilisation combinée des tests et/ou des perfectionnements dans la méthodologie afin de mieux détecter les déterminants physiopathologiques des arythmies ventriculaires malignes.

Bien que l'absence d'une stratégie dominante utilisant ces techniques soit certainement due en partie à l'absence de données d'essais cliniques, il est également important de considérer qu'il puisse y avoir des limitations aux techniques actuelles.

La plupart de ces techniques se concentrent sur la détermination des substrats électrique, autonome, ou anatomique du patient au repos, lorsque le risque de mort subite cardiaque est faible. Certaines des techniques impliquent des évaluations au cours d'un effort et en période de récupération, périodes à risque relativement augmenté de mort subite cardiaque et d'arythmies ventriculaires.

De toute évidence, il existe d'autres facteurs qui pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la mort subite cardiaque. Des documents récents de consensus ont souligné les concepts de « plaque vulnérable », de « sang vulnérable » (ayant tendance à la thrombose), et de « myocarde vulnérable ». De nouvelles approches englobant une évaluation plus générale de «vulnérabilité» à la mort subite, comme le profilage génétique, les marqueurs sériques, et les nouvelles techniques d'imagerie sont nécessaires³⁵.

Par ailleurs, malgré l'implantation d'un Défibrillateur Automatique Implantable permettant de réduire le taux de mortalité de cause rythmique, il persiste un nombre important de décès de cause non rythmique, parfois précoces après l'implantation.

Une équipe a cherché à déterminer des facteurs prédictifs de décès dans l'année suivant l'appareillage dans le but d'une part d'identifier les patients à haut risque et ainsi de leur proposer une prise en charge adaptée de ces facteurs de risque afin d'améliorer leur survie et donc le rapport coût/efficacité.

D'autre part, il est possible aussi que l'implantation d'un défibrillateur dans cette population à plus haut risque de décès non rythmique à court et moyen terme soit à discuter car sans réel bénéfice.

Il en ressort que les antécédents de fibrillation auriculaire ($p < 0,001$), l'existence d'un diabète ($p = 0,004$), d'un faible indice de masse corporelle ($p = 0,001$), d'une faible pression artérielle moyenne ($p = 0,04$), d'un statut fonctionnel altéré selon les stades de la NYHA ($p = 0,006$) sont associés de manière significative à un risque accru de décès à 1 an⁸¹.

Dans l'étude MADIT II on constatait un plus grand nombre d'hospitalisations dues à de l'insuffisance cardiaque dans le groupe défibrillateur, avec comme explications possibles une survie plus importante chez ceux ayant un défibrillateur, un effet nuisible de la stimulation ventriculaire sur l'état hémodynamique et les effets secondaires des chocs électriques endocavitaires.

Les patients implantés d'un défibrillateur en prévention primaire ont un taux de mortalité augmenté s'ils reçoivent des chocs électriques appropriés et/ou non appropriés.

La cause la plus fréquente de cette mortalité est l'insuffisance cardiaque sévère. Les chocs produisent en effet des dégâts directement sur le myocarde, une contraction d'une zone nécrosée et fibrosée pouvant induire une inflammation permanente.

Ces changements contribuent à une dysfonction ventriculaire chez des patients dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est déjà altérée.

Un tiers des patients implantés ont des problèmes psychologiques, et les études ont démontré que ces patients ont une moins bonne qualité de vie, avec des troubles émotionnels, durant les mois suivant les chocs électriques.

Les patients présentant une anxiété et un syndrome dépressif ont une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (rôle de l'adrénaline) avec une augmentation de l'activité sympathique et une baisse du tonus vagal. Or une stimulation sympathique chronique pourrait affecter directement le myocarde et aggraver la dysfonction cardiaque. Par conséquent bien que le Défibrillateur Automatique Implantable soit un moyen de sauver des vies, cela peut contribuer à aggraver la progression de l'insuffisance cardiaque⁸².

Enfin, selon une publication récente, l'implantation prophylactique d'un Défibrillateur Automatique Implantable a un rapport coût/bénéfice raisonnable quand les recommandations sont correctement suivies⁸³.

C-3- Conclusion et perspectives d'avenir

En post infarctus moins de 10 % des patients correspondent aux critères MADIT II.

La mort subite est une cause majeure de mortalité chez les patients présentant une cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique ou non à fonction systolique altérée.

La majorité des décès est secondaire à la survenue d'arythmies ventriculaires malignes, ces évènements survenant le plus souvent chez des patients asymptomatiques et étant ainsi les premières manifestations de la cardiopathie.

Devant le nombre élevé de patients concernés, une évaluation du risque rythmique apparaît indispensable afin de guider leur prise en charge et d'élaborer une stratégie pour les traiter de manière prophylactique. De nombreuses techniques invasives et non invasives ont ainsi été développées pour tenter une détermination pronostique en établissant une stratification du risque garantie et efficiente.

Cependant malgré l'importance de ce problème de santé publique, tant l'identification des facteurs contribuant aux arythmies ventriculaires que la recherche d'agents anti arythmiques sûrs et efficaces restent difficiles.

Le Défibrillateur Automatique Implantable a permis d'améliorer la survie en prophylaxie primaire chez une population de plus en plus importante. Cependant en raison d'une morbidité potentielle et d'un coût non négligeable, il est nécessaire de continuer de chercher

les groupes en tirant le plus de bénéfice, et de préciser les indications pour l'utilisation pour la pratique clinique.

Toutes les études réalisées sur l'implantation de défibrillateur en prévention primaire montrent que seule une proportion limitée des patients implantés reçoit des thérapies appropriées et donc bénéficie réellement de leur appareil.

Cette stratégie qui a prouvé son efficacité dans des groupes à haut risque reste par ailleurs inapplicable à l'échelle de la population générale asymptomatique dans laquelle le nombre de cas de morts subites est le plus élevé.

Des études suggèrent que certains patients ont une susceptibilité particulière à développer une fibrillation ventriculaire, la cause la plus commune de décès chez des patients ayant ressuscité d'une mort subite étant un nouvel épisode d'arrêt cardiaque. Chez des patients ayant survécu à une arythmie ventriculaire maligne, le taux de récurrence dans les deux années qui suivent l'inclusion est important (25-40%). Par ailleurs, des patients ayant eu un infarctus du myocarde compliqué de fibrillation ventriculaire ne montrent pas de différence lésionnelle notable avec des patients ayant eu une nécrose myocardique sans événement rythmique majeur.

Plusieurs études cliniques ont démontré une prédisposition familiale à la mort subite.

L'enquête Prospective Parisienne montrait qu'un antécédent de mort subite chez un des parents multiplie le risque de mort subite par 2, et par 9 si les deux parents sont décédés de mort subite.

De plus, les sujets décèdent de mort subite à peu près au même âge que leurs parents. A l'inverse, le facteur familial n'augmente pas le risque de décès non soudain au cours de l'IDM. Dans l'étude de la population de Seattle une augmentation du risque de 50% a été rapportée si l'un des parents avait des antécédents de mort subite. Dans une étude en cours coordonnée par l'université d'Amsterdam et qui compare une cohorte d'infarctus avec ou sans mort subite inaugurale, le risque de décéder soudainement est 3,5 fois plus élevé lorsqu'il existe des antécédents familiaux de mort subite.

Dans la même étude les autres facteurs de risque (dyslipidémie, tabagisme, étendue des lésions coronaires) ne permettent pas de discriminer les groupes avec et sans mort subite. Ainsi il existerait une susceptibilité génétique individuelle (facteur primaire) qui favoriserait l'apparition d'un trouble du rythme grave dans un cœur anormal remodelé (facteur secondaire ou structurel) soumis à une agression ischémique (facteur tertiaire ou environnemental) qui en l'absence de modificateurs du risque (facteur primaire ou génétique) ne serait pas léthal. Découvrir la nature de la susceptibilité génétique permettrait de mieux appréhender le risque individuel et éventuellement une meilleure stratification des indications d'implantation de DAI.

Les quinze dernières années ont vu l'identification de nombreux gènes impliqués dans des maladies monogéniques rares à transmission mendélienne, telles que le syndrome du QT long ou le syndrome de Brugada, conduisant à un risque élevé de mort subite chez les individus porteurs de l'anomalie. Des gènes morbides ont pu être identifiés, le plus souvent par une approche familiale de clonage positionnel faisant appel à l'utilisation de marqueurs microsatellites.

Ces découvertes ont permis de focaliser l'attention sur des éléments clés participant à la genèse des arythmies, en particulier les canaux ioniques et les éléments du cytosquelette. Toutefois ces maladies rares ne représentent qu'une proportion très faible des morts subites de l'adulte.

Récemment certains polymorphismes génétiques ont pu être identifiés comme impliqués dans la survenue de chocs appropriés chez les porteurs de défibrillateurs, mais les études réalisées jusqu'à présent ont porté sur des populations mixtes de préventions primaire et secondaire, et sur des populations relativement petites qui amènent des difficultés d'interprétation et de puissance d'études. Il convient donc de poursuivre la recherche sur une population spécifique de patients porteurs d'une cardiomyopathie sévère implantés en prévention primaire.

L'identification de facteurs génétiques influençant le risque rythmique devrait permettre une meilleure stratification du risque et une meilleure sélection des patients devant relever d'un Défibrillateur Automatique Implantable.

Annexes

Tableau 1 - Population générale : caractéristiques

	n = 80 (%)
Femmes	14 (17,5)
Hommes	66 (82,5)
Age moyen lors de l'implantation (ans)	54 +/- 10,38
Durée moyenne du suivi (années)	2 +/- 1,38
DAI simple chambre	45 (56,25)
DAI double chambre	35 (43,75)
CMD non ischémique	20 (25)
CMI	60 (75)
Coronaires saines	19 (23,75)
Lésions mono tronculaires	22 (27,5)
Lésions bi tronculaires	14 (17,5)
Lésions tri tronculaires	25 (31,25)
Troubles du rythme supra ventriculaires pré implantation	20 (25)
Troubles du rythme ventriculaires pré implantation	49 (61,25)
Classe II NYHA pré implantation	59 (73,75)
Classe III NYHA pré implantation	21 (26,25)
Créatininémie > 100 µmol/L	33 (38,75)
Créatininémie < 100 µmol/L	47 (56,25)
SVP réalisée avant l'implantation	7 (8,75)
SVP positive	5 (6,25)
Rythme sinusal sur ECG pré implantation	73 (91,25)
FA sur ECG pré implantation	6 (7,5)
REE sur ECG pré implantation	1 (1,25)
Fréquence cardiaque moyenne sur ECG pré implantation (battements/min)	67 +/- 13,83
BAV 1° sur ECG pré implantation	16 (21,9)
Bloc de branche sur ECG pré implantation	42 (52,5)
Durée moyenne du QTc sur ECG pré implantation (ms)	425 +/- 25,16
Complications précoces post implantation	6 (7,5)
Complications tardives post implantation	7 (8,75)

Tableau 2 - Caractéristiques générales de la population, comparaison selon le sexe

	Femmes n = 14 (%)	Hommes n = 66 (%)	p-value
Age moyen lors implantation (ans)	53 +/- 9,56	55 +/- 10,57	0,508
Durée moyenne de suivi (années)	2,3 +/- 1,08	2,5 +/- 1,45	0,809
DAI simple chambre	8 (57,15)	37 (56)	0,824
DAI double chambre	6 (42,85)	29 (44)	
CMD non ischémique	7 (50)	13 (19,7)	0,04
CMI	7 (50)	53 (80,3)	
Coronaires saines	7 (50)	12 (18,2)	0,02
Lésions mono tronculaires	4 (28,5)	18 (27,3)	0,81
Lésions bi tronculaires	2 (14,3)	12 (18,2)	0,96
Lésions tri tronculaires	1 (7,14)	24 (36,36)	0,06
Troubles du rythme supra ventriculaires pré implantation	5 (35,7)	15 (22,7)	0,49
Troubles du rythme ventriculaires pré implantation	9 (64,3)	40 (60,6)	0,96
Classe II NYHA pré implantation	11 (78,5)	48 (72,7)	0,90
Classe III NYHA pré implantation	3 (21,5)	18 (27,3)	
Créatininémie > 100 µmol/L	2 (14,3)	31 (47)	0,05
Créatininémie < 100µmol/L	12 (85,7)	35 (53)	
SVP réalisée avant l'implantation	1(7)	6 (9)	0,77
SVP positive	1(7)	4 (6)	0,64
Rythme sinusal sur ECG pré implantation	12 (85,7)	61 (92,4)	0,77
FA sur ECG pré implantation	2 (14,3)	4 (6)	0,61
REE sur ECG pré implantation	0	1 (1,6)	0,38
Fréquence cardiaque moyenne sur ECG pré implantation (battements/min)	71 +/-17,3	66 +/-12,9	0,226
BAV 1° sur ECG pré implantation	1 (7)	15 (22,7)	0,29
Bloc de branche sur ECG pré implantation	6 (42,8)	36 (54,5)	0,61
Durée moyenne du QTc sur ECG pré implantation (ms)	423 +/- 21,87	426 +/-26,12	0,717
Délai moyen entre l'IDM et l'implantation (mois)	20 +/-38,7	67 +/-71,8	0,09
Complications précoces post implantation	3 (21,4)	3 (4,5)	0,10
Complications tardives post implantation	1 (7)	6 (9)	0,77

Tableau 3 – Caractéristiques générales, comparaison CMD/CMI

	CMD n = 20 (%)	CMI n = 60 (%)	p-value
Femmes	7 (35)	7 (11,6)	0,04
Hommes	13 (65)	53 (88,4)	
Age moyen lors implantation (ans)	51 +/-13,3	55 +/- 9,04	0,07
Durée moyenne de suivi (années)	2 +/- 1,03	2 +/- 1,49	0,92
DAI simple chambre	11 (55)	34 (56,6)	0,89
DAI double chambre	9 (45)	26 (43,4)	
Coronaires saines	18 (90)	1 (1,6)	1,026.e ⁻¹⁴
Lésions mono tronculaires	1 (5)	21 (35)	0,02
Lésions bi tronculaires	0	14 (23,4)	0,04
Lésions tri tronculaires	1 (5)	24 (40)	0,008
Troubles du rythme supra ventriculaires pré implantation	7 (35)	13 (21,6)	0,37
Troubles du rythme ventriculaires pré implantation	17 (85)	32 (53,3)	0,02
Classe II NYHA pré implantation	14 (70)	45 (75)	0,88
Classe III NYHA pré implantation	6 (30)	15 (25)	
Créatininémie > 100µmol/L	8 (40)	25 (41,6)	0,89
Créatininémie < 100 µmol/L	12 (60)	35 (58,4)	
SVP réalisée avant l'implantation	0	7 (11,6)	0,25
SVP positive	0	5 (8,3)	0,42
Rythme sinusal sur ECG pré implantation	17 (85)	56 (93,4)	0,49
FA sur ECG pré implantation	3 (15)	3 (5)	0,32
REE sur ECG pré implantation	0	1 (1,6)	0,56
Fréquence cardiaque moyenne sur ECG pré implantation (battements/min)	75 +/-18,3	64 +/-10,6	0,004
BAV 1° sur ECG pré implantation	3 (15)	13 (21,6)	0,74
Bloc de branche sur ECG pré implantation	11 (55)	31 (51,6)	1
Durée moyenne du QTc sur ECG pré implantation (ms)	421 +/- 25,21	427 +/-25,28	0,468
Complications précoces post implantation	2 (10)	4 (6,6)	1
Complications tardives post implantation	1 (5)	6 (10)	0,81

Tableau 4 – traitement de fin de suivi ou lors du premier évènement rythmique, population générale

N = 78 (%)	Oui		Non	
Béta bloquants	Femmes 12 (85,7)	69 (88,5) Dont 22 (32) à posologie optimale	Femmes 2 (14,3)	9 (11,5)
	Hommes 57 (89)		Hommes 7 (11)	
Sotalol	Femme 0	1 (1,3)	Femmes 14 (100)	77 (98,7)
	Homme 1 (1,5)		Hommes 63 (98,5)	
IEC	Femmes 8 (57,1)	66 (84,6) Dont 32 (48,5) à posologie optimale	Femmes 6 (42,9)	12 (15,4)
	Hommes 58 (90,625)		Hommes 6 (9,375)	
ARA II	Femmes 7 (50)	19 (24,3) Dont 6 (31,5) à posologie optimale	Femmes 7 (50)	59 (75,7)
	Hommes 12 (18,75)		Hommes 52 (81,25)	
Dont IEC et ARA II	Femmes 1 (7,1)	8 (10,25)		
	Hommes 7 (10,9)			
Acide acétylsalicylique	Femmes 3 (21,4)	28 (35,9)	Femmes 11 (78,6)	50 (64,1)
	Hommes 25 (39)		Hommes 39 (61)	
Statine	Femmes 10 (71,4)	64 (82) Dont 18 (28,125) à posologie optimale	Femmes 4 (28,6)	14 (18)
	Hommes 54 (84,375)		Hommes 10 (15,625)	
Amiodarone	Femmes 3(21,4)	16 (20,5)	Femmes 11 (78,6)	62 (79,5) dont 2 pour hyperthyroïdie sous cordarone
	Hommes 13 (20,3)		Hommes 51 (79,7)	
Anti arythmique de classe I	Femmes 0	0	Femmes 14 (100)	78 (100)
	Hommes 0		Hommes 64 (100)	

Tableau 5 – traitement de fin de suivi ou lors du premier évènement rythmique-comparaison CMD/CMI

	CMD n=19 (%)	CMI n=59 (%)	p-value
Béta bloquants	18 (94,7) dont 6 (33,3) à posologie optimale	51 (86,4) dont 16 (31,4) à posologie optimale	0,56
Sotalol	0	1 (1,6)	0,54
IEC	15 (79) dont 8 (53,3) à posologie optimale	51 (86,4) dont 24 (47) à posologie optimale	0,67
ARA II	7 (36,8)	12 (20,3)	0,25
Dont IEC et ARA II	3 (15,8)	5 (8,4)	0,63
Acide acétylsalicylique	2 (10,5)	26 (44)	0,01
Clopidogrel	2 (10,5)	12 (20,3) dont 8 (66,6) en association avec acide acétylsalicylique	0,53
AVK	9 (47,3) dont 2 (22,2) en association avec acide acétylsalicylique	35 (59,3) dont 5 (14,3) en association avec clopidogrel et 1 (2,8) avec clopidogrel et acide acétylsalicylique	0,51
Pas d'AVK ni AAP	8 (42,1)	0	1,389.e ⁻⁶
Statine	8 (42,1) dont 1 (12,5) à posologie optimale	56 (94,9)	1,098.e ⁻⁶
Amiodarone	5 (26,3)	11 (18,6)	0,69
Anti arythmique de classe I	0	0	

Tableau 6 – thérapies délivrées par DAI – population générale

N = 80 (%)	ATP	CEI
TV	11 (13,75)	7 (8,75)
FV	0	5 (6,25)
TSV	0	5 (6,25)
Dysfonctionnement (fracture sonde, déplacement, sur détection)	0	3 (3,75)

Tableau 7 – thérapies délivrées par DAI – comparaison selon sexe

	Femmes n=14 (%)	Hommes n=66 (%)	p-value
TV traitées par ATP	1 (7,1)	10 (15,15)	0,71
TV traitées par CEI	0	7 (10,6)	0,45
FV traitées par CEI	0	5 (7,5)	0,64
TSV traitées par CEI inappropriés	1 (7,1)	4 (6)	0,78
Dysfonctionnement (fracture sonde, déplacement, sur détection) traité par CEI inappropriés	0	3 (4,5)	0,96

Tableau 8 – thérapies délivrées par DAI – comparaison CMD/CMI

	CMD n= 20 (%)	CMI n=60 (%)	p-value
TV traitées par ATP	3 (15)	8 (13,3)	0,85
TV traitées par CEI	3 (15)	4 (6)	0,49
FV traitées par CEI	0	5 (7,5)	0,42
TSV traitées par CEI inappropriés	2 (10)	3 (5)	0,55
Dysfonctionnement (fracture sonde, déplacement, sur détection) traités par CEI inappropriés	0	3 (4,5)	0,73

Tableau 9 – évolution rythmique et clinique- comparaison selon sexe

	Femmes n=14 (%)	Hommes n=66 (%)	p-value
TV traitées par ATP ou CEI	1 (7,1)	17 (25,75)	0,24
FV traitées par CEI	0	5 (7,5)	0,64
Récidive d'arythmies malignes après un 1^{er} évènement, traitée par ATP ou CEI	0	10 (15,15)	0,22
CEI inappropriés pour TSV ou dysfonctionnement	1 (7,1)	7 (10,6)	0,92
Arythmies malignes après CEI inappropriés, traitées par ATP ou CEI	0	3 (4,5)	0,96
Complications sévères autres que CEI inappropriés	0	4 (6)	0,78
Arythmies malignes après prise en charge des complications	0	1 (1,5)	0,38
Bi ventricularisation	1 (7,1)	1 (1,5)	0,77
Assistance mono VG	0	1 (1,5)	0,38
Greffe cardiaque	2 (14,3)	5 (7,5)	0,77
Décès	0	6 (9)	0,53

Tableau 10 – évolution rythmique et clinique – comparaison CMD/CMI

	CMD n=20 (%)	CMI n=60 (%)	p-value
TV traitées par ATP ou CEI	6 (30)	12 (20)	0,53
FV traitées par CEI	0	5 (8,3)	0,42
Récidive d'arythmies malignes après un 1^{er} évènement, traitée par ATP ou CEI	3 (15)	7 (11,6)	1
CEI inappropriés pour TSV ou dysfonctionnement	2 (10)	6 (10)	0,72
Arythmies malignes après CEI inappropriés, traitées par ATP ou CEI	0	3 (5)	0,73
Complications sévères autres que CEI inappropriés	1 (5)	3 (5)	0,55
Arythmies malignes après prise en charge des complications	0	1 (1,6)	0,56
Bi ventricularisation	1 (5)	1 (1,6)	1
Assistance mono VG	1 (5)	0	0,56
Greffe cardiaque	0	7 (11,6)	0,25
Décès	0	6 (10)	0,32

Tableau 11 – traitement lors de survenue de première arythmie maligne traitée par DAI

	CMD		CMI		
	TV traitées par ATP n = 3(%)	TV traitées par CEI n =3 (%)	TV traitées par ATP n = 8 (%)	TV traitées par CEI n = 4 (%)	FV n = 5 (%)
Bétabloquants	2 (66,6) 1 avait CI au bétabloquant	3 (100)	8 (100)	3 (75)	5 (100)
IEC	3 (100)	3 (100)	7 (87,5)	4 (100)	4 (80)
ARA II	1 (33,3)	0	2 (25)	1 (25)	1 (20)
statine	1 (33,3)	0	7 (87,5)	3 (75)	5 (100)
cordarone	0	1 (33,3)	1 (12,5)	0	2 (40)

Annexe 12 : Rappel sur les recommandations

Classes

Classe I : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement est bénéfique, utile et efficace.

Classe II : situations dans lesquelles il y a des éléments contradictoires et/ou des divergences d'opinion sur l'utilité et l'efficacité du traitement :

IIa : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique.

IIb : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion.

Classe III : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement n'est ni utile ni efficace ou éventuellement nuisible.

Niveaux de preuves

A : fondé sur des données concordantes de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients ;

B : fondé sur des données provenant d'un nombre limité d'études randomisées comprenant un faible nombre de patients ou de bons travaux non randomisés ou de registres d'observations ;

C : fondé sur un consensus des experts consultés.

Bibliographie

¹⁻ Nicolas G, Lecomte D. La mort subite d'origine cardiaque chez l'adulte; épidémiologie.

Bull Acad Nat Med, 1999; 183:1573-80.

²⁻ Vacheron A, Bounhoure JP. Groupe de travail de la commission IV. Recommandations de

l'Académie nationale de médecine. Bull Acad Natl Med 2007 ; 191 :1763-77.

³⁻ Katz E et al. La mort subite : de l'épidémiologie à la prévention. Rev Med Suisse 2007;

96:1-9.

⁴⁻ Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms

of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989;

117:151-9.

⁵⁻ Spaulding C, Rozenberg A, Laurent I. L'arrêt cardiaque extrahospitalier. Rev Prat 2000;

50:36-9.

⁶⁻ Petit P. Mort subite d'origine cardiaque: la chaîne de survie en France. Bull Acad Nat

Med, 1999; 183:1581-91.

⁷⁻ Billman GE. Cardiac autonomic neural remodelling and susceptibility to sudden cardiac

death: effect of endurance exercise training. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;

297:1171-1193.

⁸⁻ Naccarelli GV et al. Amiodarone: what have we learned from clinical trials? Clin Cardiol

2000; 23:73-82.

⁹⁻ Boutitie F et al. Amiodarone interaction with betablockers: analysis of the merged EMIAT

and CAMIAT databases. Circulation 1999; 99:2268-75.

- ¹⁰- Exner DV et al. Betablockers use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular fibrillation: the antiarrhythmics versus ICD trial. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34:325-33.
- ¹¹- Domanski MJ et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta analysis of randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:598-604.
- ¹²- Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
- ¹³-Wolfe DA et al. Update on implantable cardioverter-defibrillator. New, safer devices have led to change in indications. *Postgrad Med* 1998; 103:115-30.
- ¹⁴- Goldeberger Z, Lampert R. ICD: expanding indications and technologies. *JAMA* 2006, 295; 809-18.
- ¹⁵- Wolpert C et al. Quality of life in patients with ICD-In: Aliot E et al. Fighting SCD: a worldwide challenge. Futura Publishing Company. 2000, 661-9.
- ¹⁶-Sweeney MO et al. Influence of the ICD on sudden death and total mortality in patients evaluated for cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 92:3273-3281.
- ¹⁷- Grim W et al. Complications of third-generation ICD therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999; 22:206-11.
- ¹⁸- Wolfhard UF et al. Early and late surgical complications in subpectorally ICD systems. Experience in more than 100 patients. *Eur J Card Pacing Electrophysiol*.1997; 7:30-2.
- ¹⁹- Rosenqvist M et al. Adverse events with transvenous ICD: a prospective multicenter study. *Circulation* 1998; 98:663-70.
- ²⁰- Groh WJ et al. Interactions between electronic article surveillance systems and ICD. *Circulation*, 1999; 100:387-92.

- ²¹- Troubles du rythme ventriculaires graves chroniques, guide ALD5, HAS, juillet 2009.
- ²²- Maladie coronarienne, guide de l'HAS. mars 2007.
- ²³- Moss AJ et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk of ventricular arrhythmia: MADIT investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
- ²⁴- Greenberg H et al. Analysis of mortality events in the MADIT II. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1459-65.
- ²⁵- Wilber Dj et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:1082-1084.
- ²⁶- Zamman S et al. Outcomes of early risk stratification and targeted ICD implantation after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2009; 120:194-200.
- ²⁷- Hohnloser SH et al. Prophylactic use of an ICD after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481-8.
- ²⁸- Bigger JT Jr. Prophylactic use of ICD in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. CABG Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:1569-1575.
- ²⁹- Bänsch D et al. Primary prevention of SCD in idiopathic dilated cardiomyopathy. The CAT. *Circulation* 2002; 105:1453-8.
- ³⁰- Strickberger SA et al. Amiodarone versus ICD: Randomized Trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707-12.

- ³¹⁻ Kadish A et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-58.
- ³²⁻ Bardy GH et al. SCD-HeFT investigators. Amiodarone or an ICD for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
- ³³⁻ Bristow MR et al. Heart Failure management using implantable devices for ventricular resynchronization. COMPANION Trial. *J Card Fail* 2000; 6: 276-285.
- ³⁴⁻ Moss A et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338.
- ³⁵⁻ Goldberger JJ et al. AHA/ACC/HRS. Statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for SCD. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1179-1199.
- ³⁶⁻ Paolucci M. et al. Risk stratification for sudden cardiac death: should we just consider ejection fraction? *G Ital Cardiol* 2008; 9:275-325.
- ³⁷⁻ Berisso MZ et al. Prophylactic use of cardiac implantable defibrillators in patients with severe left ventricular dysfunction: how to deal with decision making among guidelines, clinical practice, ethical problems and limited economic resources. *G Ital Cardiol*, 2008; 9:338-54.
- ³⁸⁻ Goldenberg I et al. Risk stratification for primary implantation of an ICD in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288-96.
- ³⁹⁻ Zareba W et al. ICD efficacy in patients with heart failure and left ventricular dysfunction (from the MADIT II population). *Am J Cardiol* 2005; 95:1487-91.
- ⁴⁰⁻ Galante O et al. B-type natriuretic peptide levels stratify the risk for arrhythmia among ICD patients. *Clin Cardiol* 2008;31:586-9.

- ⁴¹⁻ Scott PA et al. Brain natriuretic peptide for the prediction of SCD and ventricular arrhythmia: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:958-66.
- ⁴²⁻ La Rovere MT et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
- ⁴³⁻ Huikuri HV et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 47-53.
- ⁴⁴⁻ Makikallio TH et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005; 26: 762-769.
- ⁴⁵⁻ Newby D, Grubb N. *cardiologie* 2006.
- ⁴⁶⁻ Huikuri HV et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30: 689-698.
- ⁴⁷⁻ Gang Y et al. Non invasive risk stratification for ICD placement, heart rate variability. *Am Heart Hosp J* 2009; 7:39-44.
- ⁴⁸⁻ Jouven X. *N Engl J of Med*, 2005.
- ⁴⁹⁻ La Rovere MT et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:487-494.
- ⁵⁰⁻ La Rovere MT. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103:2072-7.

- ⁵¹⁻ Freedman RA et al. Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 73-80.
- ⁵²⁻ Baldasseroni S et al. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
- ⁵³⁻ Moss AJ et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. MADIT investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:33-40.
- ⁵⁴⁻ Zabel M et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long term follow-up study. *Circulation* 1998; 97:2543-2550.
- ⁵⁵⁻ Spagias KS et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20:1158-1165.
- ⁵⁶⁻ Klingenheben T et al. T-wave alternans in microware frequency as a new indicator of disordered ventricular repolarization: physiopathology, methodology, clinical results. *Z Kardiol* 1999; 88:974-81.
- ⁵⁷⁻ Klingenheben T et al. MTWA: a new marker for non invasive risk stratification. *Z Kardiol* 2000; 89:57-61.
- ⁵⁸⁻ Vander Avoort CJ et al. MTWA as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left-ventricular dysfunction: a systematic review and meta analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9:5.
- ⁵⁹⁻ Costantini O et al. The ABCD trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of SCD prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:480-2.

- ⁶⁰⁻ Gold MR et al. Role of MTWA in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction. Primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in Heart Failure Trial substudy. *Circulation* 2008; 118:2022-2028.
- ⁶¹⁻ Cohen RJ. Enhancing specificity without sacrificing sensitivity: potential benefits of using MTWA testing to risk stratify the MADIT II population. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7:438-42.
- ⁶²⁻ Adachi K et al. Risk stratification for SCD in dilated cardiomyopathy using MTWA. *Jpn Circ J* 2001; 65:76-80.
- ⁶³⁻ Hohnloser SH et al. Usefulness of MTWA for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with DCM; results from a prospective observationned study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2220-4.
- ⁶⁴⁻ Chow T et al. Pronostic utility of MTWA in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Col Cardiol* 2006; 47:1820-7.
- ⁶⁵⁻ Chow T et al. Does MTWA testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1245-6.
- ⁶⁶⁻ Sandhu RK et al. Intracardiac alternans compared to surface T-wave alternans as a predictor of ventricular arrhythmias in humans. *Heart Rhythm* 2008; 5:e6-7.
- ⁶⁷⁻ Lander P et al. Analysis of abnormal intra-QRS potentials. Improved predictive value for arrhythmic events with the signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 1997; 95:1386-1393.
- ⁶⁸⁻ Bigger JT Jr et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the two years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69:250-258.

- ⁶⁹⁻ Crawford MH et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. *Circulation* 1999; 100:886-93.
- ⁷⁰⁻ Santini M et al. Clinical and arrhythmic outcomes after implantation of a defibrillator for primary prevention of sudden death in patients with post-myocardial infarction cardiomyopathy: the SEARCH-MI patients. *Eurospace* 2009; 11:476-482.
- ⁷¹⁻ Grimm W et al. Non invasive arrhythmia risk stratification in idiopathic DCM. *Circulation* 2003; 108:2883-91.
- ⁷²⁻ Hohnloser SH et al. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of NSVT after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1895-1902.
- ⁷³⁻ Buxton AE et al. Nonsustained ventricular tachycardia in coronary artery disease: relation to inducible sustained ventricular tachycardia. *Annals of Int Med* 1996; 125:35-39.
- ⁷⁴⁻ Thomas KE et al. The role of electrophysiologic study in risk stratification of SCD. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51:97-105.
- ⁷⁵⁻ Zipes DP et al. ACC/AHA/ESC. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of SCD. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-e346.
- ⁷⁶⁻ Epstein AE et al. ACC/AHA/HRS. Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rythm Abnormalities. *Circulation* 2008; 117: e350-e408.
- ⁷⁷⁻ Jeanblanc G. Coût- efficacité du DAI en prévention primaire de la mort subite
- ⁷⁸⁻ Grimm W et al. Non invasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy study. *Circulation* 2003; 108: 2883-91.
- ⁷⁹⁻ Randovic V et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1072-6.

⁸⁰⁻ Vyas AK et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the MADIT II. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 769-73.

⁸¹⁻ Stein KM et al. Predictors of early mortality in ICD recipients. *Eurospace* 2009; 11: 694-6.

⁸²⁻ Cevik C et al. Implantable CD and their role in heart failure progression. *Eurospace* 2009; 11:710-715.

⁸³⁻ Cowie MR et al. Lifetime cost-effectiveness of prophylactic implantation of a ICD in patients with reduced left ventricular systolic function: results of Markov modelling in a European population. *Eurospace* 2009; 11: 716-726.

NOM : TREUIL

PRENOM : Anne Sophie

Titre de Thèse : Devenir rythmique des patients implantés d'un
Défibrillateur Automatique Implantable en prévention primaire dans
la cadre d'une cardiopathie sévère. Expérience nantaise

RESUME

La mort subite représente une cause majeure de mortalité chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée à fonction systolique altérée. Ces décès sont principalement dus à des arythmies ventriculaires malignes.

Les mesures pharmacologiques ont montré leurs limites en prévention primaire et secondaire amenant au développement du Défibrillateur Automatique Implantable.

Cette implantation concerne cependant un nombre non négligeable de patients et seul un tiers de ceux-ci en retire un réel bénéfice. Une stratégie de stratification du risque de mort subite a donc été développée mais jusqu'à présent les facteurs prédictifs étudiés ont montré leurs limites pour identifier les groupes à haut risque.

MOTS-CLES

Défibrillateur Automatique Implantable ; Prévention primaire ; Cardiomyopathie sévère.