

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 87

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Cardiologie et maladies vasculaires

Par

Mr Jean-Baptiste GOURRAUD

Né le 17 Décembre 1981 à Cholet (49)

Présentée et soutenue publiquement le *13 octobre 2011*

Etude EVOCAV (EVOLution de la Conduction Atrio-Ventriculaire)

Président : Monsieur le Professeur Hervé LE MAREC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gilles LANDE

Table des matières

2. Abréviations	3
3. Résumé de l'étude	Erreur ! Signet non défini.
4. Introduction	4
4.1. L'étude des troubles de la conduction atrio-ventriculaire	4
4.2. Justification de l'étude	18
5. Méthodologie	19
5.1. Population étudiée	19
5.2. Déroulement de l'étude	22
5.3. Méthode d'analyse statistique	28
6. Résultats	30
6.1. Description de la population	30
6.2. Valeur pronostique de la mesure de l'intervalle HV	35
6.3. Critères pronostiques impliqués dans la survenue de BAV.....	39
7. Discussion	42
8. Conclusion	49
9. Financement	50
10. Bibliographie	51

1. Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AUC : aire sous la courbe

BAV : bloc atrio-ventriculaire

BAVIII : bloc atrio-ventriculaire complet

BBD : bloc de branche droit

BBG : bloc de branche gauche

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales

Courbe ROC : courbe Receiver Operating Characteristic

ECG : électrocardiogramme

EEP : exploration électrophysiologique

ETT : échographie cardiaque trans-thoracique

EVOCV : EVolution de la Conduction Atrio-Ventriculaire

HBAG : hémibloc antérieur gauche

HBPG : hémibloc postérieur gauche

HV : intervalle mesuré entre le potentiel H et le potentiel V lors de l'EEP

MS : millisecondes

RESO : REseau de Stimulation du grand Ouest

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

Introduction

1.1. L'étude des troubles de la conduction atrio-ventriculaire

La découverte dès l'époque égyptienne des bruits du cœur traduisant les mouvements cycliques des valves cardiaques, introduisit la notion d'un fonctionnement rythmique du système circulatoire. Après 3000 ans, les premiers cas de bradycardie symptomatique furent décrits par Morgagni à travers l'histoire de deux hommes d'une soixantaine d'années atteints « d'attaques semblables à l'épilepsie » pendant lesquelles le pouls était inférieur à trente battements par minute(1). Ces premières observations trouvèrent écho un siècle plus tard dans les descriptions d'Adams puis surtout de Stokes qui, le premier, observa une dissociation entre le battements des veines jugulaires et le pouls radial, témoin objectif de la dissociation auriculo ventriculaire(2,3). Pour l'ensemble de ces cas, l'évolution des symptômes s'effectuait par accès récurrents, parfois de plus en plus fréquents, jusqu'au décès des patients.

La description des symptômes associés à ces bradycardies a été attribuée à Adams et Stokes au sein de la syncope dite d'Adams-Stokes, terme encore utilisé de nos jours pour décrire une perte de connaissance brutale d'origine cardiaque, mais le bloc auriculo ventriculaire a en réalité été démontré pour la première fois par Galabin, à l'aide d'un apex-cardiogramme basé sur l'enregistrement graphique des variations du choc de pointe(4). **Figure 1**

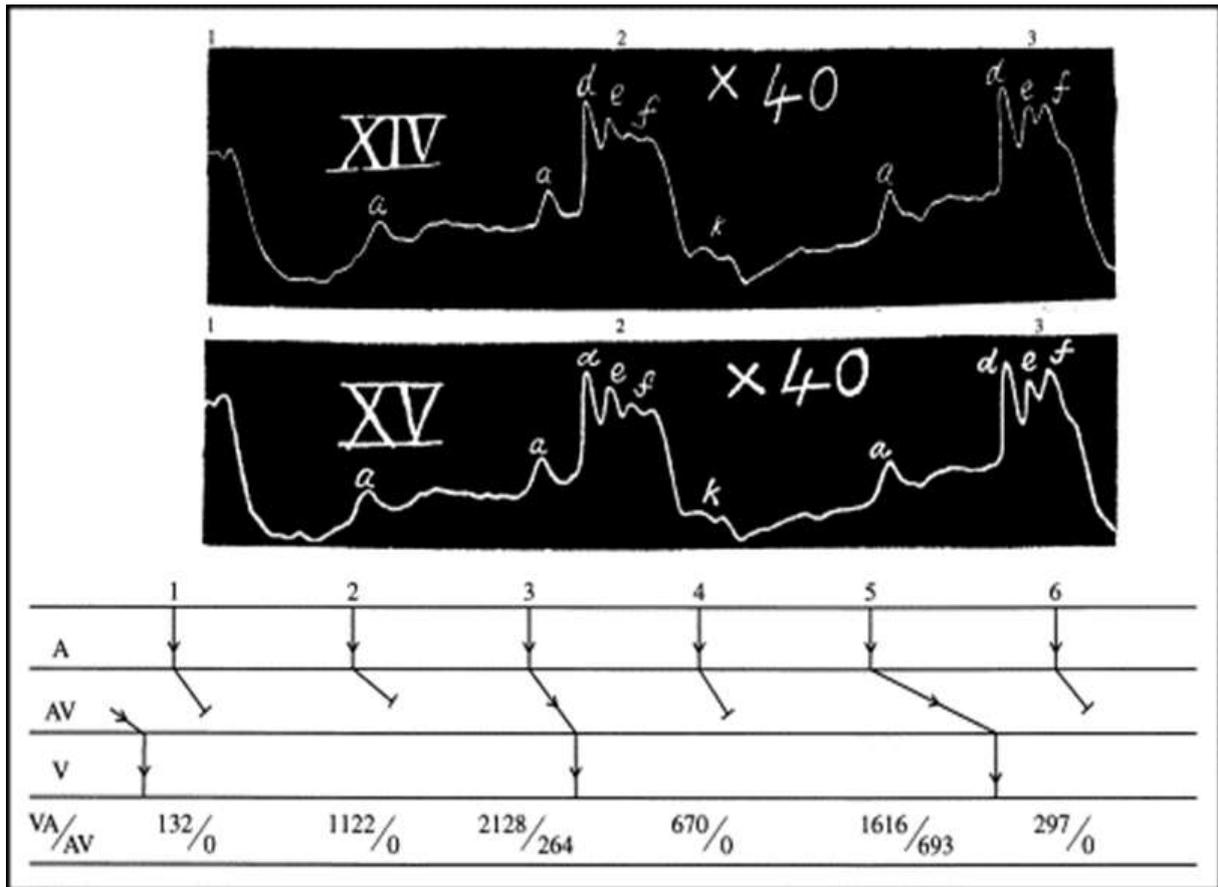


Figure 1 :

Première description de BAV de haut grade d'après Galabin

Les ondes mécaniques transmises par l'apex (choc de pointe) sur la paroi thoracique sont enregistrées au cours du temps par l'apex-cardiogramme permettant de mettre en évidence une dissociation entre les ondes atriales (a et K) et les ondes ventriculaires (d, e, f).

Les travaux de physiologie permirent à la même époque d'identifier une voie de conduction préférentielle de l'influx électrique dans le myocarde animal, au niveau de la jonction auriculo-ventriculaire(5). Wilhelm His individualisa cette voie, nécessaire à la dépolarisation synchrone des territoires myocardiques auriculaire et ventriculaire, en lui laissant son nom(6). La description complète du tissu de conduction cardiaque nécessita de nombreux travaux, qui débutèrent par ceux de Purkinje en 1839 et se poursuivirent notamment par ceux de His et de Tawara, à partir desquels on distingue désormais les troubles de conduction infrahissiens (du faisceau de His au myocarde ventriculaire) des troubles de conduction suprahissien (atriaux et atrio-ventriculaire) (7). **Figure 2**

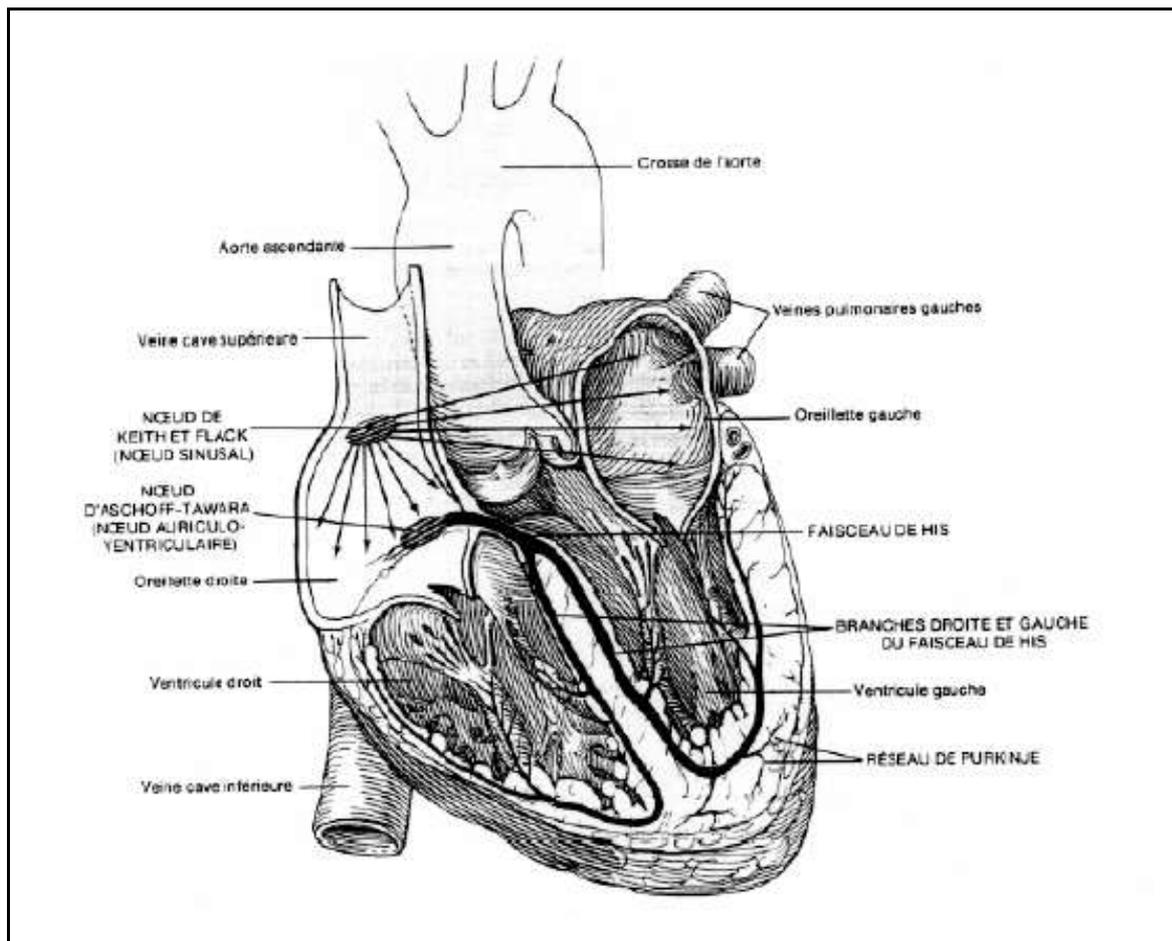


Figure 2 :

Schéma anatomique des voies de conduction cardiaque

L'influx électrique naissant du nœud sinusal, se propage dans l'oreillette droite jusqu'au nœud auriculo-ventriculaire. Il chemine ensuite le long du faisceau de His et de ses branches, droite et gauche, pour atteindre les ventricules par le réseau de Purkinje.

Le tournant de l'étude des troubles de conduction intervint suite à la mise au point de l'électrocardiogramme par Waller puis Einthoven définissant une activation électrique distincte et successive des oreillettes (onde P) et des ventricules (onde QRS) (8,9).

Après la première description électrocardiographique par Simon d'un bloc atrio-ventriculaire complet paroxystique, les multiples travaux sur l'ECG permirent d'établir une classification des différents types de trouble de conduction selon la localisation de l'atteinte (oreillettes, nœud atrio-ventriculaire, faisceau de His et ses branches droite et gauche, réseau de Purkinje), la persistance et le caractère complet du bloc(7,10–12).

Le BAV de type III, ou les ventricules deviennent totalement indépendant des oreillettes, correspond à l'évolution ultime de ces anomalies de conduction de l'influx électrique et représente la majeure partie des observations réalisées à l'époque du fait notamment de son implication clinique allant de l'asthénie à la mort subite.

Le cycle cardiaque devint ainsi la résultante d'un couplage électromécanique lié à un influx électrique se propageant des oreillettes vers les ventricules, le long de voies de conduction intrinsèques, pour atteindre l'ensemble des cellules myocardiques. Lors d'un bloc auriculo-ventriculaire complet, les ventricules, devenus électriquement indépendants, battent alors au rythme propre de leur excitabilité cellulaire spontanée, générant une dissociation des ondes P et des QRS sur l'ECG. **Figure 3**

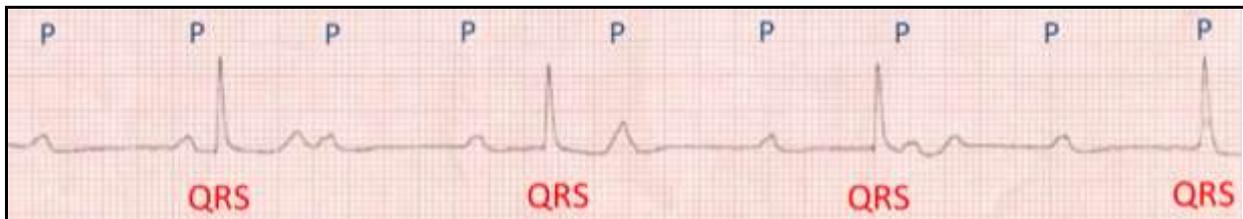


Figure 3 : Electrocardiogramme de bloc auriculo-ventriculaire complet

Les activités atriales (onde P) et ventriculaires (QRS) apparaissent chacune selon leur fréquence propre. Il existe une dissociation du rythme auriculo-ventriculaire marquée par des intervalles P-P et QRS-QRS constants mais distincts.

La principale cause de ce type de bloc atrio-ventriculaire est dégénérative, se caractérisant par une altération progressive de la conduction, au sein de la maladie de Lenègre(13). Cette maladie progresse avec le vieillissement par une fibrose du faisceau de His et de ses branches, entraînant souvent, initialement, une anomalie mineure de conduction de ce faisceau ou de l'une de ses branches, parfois un bloc atrio-ventriculaire transitoire(14,15). Son évolution demeure dans tous les cas imprévisible dans le temps sans facteur déclenchant ou pronostique évident(16).

La découverte récente de mutations d'un canal sodique codé par le gène SCN5A associées à la maladie de Lenègre, n'a fait que renforcer cette impuissance à prévoir l'apparition d'un bloc, notamment au travers des porteurs sains de ces formes familiales qui, bien qu'à risque de développer ultérieurement des troubles de conduction, ne présentent pas nécessairement d'anomalies cliniques ou para cliniques prémonitoires(17,18).

Si l'évolution de troubles conductifs simples sur l'électrocardiogramme est imprévisible, il s'agit cependant d'un premier signe d'atteinte du système conducteur pouvant évoluer vers le BAV complet.

De multiples études ont été réalisées pour stratifier ce risque en fonction du type d'anomalie électrocardiographique retrouvé. Le point central de ces études est l'atteinte du système conducteur infrahissien se traduisant à l'ECG par la présence de bloc de conduction dans les branches du faisceau de His.

La prévalence de ces troubles de conduction dans les grandes cohortes de la population générale représente environ 0,3% pour le bloc de branche droit, entre 0.1 et 0.8% pour le bloc de branche gauche et environ 0.5 et 1 % pour l'atteinte isolée de ses branches respectives antérieure et postérieure(19-24).

La présence isolée d'un simple bloc complet de la branche droite, fin faisceau de conduction cheminant le long de l'endocarde ventriculaire droit, ne s'associe que faiblement et non significativement à la survenue de troubles de conduction et de mort subite(25,26).

L'existence d'un bloc complet et isolé de la branche gauche, faisceau plus volumineux se divisant en deux branches dans le myocarde ventriculaire gauche, semble être un précurseur plus fréquent de morbi mortalité(27). Dans la population de Framingham, Scheinder et al. décrivent ainsi une mortalité cumulée à 10 ans de 50% tandis que Rabkin et al. retrouvent une incidence annuelle de mort subite sur 10 ans de 17.2 ‰ et Rowlands et al. un risque relatif de décès de 1.3 (23,26,28). La proportion d'évolution vers des troubles de la conduction de haut grade est difficile à évaluer dans ces études par manque de données cliniques. En présence de syncopes, il a cependant pu être démontré qu'un bloc de branche gauche est prédictif de la survenue de BAV(29,30). La présence d'un bloc de branche droit n'est pas dans ce cas un facteur prédictif significatif de survenue ultérieure de BAV(31).

En cas de bloc isolé de l'un des deux faisceaux de la branche gauche, il n'a pas pu être démontré d'évolution vers un trouble de conduction de plus haut grade(22).

L'atteinte combinée des deux systèmes conductifs, droit et gauche, est cependant une étape supplémentaire vers la survenue de troubles conductifs de haut grade avec des incidences variables selon les études et restant relativement faibles en l'absence de symptômes. L'évolution vers le BAV est en moyenne pour l'association bloc de branche droit et hémibloc antérieur gauche de 10 à 16% par an, allant de 2.35% de BAV à 3 ans pour des blocs bifasciculaires selon Depasquale et al., à 24% de progression des troubles conductifs à 40 mois pour des blocs trifasciculaires selon Lichstein et al.(32–36). L'existence d'un bloc de branche droit associé à un hémibloc postérieur gauche est un facteur pronostique d'évolution vers le BAV encore plus péjoratif avec des incidences annuelles variant de 21 à 75%(35,37).

L'existence d'hémiblocs de branche gauche, de bloc de branche droit, de bloc de branche gauche et enfin de l'association d'un bloc de branche droit et d'un hémibloc de branche gauche sont donc des variables prédictives, respectivement croissantes, de morbi mortalité cardiaque.

Le risque d'évolution vers le BAV complet n'a cependant pu être démontré que pour les blocs bifasciculaires, associant bloc de branche droit et hémibloc de branche gauche, et le bloc de branche gauche complet associé à une syncope.

De plus, la valeur pronostique de ces constatations électrocardiographiques est très dépendante des symptômes et de la présence d'une cardiopathie sous-jacente, expliquant les variations d'incidence de BAV et de mort subite retrouvées entre les différentes études(38–40). Les études de Scheinder et al. et de Fahy et al. soulignent notamment l'association significative du bloc de branche gauche et de la maladie coronaire rendant le pronostic global plus sombre(24,28,41). La présence d'une cardiopathie sous-jacente est ainsi un facteur fondamental de l'évolution clinique d'un trouble de conduction et du risque de mortalité, exprimant ainsi les limites de puissance de la stratification du risque de trouble de conduction par l'ECG.

Ainsi, l'électrocardiogramme seul, reste impuissant pour prédire la survenue de BAV. Il ne permet notamment que rarement de définir la localisation infra ou suprahissienne d'un BAV ou de trouble de conduction. Cette distinction anatomique présente pourtant un intérêt clinique direct puisque la plupart des BAV complets proviendraient de troubles de conduction intra ventriculaires et donc infrahissiens, atteignant plus de 90% dans les populations âgées (42).

Cette localisation fut permise chez l'animal, dans le même temps que le développement de l'ECG, par l'apparition de méthodes d'étude endocavitaire de l'activation des voies de conduction(43-45). La technique permettant de dissocier un potentiel atrial, Hissien et ventriculaire a été transposée chez l'homme en 1969 par Scherlag et al. à l'aide d'une sonde bipolaire insérée dans les cavités cardiaques par voie veineuse fémorale, ouvrant ainsi un nouveau champ d'étude des troubles de conduction(46,47).

Les ondes de dépolarisation A, atriale, H, du faisceau de His et V du ventricule définissent ainsi sur le tracé enregistré des délais A-H et H-V correspondant respectivement au délai de conduction suprahissien incluant le nœud atrio-ventriculaire, et infrahissien permettant de localiser d'éventuelles anomalies de conduction.

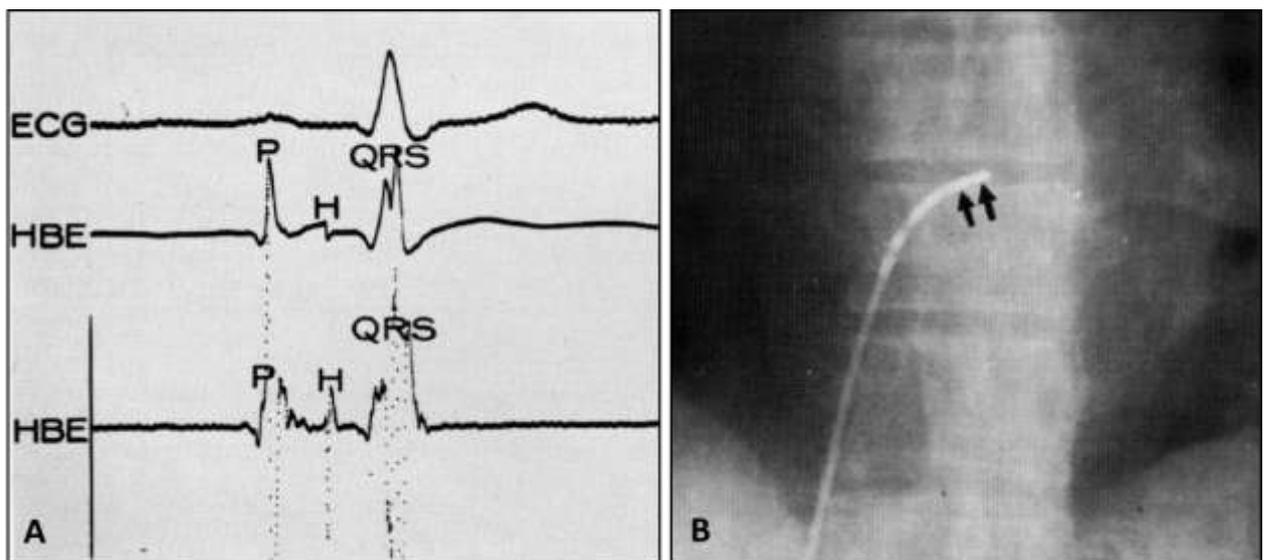


Figure 4 : Premier enregistrement endocavitaire de potentiel Hissien chez l'homme d'après Scherlag

A : Les activités atriales (onde P) et ventriculaires (onde QRS) sont reliées par un segment définissant la conduction atrio-ventriculaire et au sein duquel existe un potentiel Hissien (onde H). Ce dernier sépare la conduction auriculo-ventriculaire en un temps atrionodal (P-QRS) et un temps hissoventriculaire (H-QRS). Les ondes P, H et QRS sont respectivement dénommées de nos jours ondes A, H et V.

B : position radioscopique de la sonde permettant l'enregistrement du potentiel Hissien (vue de face).

L'apport a été fondamental dans la compréhension physiopathologique des troubles, en dissociant les sièges suprahissiens de bloc auriculo-ventriculaire, et infrahissiens avec un pronostic péjoratif, de la même manière que dans la différenciation respective des BAV de type 2 Mobitz 1 et Mobitz 2(48–52). La localisation infrahissienne signe en effet une altération de la conduction dans le faisceau de His ou dans ses branches, et témoigne de la gravité d'un BAV par une fréquence cardiaque d'échappement ventriculaire plus lente(52).

Au-delà de la localisation d'un bloc constitué, la mesure de l'intervalle HV fut rapidement utilisée pour tenter de stratifier le risque d'évolution vers un bloc atrio-ventriculaire après une perte de connaissance d'étiologie indéterminée ou en présence de troubles de conduction de type bloc de branche.

Les valeurs normales de l'intervalle HV ont été établies durant les années 1970 entre 30 à 60 ms selon les études de Damato et al., Narula et al., Bekheit et al., Dhingra et al. Mandel et al. et Koppersmith et al.(53–59). Malgré des valeurs d'intervalle HV comparables, les études de Mandel et al. Koppersmith et al. ne représentent pas des patients indemnes de cardiopathie puisque incluant respectivement des patients suspect de syndrome de Lown Ganong Levine (intervalle HV entre 35 et 50ms) et des patients subissant une chirurgie cardiaque, essentiellement pour cardiopathie congénitale (intervalle HV entre 35 et 54 ms)(57,58). Les autres études, malgré des populations comparables de patients sains avec ECG normal, décrivent une valeur maximale de l'intervalle HV variant de 45 ms pour Narula et al. et Bekheit et al., à 60 ms pour Damato et al.(54,55,59,60).

C'est finalement l'étude de Dhingra et al., comprenant le plus grand nombre de patients (61 patients asymptomatiques avec ECG normal), qui permet d'établir les valeurs reconnues de nos jours comme normales entre 35 et 55ms(56).

A partir de ces valeurs, il a été montré qu'un allongement de l'intervalle HV signait une atteinte infrahisienne des voies de conduction, laissant suspecter l'existence d'un BAV paroxystique comme cause de la symptomatologie, après une syncope et en présence d'anomalie mineure de conduction sur l'ECG de base(47).

Cependant la valeur pronostique et numérique de cet intervalle a longtemps été débattue avec des résultats demeurants contradictoires dans la littérature. **Tableau 1**

La valeur seuil de cet allongement, prédictive de BAV, varie de 45 ms pour l'étude de Narula et al. à 80 ms pour Dhingra et al.(53,61).

La première étude, de Narula et al., ne correspond qu'à une étude cas témoin sur une population de 20 patients sans exploitation statistique possible(53).

L'équipe de Dhingra a présenté successivement trois études de la valeur pronostique de l'allongement de l'intervalle HV. D'abord Denes et al. ont pu mettre en évidence sur 119 patients asymptomatiques avec bloc bifasciculaire à l'ECG, une augmentation globale de mortalité faiblement significative sans toutefois identifier de progression des troubles de conduction entre les patients présentant un intervalle HV allongé (n=33) ou dans les valeurs normales(62). L'étude a été poursuivie par Dhingra et al. sur 518 patients présentant un bloc bifasciculaire ou un bloc de branche complet, dont 12% présentaient des symptômes. De la même façon, une augmentation de mortalité a pu être démontrée au-delà d'une mesure de l'intervalle HV de 55 ms (32 vs 57% à 3.1 ans) mais avec une proportion plus importante de cardiopathie notamment ischémique (63). Cette augmentation s'associe à une progression des troubles conductifs devenant plus volontiers trifasciculaires (12vs 28 % à 7 ans) sans association avec un BAV complet. Une précédente étude avait été réalisée sur 18 patients par Dhingra et al., ne retrouvant pas de facteur pronostique sur la survie et les troubles de conduction d'un allongement de l'intervalle HV supérieur à 80 ms(61).

L'équipe de Scheinman a également présenté 3 travaux successifs sur la valeur pronostique de l'intervalle HV. La première étude concernant 121 patients avec bloc de branche dont un tiers avait présenté une syncope, a permis de mettre en évidence une augmentation de mortalité totale et de survenue de BAV sur le suivi clinique à 18 mois(64). Cette étude a été poursuivie par deux études successives permettant d'obtenir une population de 313 puis 401 patients, répartis selon la mesure de leur intervalle HV. Malgré la faible proportion de patients symptomatiques, Scheinman et al. ont pu retrouver une augmentation significativement croissante de survenue de BAV avec des valeurs seuils de l'intervalle HV de 70 et 100ms(65,66). Ils n'ont cependant pas pu démontrer dans cette population d'augmentation de mort subite ni, point plus surprenant étant donné ces résultats, d'amélioration de la symptomatologie pour les 77 patients implantés d'un stimulateur cardiaque(66).

Peters et al. n'ont pas pu démontrer d'implication de l'intervalle HV dans la survenue de BAV ou de mort subite sur une population de 90 patients dont 18 avaient présenté une syncope(67).

Sur l'ensemble de ces 8 études, la proportion de patients ayant présenté des symptômes est faible et inégale. De plus, la présence d'une cardiopathie sous-jacente aux troubles de conduction est peu dépistée (pas d'échographie systématique, pas de recherche de coronaropathie) bien que démontrée comme importante pour le pronostic. Ces données rendent difficile la comparaison des populations étudiées et l'extrapolation des valeurs seuils d'intervalle HV à une population générale, du fait de l'implication pronostique des syncopes et d'une cardiopathie sous-jacente dans la survenue de BAV et de mort subite.

Les études de Gronda et al., Bergfeldt et al., Gaggioli et al. et Marti-Almor et al. se sont intéressées à une population de patients symptomatiques sous la forme de syncope, avec dépistage systématique de cardiopathie(29,68–70).

L'étude de Gronda et al., portant sur 107 patients présentant une syncope avec allongement de l'intervalle HV, retient comme valeur prédictive de survenue de BAV à 48 mois, un seuil de 63 ms pour l'intervalle HV (68).

L'étude de Gaggioli et al. est la première à impliquer la notion de suivi par implantation d'un stimulateur cardiaque aux 53 patients inclus après syncope. Une augmentation significative et croissante de survenue de BAV est retrouvée pour des valeurs d'intervalle HV de 70 et 100ms, grâce au suivi clinique et électrocardiographique itératif, et au pourcentage de stimulation ventriculaire enregistré par le stimulateur cardiaque(29).

Des études semblables ont été réalisées par Bergfeldt et al. et Marti-Almor et al. sur des populations respectives de 37 patients et 249 patients avec bloc bifasciculaire(69,70). Elles retrouvent pour une valeur seuil de 70 ms une sensibilité respective face à la survenue de BAV de 47% et 74%, la différence pouvant être partiellement expliquée par les anomalies de conduction présentes chez les patients inclus dans l'étude de Marti-Almor et al.. Ce dernier retrouve un meilleur rapport sensibilité (83%) et spécificité (70%) pour une valeur seuil de 64 ms(70).

L'allongement de l'intervalle HV semble donc associé à la survenue de BAV de haut grade. Les difficultés de suivi et de stratification du risque selon les caractéristiques des populations étudiées expliquent les difficultés rencontrées pour établir une valeur seuil reproductible de l'allongement de l'intervalle HV justifiant d'une intervention thérapeutique.

Auteur	Année de publication	Population	Suivi moyen (type de suivi)	Conclusions	Remarques
Narula et al.(60)	1970	20 patients cas témoin	Non réalisé	- <u>Seuil de 45 ms</u>	pas de données statistiques
Denes et al.(62)	1975	119 patients BBD HBAG 33 HV > 55 ms	514 j (clinique et ECG)	- <u>Seuil de 55 ms</u> -augmentation significative de mortalité (12% vs 4%) -pas d'augmentation de BAV	augmentation de cardiopathie
Dhingra et al.(63)	1981	517 patients bifasciculaire (BBD+HBAG ou BBD+HBPG ou BBG) 12% de syncope	3.4 ans (clinique et ECG)	- <u>valeur seuil 55 ms</u> -Augmentation significative de mortalité et de bloc trifasciculaire	augmentation de cardiopathie
Dhingra et al.(61)	1976	18 patients Avec blocs de branche 5 asymptomatiques 5 patients implantés d'un stimulateur	711 jours (clinique et ECG)	- <u>valeur seuil 80 ms</u> -augmentation de mortalité en présence de symptômes - 1 BAV II - 3 morts subites inexplicées	importance des symptômes (les asymptomatiques le restent)
Scheinman et al.(64)	1977	121 patients Avec bloc de branche 79 HV < 70 42 HV > 70 43 syncopes	18 mois (clinique ECG)	- <u>valeur seuil 70 ms</u> -augmentation significative de mortalité et de BAV	
Scheinman et al.(66)	1983	401 patients Avec bloc de branche 77 patients implantés	30 mois (clinique et ECG)	- <u>valeur seuil 70 ms</u> (12% de BAV) - <u>valeur seuil 100 ms</u> (25% de BAV) -pas de différence significative de mort subite	pas d'amélioration de mortalité et des symptômes avec PM
Scheinman et al.(65)	1982	313 patients 90 HV < à 70 117 sup à 70 dont 17 sup à 100	3 ans (clinique et ECG)	- <u>valeur seuil 70 ms</u> (12% de BAV) - <u>valeur seuil 100 ms</u> (25% de BAV)	pas d'amélioration de mortalité avec PM
Peters et al.(67)	1982	90 patients Avec bloc de branche 18 syncopes	30 mois (clinique et ECG)	-Pas d'augmentation de mort subite ou BAV avec l'allongement du HV	allongement du HV en parallèle des troubles de conduction
Bergfeldt et al.(69)	1994	37 patients 26 avec syncope 11 avec BAV Stimulateur cardiaque	63 mois (clinique et ECG, % de stimulation ventriculaire)	- <u>valeur seuil 70 ms</u> -Se de 47% et VPP de 88% pour un BAV	
Grona et al.(68)	1984	107 patients Syncope avec HV allongé ECG normal ou non	42 mois (clinique et ECG)	- <u>valeur seuil 63 ms</u> -Augmentation de BAV	
Gaggioli et al.(29)	1994	53 patients syncope 13 HV > 100ms 20 > 70ms	62 mois (clinique et ECG, % de stimulation ventriculaire)	- <u>valeur seuil 70 ms</u> (25% de BAV) - <u>valeur seuil 100 ms</u> (54% de BAV)	
Marti-Almor et al.(70)	2009	249 patients avec bloc bifasciculaire syncope Stimulateur cardiaque en VVI 40/min	4.5 ans (clinique et ECG, >10% de stimulation ventriculaire)	- <u>valeur seuil 64 ms</u> -sensibilité de 83% et spécificité de 70% pour un BAV - <u>valeur seuil 70ms</u> -sensibilité de 74 % et spécificité de 78 % pour un BAV	syncope, insuffisance rénale, élargissement des QRS également prédictif de BAV

Tableau 1 : Résumé des principales études définissant le risque de BAV selon l'allongement mesuré de l'intervalle HV.

Les différentes études sont regroupées selon les équipes où elles ont été réalisées, le type de population étudiée et les modalités de suivi.

De nos jours, cette valeur est fixée, dans les recommandations américaines et européennes, à 70 ms en cas de symptômes associés (syncope), ceux-ci étant alors attribués à un probable trouble conducteur paroxystique de haut grade. Pour les patients asymptomatiques, la valeur seuil d'allongement de l'intervalle HV est fixée à 100 ms afin de justifier d'une intervention thérapeutique(71).

Cette intervention se base, en cas de BAV, sur l'implantation d'un stimulateur cardiaque qui permet de résoudre la symptomatologie en se substituant au système conducteur lors d'épisodes de BAV. L'invention du stimulateur cardiaque en 1958 puis son perfectionnement progressif a effectivement permis de prévenir les bradycardies par une stimulation ventriculaire forcée en dessous d'une certaine fréquence(72). L'utilisation du stimulateur cardiaque est désormais de pratique courante avec environ 50 000 implantations par an en France, dont la majorité pour BAV(73). Cependant ce bénéfice thérapeutique s'est construit au prix de la suppression de toute description prospective de l'histoire naturelle des troubles conductifs. En effet, en cas de bradycardie, la stimulation substitutive des ventricules empêche la visualisation des troubles de conduction sous-jacents, ne permettant, dans les différentes études réalisées jusqu'à présent, que d'extrapoler l'existence d'un BAV, de la présence d'une stimulation cardiaque.

1.2. Justification de l'étude

Les études évaluant l'histoire naturelle des troubles de conduction et la valeur pronostique de l'intervalle HV n'ont ainsi jamais pu mettre en place un suivi prospectif réel et constant de la survenue de BAV. Celui-ci n'a en effet été réalisé que sur les symptômes ou sur l'apparition d'une stimulation cardiaque, ne signant pas à eux seuls l'existence ou l'absence de trouble de conduction de haut grade.

L'émergence récente d'un nouveau mode de stimulation visant à préserver la conduction atrio-ventriculaire naturelle, et l'existence d'un monitoring holter intégré aux stimulateurs, permettent désormais de reconstituer cette évolution des troubles de conduction(74). En effet, sous ce mode, le stimulateur fonctionne en AAI en conservant une écoute ventriculaire et ne commute qu'en cas de défaut d'activité ventriculaire. L'épisode est alors enregistré avec les tracés endocavitaires dans les mémoires du stimulateur.

L'objectif de l'étude est d'utiliser ce mode de stimulation afin de rechercher une valeur pronostique de l'intervalle HV en observant l'évolution de la conduction auriculo-ventriculaire à long terme dans une population de patients atteints ou suspects de bloc auriculo-ventriculaire paroxystique.

2. Méthodologie

2.1. Population étudiée

Les patients ont été inclus consécutivement de janvier 2005 à Avril 2008 dans les 5 centres hospitaliers du groupe RESO (REseau de Stimulation du grand Ouest) regroupant les Centres Hospitalo-Universitaires de Nantes, Rennes, Angers et les Nouvelles Cliniques Nantaises.

Les patients ont été inclus dans l'étude après la survenue d'une syncope inexpliquée, attribuée à un trouble de conduction paroxystique du fait d'un allongement de l'intervalle HV supérieur à 70 ms.

Au cours de l'étude, une population de référence a été incluse après documentation par ECG d'un trouble de conduction paroxystique défini par un BAV complet paroxystique, quelle que soit la valeur mesurée de l'intervalle HV. **Tableau 2**

Chaque patient inclus a été implanté par un stimulateur cardiaque double chambre selon les recommandations européennes(71).

L'étude a été conduite en accord avec la déclaration d'Helsinki. Le protocole, les formulaires d'information et de consentement ont été soumis au CCPPRB de Nantes qui a émis un avis favorable le 05 octobre 2004, après information et non objection de l'AFSSAPS.

La notion de syncope a été définie comme une perte de connaissance brutale sans prodromes entraînant une perte de tonus postural avec retour rapide à l'état de conscience.

Pour chaque patient, l'évaluation initiale minimale a consisté en un examen clinique avec recueil des antécédents et de l'histoire de la syncope, un électrocardiogramme 12 dérivations de repos, une surveillance télémétrique d'une durée minimale de 24 heures, une échographie cardiaque transthoracique et une exploration électrophysiologique. Chaque électrocardiogramme a été interprété en aveugle par deux médecins différents.

Les patients présentant un PR supérieur à 250 ms sur l'ECG, un BAV II ou III permanent ou des arythmies auriculaires soutenues ont été exclus du fait de l'impossibilité d'un suivi prospectif de la conduction auriculo-ventriculaire par le stimulateur cardiaque.

De même, les patients présentant des arythmies ventriculaires soutenues, un infarctus du myocarde ou une chirurgie cardiaque au cours du dernier mois, une sténose aortique sévère, une angine de poitrine instable, une modification de traitement anti arythmique à l'inclusion ou durant le suivi ont été exclus du fait de biais potentiels dans la symptomatologie ou l'évolution de la conduction auriculo-ventriculaire.

Enfin, les femmes enceintes, les patients mineurs, incapables de comprendre les objectifs de l'étude ou refusant de coopérer, non disponibles pour les suivis ou ayant une espérance de vie inférieure à un an ont été exclus de l'étude. **Tableau 2**

Critères d'inclusion		Critères d'exclusion
Groupe HV long	Groupe contrôle	
<ul style="list-style-type: none"> - Syncope - ECG - ETT - Exploration électrophysiologique - Intervalle HV supérieur à 70 ms 	<ul style="list-style-type: none"> -BAV complet paroxystique - ECG - ETT - Exploration électrophysiologique avec mesure de l'intervalle HV 	PR > 250 ms
		BAV II ou III permanent
		Arythmies auriculaires soutenues
		IDM < 1 mois ou angor instable
		Chirurgie cardiaque < 1 mois
		Valvulopathie évoluée
		Modification de traitement bradycardisant
		Patient mineur
		Femme enceinte
Espérance de vie inférieure à 1 an		

Tableau 2 : Résumé des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.

Les deux cohortes de l'étude, groupe d'intérêt avec syncope associée à la mesure d'un allongement de l'intervalle HV, et groupe contrôle ; présentent des critères d'inclusion différents. Les critères d'exclusion sont identiques dans les deux populations.

2.2. Déroulement de l'étude

L'analyse électrophysiologique a été réalisée pour chaque patient à distance de l'épisode syncopal ou du BAV paroxystique après arrêt de toute médication antiarythmique ou influençant la conduction atrio-ventriculaire.

Deux sondes ont été introduites par voie fémorale et placées sur la paroi latérale haute de l'oreillette droite et sur le faisceau de His.

La mesure de l'intervalle HV a été réalisée du début du potentiel vif hissien au début du QRS le plus précoce sur l'électrocardiogramme de surface selon les études princeps de Damato et al. et Scherlag et al. (46,54,55). Chaque intervalle HV a été mesuré en aveugle par deux médecins. En cas de variabilité supérieure à 5 ms, ces mesures ont par la suite été validées en aveugle par deux médecins indépendants des centres d'investigation. La moyenne des mesures a été retenue dans l'étude, après revue conjointe des différentes mesures afin d'écartier les erreurs d'interprétation. **Figure 5**

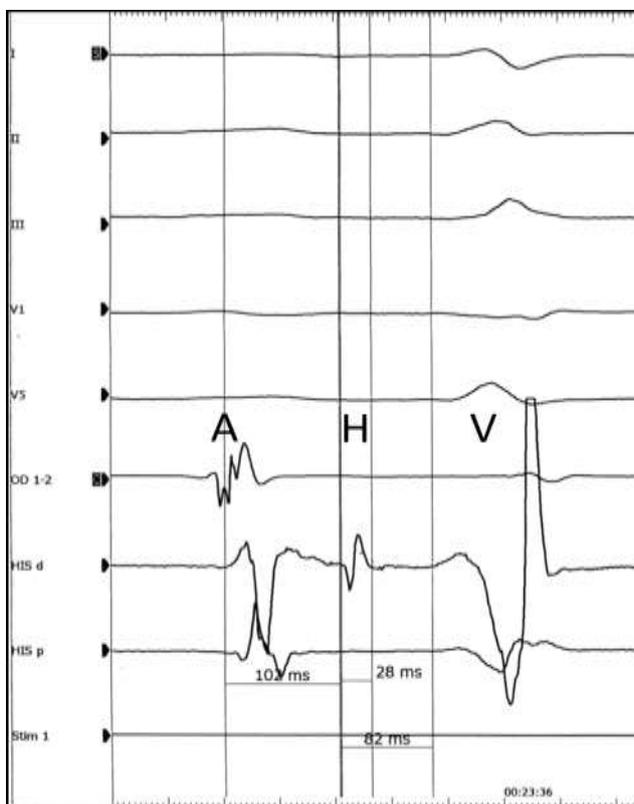


Figure 5: Exemple d'enregistrement de l'intervalle HV

L'activité atriale (A) est suivie au cours du temps d'une activité Hissienne (H) puis d'une activité ventriculaire (V) sur les différents tracés électrocardiographiques ou endocavitaires enregistrés simultanément. L'intervalle HV est mesuré du début du potentiel H au début du QRS le plus précoce sur l'ECG, aboutissant à une valeur de 82 ms.

Les patients inclus dans l'étude ont été implantés avec un stimulateur cardiaque Symphony™ DR2550 ou 2450 de marque Sorin, double chambre. Ces stimulateurs ont un mode AAI safe R permettant le maintien d'un mode AAI avec recueil de l'activité ventriculaire et commutation en mode DDD en cas de troubles de la conduction auriculo-ventriculaires importants. Ce mode ainsi que les fonctions diagnostiques et mémoire associées, dites « mémoire AIDA », permettent de réaliser le suivi prospectif des troubles de conduction.

Le mode AAI safe R permet un fonctionnement en AAI standard sans déclenchement de délai atrio-ventriculaire mais avec surveillance permanente de l'activité ventriculaire permettant la commutation automatique en mode DDD en cas de BAV sévère.

Ce dernier est défini par deux ondes P, spontanées ou stimulées, bloquées consécutivement (critère de « BAV du troisième degré ») ou trois ondes P, spontanées ou stimulées, bloquées au cours des 12 derniers cycles cardiaques (critère de « BAV du deuxième degré ») ou 6 cycles consécutifs avec délai atrio-ventriculaire supérieur à 300 ms (critère « BAV du premier degré ») ou une pause atriale supérieure à la valeur programmée (critère de « dysfonction sinusale sans échappement »). Le fonctionnement en mode DDD est standard selon les délais atrio-ventriculaires et les fréquences programmées. Il permet cependant un retour en mode AAI en cas de conduction spontanée ou après succès d'une commutation en AAI, programmée sur un cycle tous les 100 cycles stimulés.

La programmation reste en DDD dite durable si la fréquence de commutation en DDD est supérieure à 15 sur une journée ou 5 pendant trois jours consécutifs. Un essai de commutation en AAI est alors réalisé une seule fois par jour à 6 heures du matin.

En mode AAI safe R, la détection de troubles du rythme auriculaire est effectuée sur la base de la détection de l'accélération du rythme auriculaire. En cas d'extrasystoles auriculaires isolées, la commutation en DDD ne s'effectue plus que sur le critère de pause. Si l'arythmie est prolongée, le stimulateur se replie en mode DDIR ne permettant plus d'assurer le suivi de la conduction atrio-ventriculaire.

L'interrogation et la programmation des stimulateurs a été réalisée par un programmeur Orchestra Elaview™ version 1.20 (ou version supérieure).

La programmation des stimulateurs a été réalisée en AAI safe R avec pause maximale à 3 secondes et détection auriculaire en mode bipolaire. Une fréquence minimale inférieure à 60 battements par minute était conseillée. **Tableau 3**

Paramètres	Programmation recommandée
Mode	AAIsafeR
F base	< 60 cpm
F max	220-age
DAV de repos	170 ms
DAV d'exercice	80 ms
Extension du DAV	65 ms
Hystérésis	0%
Anti-TRE	Reduction
Repli	On
PVAB	180 ms
Pause max AAIsafeR	3 sec
Asservissement	Learn
Lissage	Off
Détection atriale	0.6 mV
Polarité de détection A	Bipolaire
Algorithmes de prévention	Off

Tableau 3 : Résumé des paramètres de programmation du stimulateur cardiaque.

Les paramètres en gras sont des paramètres de programmation obligatoires.

Les autres paramètres sont conseillés afin de faciliter le suivi.

Le suivi de chaque patient a été réalisé au travers d'un examen clinique relevant l'existence de symptômes et les modifications de traitement et d'une interrogation standard du stimulateur cardiaque. Ce suivi a été réalisé au premier mois pour vérifier le bon fonctionnement du stimulateur cardiaque, puis tous les six mois jusqu'à exclusion de l'étude. **Figure 6**

L'ensemble des évènements recueillis sur les mémoires holter du stimulateur (AIDA) a été sauvegardé pour relecture centralisée par deux médecins. Les évènements sont enregistrés dans les mémoires selon les critères précédemment définis de « BAV 1 », « BAV 2 », « BAV 3 » ou de « dysfonction sinusale sans échappement ventriculaire ». La mémoire intégrée au stimulateur permet l'enregistrement au maximum de 6 épisodes de « BAV 1 », de « BAV 2 », de « BAV3 » et de « dysfonction sinusale sans échappement ventriculaire », incluant le premier épisode et les cinq derniers depuis le dernier contrôle du stimulateur.

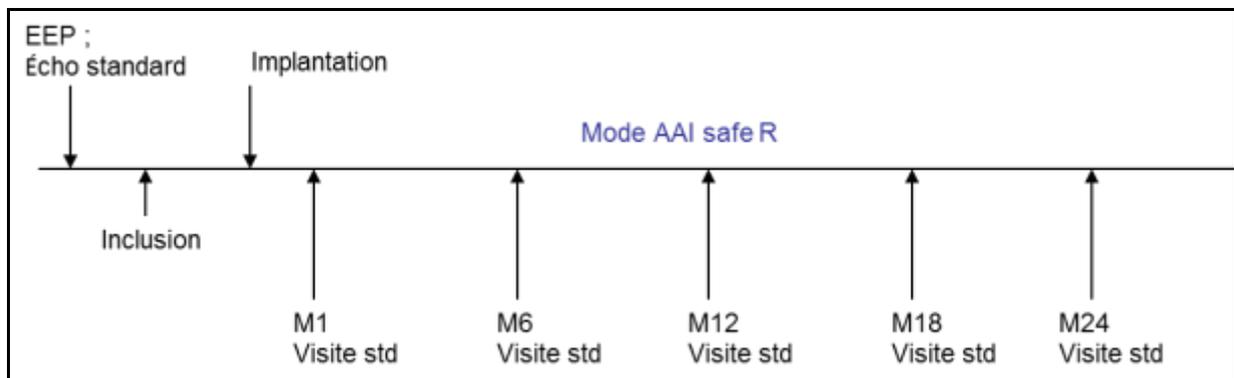


Figure 6: Schéma de suivi des patients inclus dans l'étude au cours du temps

Après inclusion dans l'étude, un premier suivi (visite std) est réalisé au premier mois (M1) post implantation puis tous les 6 mois jusqu'à exclusion ou fin de l'étude.

Le suivi sera réalisé au maximum jusqu'à la fin de vie de l'appareil ou une durée de 8 ans.

L'exclusion de l'étude a été définie par la déprogrammation du mode AAI safeR, un passage permanent en mode DDD ou l'existence d'un intervalle PR supérieur à 300ms.

La perte de vue d'un patient au cours du suivi ou le décès de celui-ci ont également entraîné une sortie d'étude.

L'existence d'un BAV paroxystique a été retenue devant la présence de deux ondes P, spontanées ou stimulées, bloquées consécutivement (critère de BAV du troisième degré), sans allongement préalable de l'espace PR, entraînant une commutation de mode transitoire en DDD. Seul le premier évènement a été retenu dans le suivi. **Figure 7**

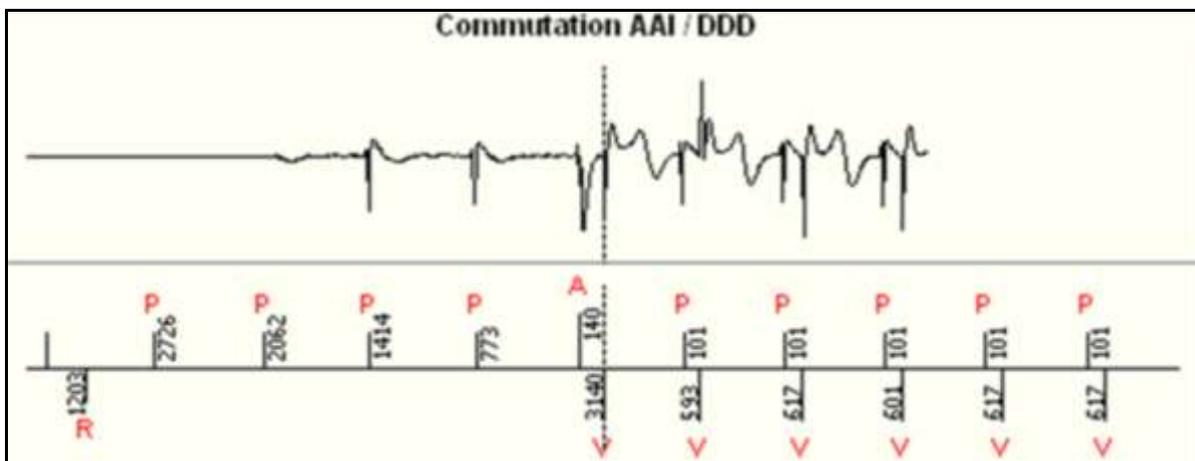


Figure 7 : Exemple de bloc auriculo-ventriculaire complet

Les activités atriales spontanées (P) et stimulées (A) sont représentées sur la partie supérieure du schéma. Les activités ventriculaires spontanées (R) ou stimulées (V) sont représentées sur la partie inférieure du schéma. L'activité électrique enregistrée simultanément au cours de l'épisode est reportée au-dessus du schéma.

L'existence d'un BAV permanent a été retenue devant la présence de deux ondes P, spontanées ou stimulées, bloquées consécutivement (critère de BAV du troisième degré) au repos, sans allongement préalable de l'espace PR, entraînant une commutation de mode en DDD durant plus de 50% du temps de suivi. **Figure 8**

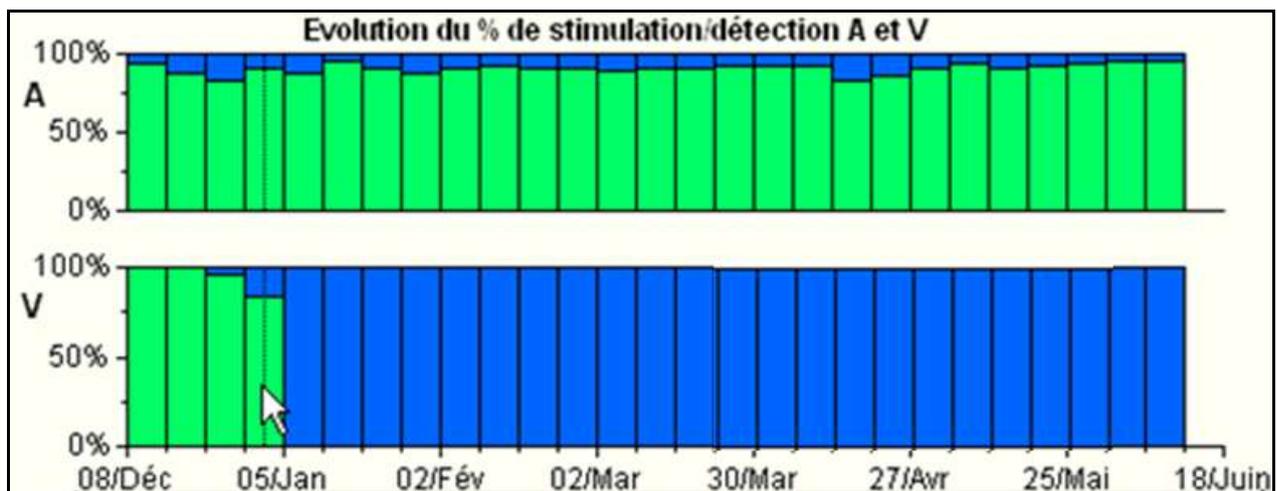


Figure 8: Exemple de bloc auriculo ventriculaire permanent

L'activité atriale (en haut) et ventriculaire (en bas) est représentée sur un histogramme définissant le taux d'évènements stimulés (colonnes bleues) et spontanées (colonnes vertes) au cours d'un intervalle de temps défini en abscisse.

2.3.Méthode d'analyse statistique

Les caractéristiques globales de la population sont reportées par calcul de la moyenne et de la déviation standard pour les variables quantitatives ou par pourcentage de la population étudiée pour les variables qualitatives.

Les causes d'exclusion sont reportées en pourcentage du nombre total d'exclus.

La valeur pronostique de l'allongement de l'intervalle HV est recherchée par comparaison des valeurs moyennes de l'intervalle, entre les groupes de patients établis selon la survenue d'un BAV lors du suivi. Cette comparaison est également établie avec le groupe de référence ayant présenté un BAV paroxystique à l'inclusion.

L'analyse est poursuivie par comparaison de sous-groupes formés par stratification selon la durée de l'intervalle HV.

La valeur seuil de HV permettant d'obtenir la meilleure sensibilité et spécificité vis-à-vis de la survenue de BAV est recherchée dans le groupe de patient inclus pour syncope avec mesure d'un HV long par établissement d'une courbe ROC. La valeur seuil obtenue est alors testée comme variable qualitative dans cette population pour rechercher une différence significative dans la survenue de BAV.

Afin de rechercher une différence entre les groupes et l'influence d'autres paramètres que l'intervalle HV dans l'étude, une comparaison est réalisée pour chaque variable clinique et paraclinique, entre les groupes formés en fonction des données à l'inclusion (BAV paroxystique ou syncope associée à un allongement de l'intervalle HV supérieur à 70 ms) et de la survenue de BAV au cours du suivi.

Cette analyse est répétée en analyse multivariée pour les variables présentant les plus faibles p value en analyse univariée.

Les variables qualitatives sont reportées en pourcentage de la population.

La comparaison des variables qualitatives est réalisée par test de Fisher ou du Chi2 selon la taille des échantillons.

Les variables quantitatives sont reportées en moyenne avec déviation standard. La médiane avec quartile inférieur et supérieur est exprimée entre parenthèse en cas de distribution ne suivant pas une loi normale.

La comparaison des variables quantitatives est réalisée par analyse de variance (ANOVA) selon un test paramétrique ou non paramétrique en accord avec la normalité de distribution et l'équivalence.

3. Résultats

3.1. Description de la population

Dans les 4 centres participant à l'étude, 106 patients ont été proposés pour l'étude dont 92 ont présentés une syncope avec mesure d'un allongement de l'intervalle HV supérieur à 70 ms (groupe d'étude) et 14 un BAV paroxystique (groupe de référence).

Parmi cette population, 51 patients (48%) ont été exclus dont 70.6 % pour des inclusions non conformes (20 mesures de HV inférieures à 70ms, 5 patients n'ayant pas présenté de syncope vraie, 11 patients n'ayant pas subi d'exploration électrophysiologique complète), 15.7% pour une mise en défaut du système de suivi des troubles de conduction (3 tachycardies atriales, 4 apparitions de BAV 1 avec PR supérieur à 300 ms, 1 défaut de stimulation atrial), 13.7% pour un problème de suivi des patients (5 patients perdus de vue, 1 BAV complet après modification des anti arythmiques, 1 patient présentant des crises d'épilepsie). **Figure 9**

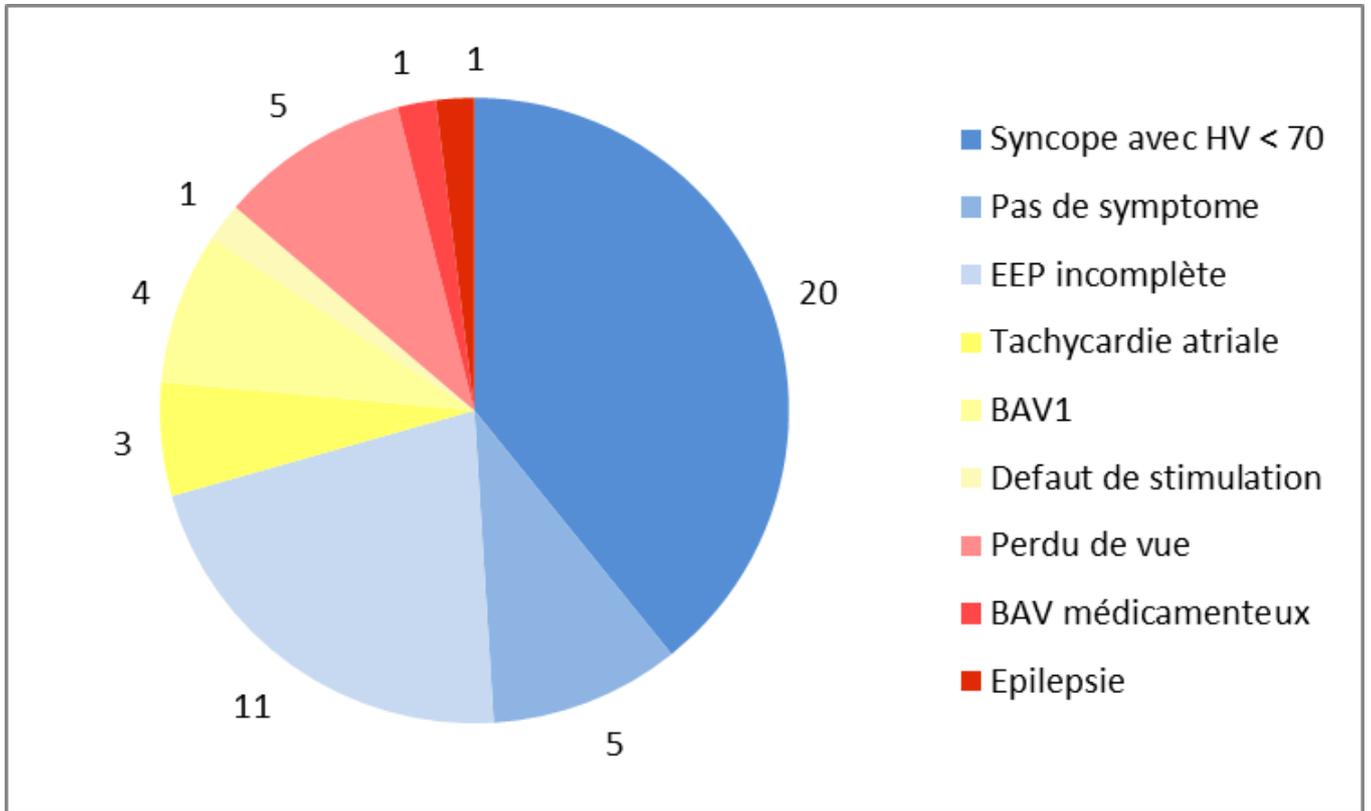


Figure 9 : Analyse des patients exclus

Les causes d'exclusion sont représentées sur la figure en fonction du nombre de patients concernés. Celui-ci est rappelé respectivement en bordure de chaque portion. Les représentations couleurs correspondent aux trois catégories d'exclusion : erreurs d'inclusion (bleu), mise à défaut du système de suivi par le pacemaker (jaune), problème dans le suivi du patient (rouge).

Parmi les 55 patients inclus, 43 patients (88%) ont présentés une syncope avec allongement de l'intervalle HV (groupe d'étude) et 12 patients (22%) un BAV paroxystique à l'inclusion (groupe de référence).

La durée moyenne du suivi a été de 29,1 +/- 18.9 mois [min :0.9 - max :72.3] dans l'ensemble de la population.

Dans le groupe n'ayant pas présenté de BAV au cours du suivi (n=12), la durée moyenne du suivi a été de 26.9 +/- 14.8 mois [min :3.7 - max :55.6].

La moyenne d'âge pour les 55 patients inclus était de 73 +/- 12 ans (médiane : 76[64-82]) avec une prédominance masculine (65%).

Une cardiopathie a été retrouvée chez 39% des patients, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) moyenne de 58 +/-12% (médiane : 65[55-65]).

Les patients ont présenté en moyenne 2.2 +/-1.7 (médiane : 2[1-3]) syncopes, le plus souvent au repos (38 patients (70%)) avec présence de prodromes dans 18% des cas. Ces syncopes ont entraîné des traumatismes pour 24 patients (44%).

Cinq patients (9%) ont présenté une syncope au cours du suivi, dans tous les cas précédée de prodromes et évoquant une étiologie vagale.

Parmi les patients ayant présenté une syncope, 10 (2%) présentaient au moins une autre cause potentielle de perte de connaissance (extrasystole ventriculaire, sténose carotidienne, antécédent d'AVC). **Tableau 4**

Age (années)		73 +/- 12 (76[64-82])	
Sexe		65% d'homme	
Indication	Syncope avec HV > 70 ms	43 (78 %)	
	BAV III	12 (22%)	
Cardiopathie	Pas de cardiopathie	34 (61%)	
	Ischémique	10 (18 %)	
	Valvulaire	4 (7%)	
	Valvulaire et ischémique	3 (5%)	
	Hypertrophique	2 (3%)	
	Dilatée	2 (3%)	
	FEVG (%)	58+/-12 (65[55-65])	
	Traitement antagoniste du SRAA¹		28 (51%)
Syncope	Nombre	2.2 +/-1.7 (2[1-3])	
	Traumatisme	24 (44%)	
	Prodromes	9 (18%)	
	conditions	Effort	7 (13%)
		repos	38 (70%)
		Effort et repos	9 (17%)
	Ancienneté des symptômes (jours)	199+/- 436 (30[1-60])	
	Récidive	5 (9%)	
	Autre étiologie de syncope	10 (81%)	

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population

Les valeurs qualitatives sont représentées en nombre de patient (pourcentage de la population globale).

Les valeurs quantitatives sont représentées en moyenne +/- SD (médiane[quartile inférieur-supérieur] en cas de distribution ne suivant pas une loi normale).

¹*Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) retenus dans l'analyse, comprennent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et les anti-aldostérones.*

Au sein de l'ensemble de la population, 89% des patients inclus présentaient à l'inclusion des troubles de conduction sur l'électrocardiogramme.

La mesure de l'intervalle HV était de 82.3 +/- 10.9 (81[74-90]) pour le groupe d'étude (inclus après syncope et mesure d'un HV long) et de 66.4 +/- 12.5 (66[56-75]) pour le groupe de référence (inclus après BAV III paroxystique).

Le suivi des troubles de conduction dans l'ensemble de la population a permis de retrouver pour 43 (68%) patients un ou des BAV complets paroxystiques après un délai de 6,5 +/-9,5 mois (2[1-7]) et pour 25 (45%) patients un BAV complet permanent après un délai de 11.9 +/-15.9 mois (4[1-12]). **Tableau 5**

ECG	Espace PR (ms)		198 +/-30 (200[180-212])
	Troubles de conduction	Oui	49 (89%)
		BAVI	3 (6%)
		BBD	4 (7%)
		BBD déviation axiale	9 (16%)
		BBG	17 (31%)
		BAVI BBD	4 (7%)
		BAVI BBD déviation axiale	5 (9%)
	BAVI BBG	7 (13%)	
	Troubles du rythme auriculaire		13 (24%)
Intervalle HV	Groupe syncope avec HV long (ms)		82.3 +/- 10.9 (81[74-90])
	Groupe BAV III initial (ms)		66.4 +/- 12.5 (66[56-75])
BAV paroxystique	Nombre		43 (78%)
	Délai de survenue (mois)		6,5 +/-9,5 (2[1-7])
BAV permanent	Nombre		25 (45%)
	Délai de survenue (mois)		11.9 +/-15.9 (4[1-12])

Tableau 5 : Description des troubles de conduction dans la population

Les données électrocardiographiques et l'intervalle HV sont analysés à l'inclusion. La présence de troubles de la conduction sur L'ECG a été divisée en fonction du type de trouble : bloc auriculaire de type 1 (BAVI), bloc de branche droit (BBD) et bloc de branche gauche (BBG).

Les valeurs qualitatives sont représentées en nombre de patients (pourcentage de la population globale).

Les valeurs quantitatives sont représentées en moyenne +/- SD (médiane[quartile inférieur-supérieur] en cas de distribution ne suivant pas une loi normale).

3.2. valeur pronostique de la mesure de l'intervalle HV

La valeur moyenne de l'intervalle HV était de 66.4 +/- 12.5 ms (66[56-75]) pour le groupe de patients inclus pour BAV III. Le groupe de patients inclus pour syncope avec mesure d'un HV long a été divisé en deux, en fonction de la survenue de BAV au cours du suivi, avec une valeur moyenne de l'intervalle HV de 83.2 +/-11.6 ms (82[73-90]) en cas de BAV et de 79.6 +/-8.5 ms (77[75-82]) en l'absence de BAV.

Il existait une différence significative d'allongement de l'intervalle HV entre les trois groupes ($p=0.002$), représentée par une différence entre le groupe BAV III et les deux groupes de patients inclus pour syncope avec mesure d'un intervalle HV long (respectivement $p<0.001$ et $p=0.001$).

En présence d'une syncope avec mesure d'un allongement de l'intervalle HV supérieur à 70 ms, la valeur prédictive positive de survenue d'un BAV était de 74% (32 survenue de BAV sur 44 patients).

Figure 10

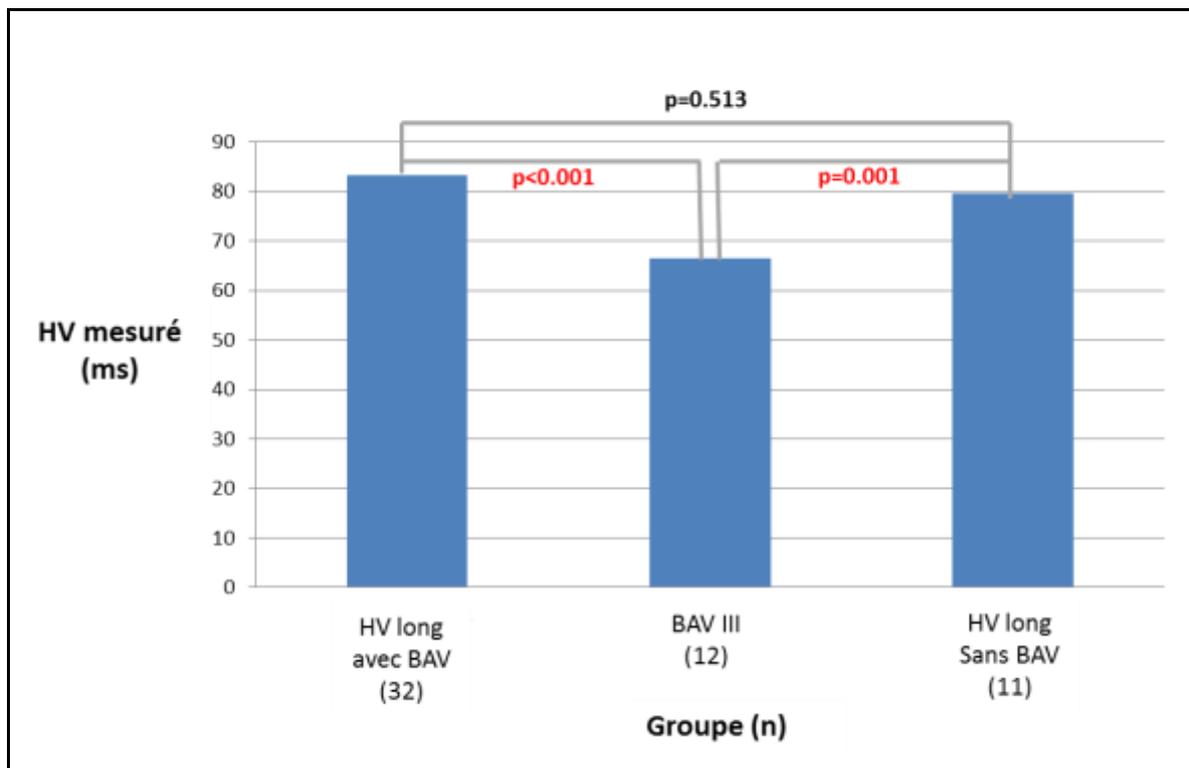


Figure 10 : Valeur moyenne du HV en fonction de la survenue de bloc

La valeur moyenne de l'intervalle HV est représentée en ms par un histogramme pour chaque groupe (groupe d'étude et groupe contrôle) et sous-groupe (survenue de BAV au cours du suivi) de l'étude.

Les écarts types n'ont pas été reportés étant donné l'absence de distribution normale.

Le délai de survenue du premier BAV était de 8.1 mois +/-10.6 (médiane : 3.5 [1-11.5]) pour le groupe HV long avec BAV et de 1.9 mois +/-1.6 (médiane : [1-2]) mois pour le groupe BAV III sans différence significative entre les groupes ($p=0.060$).

Une stratification de la population a été réalisée en fonction de la durée de l'intervalle HV, permettant de définir 4 groupes. Le premier groupe avec un HV inférieur à 70 ms correspondait par définition à des patients ayant présenté un BAV III à l'inclusion. Les trois autres groupes, présentant une mesure de HV entre 70-79 ms, 80-89 ms et supérieur ou égal à 90 ms, comprenaient des patients inclus pour syncope et mesure d'un intervalle HV long à l'inclusion ou pour BAV III paroxystique. Il n'existait pas de différence significative entre ces groupes dans la fréquence de survenue de BAV au cours du suivi ($p=0.770$). **Figure 11**

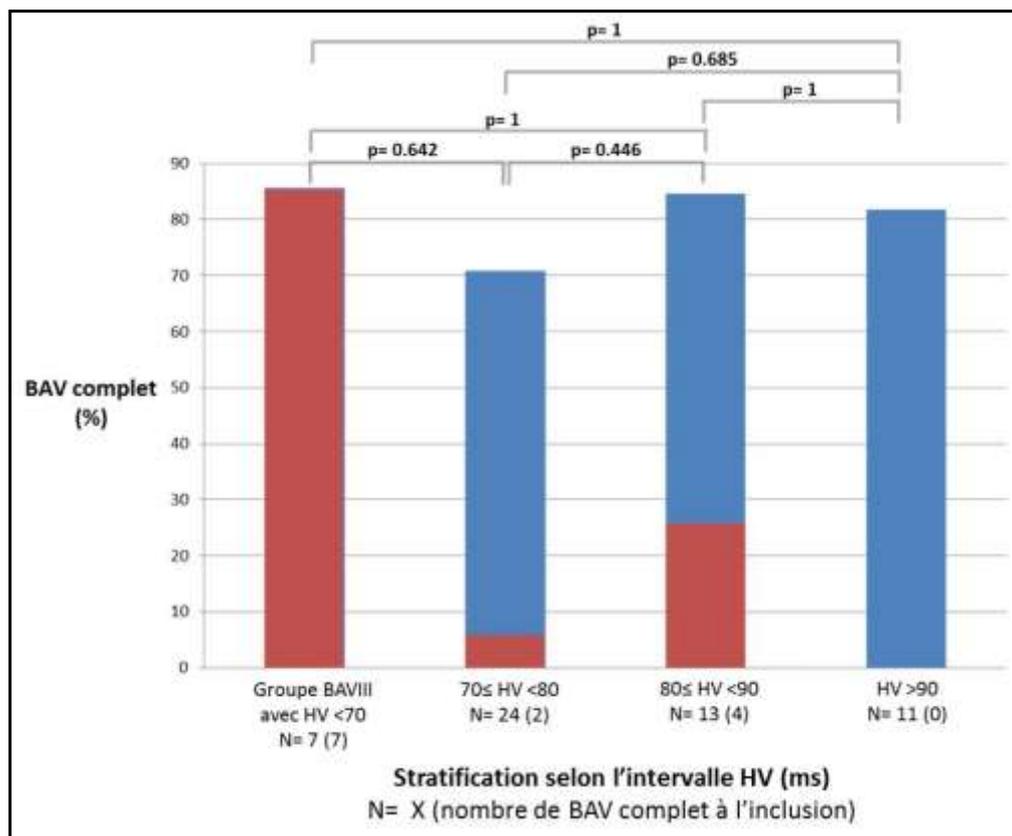


Figure 11 : Pourcentage de survenue de BAV en fonction de l'allongement du HV.

Le nombre de patient inclus pour BAVIII est indiqué entre parenthèse et représenté par proportion de couleur rouge dans chaque colonne bleue de l'histogramme correspondant à la population globale d'un sous-groupe.

La valeur absolue de chaque colonne de l'histogramme correspond à la fréquence de survenue de BAV au cours du suivi dans le sous-groupe étudié.

La recherche d'une différence statistique entre chaque sous-groupe est représentée par report de la p value.

Une courbe ROC a été réalisée à partir de la population incluse pour syncope avec mesure d'un HV long, afin de rechercher la meilleure valeur de l'intervalle HV au-delà de 70 ms permettant de prédire la survenue d'un BAV au cours du suivi. **Figure 12**

Cette valeur d'intervalle HV présentant une sensibilité et une spécificité maximale était de 77.67 ms.

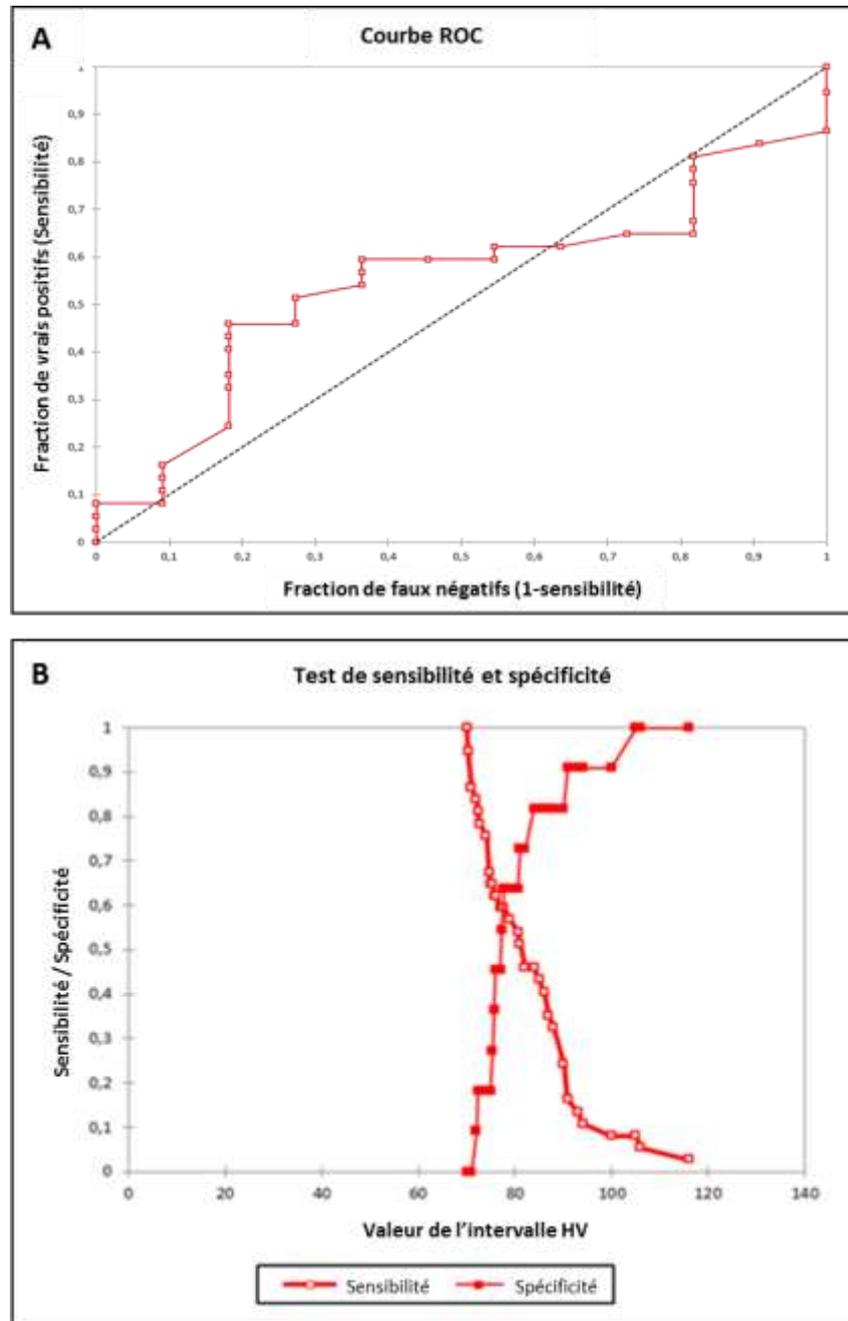


Figure 12 : Valeurs seuils de l'intervalle HV en fonction de la survenue de BAV.

A : courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) analysant la survenue de BAV en fonction de la valeur de l'intervalle HV.

B : analyse de la sensibilité et de la spécificité des différentes valeurs d'intervalle HV.

La population étudiée pour les deux courbes est la population « d'étude », ayant présenté une syncope avec mesure d'un intervalle HV long à l'inclusion.

Dans la population de patients inclus pour syncope et HV long, la valeur seuil de l'intervalle HV à 70 ms a permis d'établir une valeur prédictive positive de survenue de bloc de 74% (32 BAV au cours du suivi pour 43 patients).

L'utilisation de la valeur seuil d'intervalle HV de 77.67 ms a permis d'obtenir une valeur prédictive positive de 84% au prix d'une valeur prédictive négative de 30%, traduisant une sensibilité de 57% et une spécificité de 63,7% face à la survenue de BAV au cours du suivi.

L'utilisation de cette valeur seuil comme variable qualitative discriminante n'a pas permis de prédire la survenue de BAV pour cette même population ($p=0.310$). Ceci se traduisait sur la courbe ROC par une aire sous la courbe (AUC) non significativement supérieure à 0.5 (AUC=0.549) témoignant de l'absence de valeur seuil de l'intervalle HV discriminante pour la détection des BAV dans cette population.

3.3. Critères pronostiques impliqués dans la survenue de BAV

L'analyse univariée des paramètres cliniques et paracliniques de la population globale, répartie selon le groupe d'inclusion et la survenue de BAV, a permis de mettre en évidence une différence significative dans la durée du suivi ($p=0.028$).

La comparaison des sous-groupes retrouvait un suivi significativement plus long pour le groupe de patients avec HV long ayant présenté un bloc face au groupe inclus pour BAVIII ($p=0.016$) alors qu'il n'existait pas de différence significative avec le groupe inclus pour HV long n'ayant pas présenté de BAV ($p=0.133$). Il n'existait pas de différence significative entre les groupes inclus pour BAVIII et le groupe inclus pour HV long n'ayant pas présenté de BAV ($p=0.139$).

Aucune autre variable n'atteignait le seuil de significativité. **Tableau 6**

		Groupe HV long avec BAV (N=32)	Groupe HV long sans BAV (N=11)	P value Groupe HV long	Groupe BAV III (N=12)	p value Population globale	
Age (années)		74.2 +/- 11.6 (75[64-82])	70 +/- 16.1 (75[61-82])	0.492	73.7 +/-11.3 (78[66-82])	0.865	
Sexe		23 (71.88%)	8 (72.33%)	1	5 (41.67%)	0.162	
ECG	Espace PR	192 +/- 22 (200[180-220])	191 +/- 21 (200[155-206])	0.682	203 +/- 35 (200[175-204])	0.480	
	Trouble de conduction	28 (87.5%)	9 (75%)	0.661	9 (81.8%)	0,541	
	BBG	13 (40.63%)	4 (33.33%)	0.429	7 (63.64%)	0,297	
	BBD	5 (15.63%)	2 (16.67%)	0.655	1 (9.09%)	1	
	BBD déviation axiale	10 (31.25%)	3 (25%)	0.240	1 (9.09%)	0.473	
	Trouble du rythme auriculaire	8 (25%)	2 (16.67%)	1	3 (27.27%)	0.828	
Cardiopathie	cardiopathie	12(37.5%)	4 (33%)	0.743	5 (45%)	0.862	
	Ischémique	5 (15.63%)	1 (8.33%)	0.663	4 (36.36%)	0.270	
	Valvulaire	3 (9.37%)	1 (9.01%)	1	0	0.368	
	Autres étiologies	5 (15.63%)	1 (8.33%)	0.603	1 (9.09%)	1.000	
	FEVG (%)	57 +/- 13 (65[55-65])	59 +/- 12 (65[55-65])	0.279	61 +/- 7 (65[55-65])	0.414	
Traitement antagoniste du SRAA		15 (46.88%)	6 (54.55%)	0.805	7 (58.33%)	0.812	
Syncope	Nombre	2 .6 +/- 1.9 (2[1-3])	1.7 +/- 2 (1[1-2])	0.056	1.7+/- 1 (1[0-2])	0.146	
	Traumatisme	17 (53.13%)	2 (16 ,67%)	0.805	5 (45.45%)	0.106	
	Prodromes	9 (30%)	5 (45.45%)	0.131	0	0.051	
	Conditions	Effort	4 (12.5%)	1 (8.33%)	0.630	2 (20%)	0.740
		repos	23 (71.88%)	8 (66.67%)	1	7 (70%)	0.785
		Effort et repos	5 (15.63%)	2 (18.18%)	1	1 (10%)	0.685
	Ancienneté (jours)	177+/-458 (22[1-120])	295+/-401 (30[1-60])	0.968	155+/-433 (45[30-730])	0.189	
	Récidive	2 (6.45%)	2 (16.67%)	0.297	1 (10%)	0.571	
Autre étiologie de syncope	5 (15.63%)	2 (16.67%)	0.682	3 (27.27%)	0.645		
Durée du suivi (mois) ¹		1032+/-564 (1119[217-2007])	745+/-406 (624[111-1669])	0.133	564+/-574 (332[26-1502])	0.028	

Tableau 6 : Analyse univariée des paramètres cliniques et paracliniques de la population.

Le groupe d'étude, inclus après syncope avec mesure d'un intervalle HV supérieur à 70 ms, est réparti en deux groupes selon la survenue de BAV au cours du suivi.

Les statistiques sont réalisées entre ces deux groupes (p value groupe HV long) puis entre ces groupes et le groupe de référence, inclus après BAV III paroxystique (p value population globale).

Les valeurs qualitatives sont représentées en nombre de patients (pourcentage de la population globale).

Les valeurs quantitatives sont représentées en moyenne +/- SD (médiane [quartile inférieur-supérieur] en cas de distribution ne suivant pas une loi normale).

¹ La durée du suivi est exprimée en moyenne +/-SD (médiane [minimum-maximum])

Une analyse multivariée a été réalisée entre les trois groupes prédéfinis. Le choix des variables a été réalisé en fonction de la valeur de significativité retrouvée dans l'analyse univariée et de l'implication potentielle dans la survenue de BAV. **Tableau 7**

Aucune variable n'est apparue comme significative en analyse multivariée.

Les différences de HV moyen et de durée de suivi, significative en univariée, devenaient ainsi non significatives (respectivement $p = 0.347$; $p = 0.721$).

		p value Analyse univariée	p value Analyse multivariée
Sexe		0.162	0.532
HV moyen		0.002	0.347
Bloc de branche gauche		0.297	0.721
Durée de suivi		0.028	0.948
Syncope	Traumatisme	0.106	0.981
	Prodromes	0.051	0.957
	Ancienneté des symptômes	0.189	0.829

Tableau 7 : Analyse multivariée des paramètres cliniques et paracliniques de la population.

La population est répartie en trois groupes selon le groupe d'inclusion et la survenue de BAV lors du suivi. Les paramètres ont été sélectionnés en fonction de l'existence de p values significatives ou faibles en analyse univariée.

4. Discussion

A travers le premier suivi prospectif permanent des troubles de conduction, le principal résultat de cette étude est l'absence d'intérêt pronostique de l'allongement de l'intervalle HV au-delà de 70ms en présence de syncope, dans la survenue de BAV.

La survenue d'un BAV est effectivement indépendante de l'allongement moyen de l'intervalle HV dans la population incluse pour syncope associée à un HV supérieur à 70ms ($p=0.513$). De même, la survenue d'un BAV est indépendante de l'allongement absolu de l'intervalle HV réparti par strates de durée ($p=0.770$). La meilleure valeur seuil calculée dans notre population par réalisation d'une courbe ROC est de 77ms, valeur ne permettant là encore pas de prédire significativement la survenue de BAV ($p=0.310$).

Ces données s'inscrivent en contradiction avec les autres résultats de la littérature retrouvant une valeur pronostique de l'allongement du HV au-delà de 70 ms.

Ainsi Scheinman et al. retrouvent chez 313 patients symptomatiques ou asymptomatiques (17 avec une valeur de HV supérieure à 100ms) puis chez 401 patients (77 symptomatiques) une augmentation significative de la prévalence des BAV, de l'ordre de 25 %, respectivement à 30 mois et 3 ans, en cas de mesure d'intervalle HV supérieure à 70ms(65,66). Gaggioli et al. confirment ces résultats sur 53 patients présentant des syncopes (13 HV >100 ms ; 20 HV > 70 ms) avec une prévalence de BAV de 54 % à 62 mois(29). Dhingra et al. retrouvent enfin une augmentation de survenue de BAV et mort subite en cas de mesure d'un intervalle HV supérieur à 80 ms(61).

La prévalence de BAV paroxystiques atteint dans notre étude 78 % dans la population globale après 6,5+/-9,5 mois (durée de suivi totale de 29+/-19 mois, 27+/-14 mois en l'absence de BAV) et 73% dans le groupe d'étude inclus pour syncope associée à une mesure d'intervalle HV supérieure à 70 ms. Ces valeurs semblent nettement supérieures aux données de ces études, ce qui s'explique avant tout par le suivi prospectif permanent des troubles du rythme jamais réalisé jusqu'alors. La précision de ce suivi permet de souligner la différence entre l'incidence des récurrences des symptômes et l'incidence des troubles de conduction de haut grade dans les précédentes études, comme dans celles de Dhingra et al. ou de Scheinman et al. où il n'existe ni augmentation des symptômes malgré une fréquence plus importante de BAV, ni diminution de ceux-ci pour les 77 patients implantés d'un stimulateur cardiaque (61,65,66).

Les récurrences de BAV paroxystiques suffisent à elles seules à provoquer malaises et pertes de connaissances tandis que le suivi électrocardiographique itératif réalisé ne permet qu'exceptionnellement de les mettre en évidence. L'absence de différence significative de symptôme pourrait ainsi être due à des BAV paroxystiques méconnus dans le groupe considéré comme n'évoluant pas vers des troubles de conduction de haut grade, et la différence significative d'évolution vers ces troubles serait, dans ces études, plus le fait de BAV permanents. De cette même manière, l'incidence de BAV complet dans notre étude, de 45% à 11,9+/-15,8 mois, se rapproche plus des données connues du fait de la possibilité plus aisée de dépistage.

Le suivi à l'aide des fonctions statistiques des stimulateurs cardiaques, utilisé à partir de 1994 par Gaggioli et al., puis Bergfeldt et al. et Marti Almor et al., permet l'amélioration du dépistage de BAV transitoires persistants qui pouvaient rester méconnus entre deux visites de suivi, mais ne permet pas de mettre en évidence les épisodes de BAV paroxystiques qui sont pourtant à l'origine supposée de la population de ces différentes études (syncope avec mesure d'un intervalle HV long)(29,69,70).

La possibilité de suivi de ces épisodes, permise par l'émergence de nouveaux modes de stimulation, donne à notre étude et à notre critère de jugement principal un caractère original, au plus près de la symptomatologie du patient et de l'évolution naturelle connue des troubles de conduction. Il en résulte une remise en cause des valeurs seuils proposées dans les différentes études précédemment réalisées avec un critère de jugement éloigné de la réalité physiologique et clinique.

La difficulté d'établir, avec ces types de critères, une valeur seuil de l'allongement de l'intervalle HV s'illustre dans la littérature par la grande variabilité des données retrouvées allant de 45 ms dans la première étude de Narula et al. à 80 ms pour Dhingra et al.. On retrouve entre ces valeurs extrêmes des seuils de 55 ms pour Peters et al. et Denes et al., étude poursuivie avec le même seuil par Dhingra et al., 63 ms pour Gronda et al., 64 ms pour Marti-Almor et al. et 70 ms pour Scheinaman et al., Gaggioli et al. ou encore Bergfeldt et al.(61–63,65,66,69,70,75).

Ces études incluent toutes des patients présentant des troubles de conduction sur l'ECG à type de bloc de branche ou de bloc bifasciculaire, hormis l'étude de Bergfeldt et al. qui associe également 11 BAV paroxystiques aux 26 autres patients. La différence de valeur seuil ne s'explique donc pas par des différences de population, qui comportent par ailleurs un nombre semblable de cardiopathies sous-jacentes. Notre étude, réalisée en intention de traiter sur des patients consécutifs, présente également une forte proportion de troubles conductifs à l'inclusion (89% de la population globale sur l'ECG en rythme sinusal) s'inscrivant dans la continuité des populations étudiées, mais une proportion plus faible de cardiopathies (39% de la population globale). Cette différence peut s'expliquer, outre par l'absence de sélection des patients, par l'émergence des défibrillateurs implantables et de la resynchronisation cardiaque orientant les cardiopathies les plus sévères vers un autre mode de stimulation.

Une différence notable se situe dans la proportion de syncope associée à ces troubles conductifs, critère d'inclusion de notre étude. Son influence est majeure dans la survenue de BAV comme l'ont montré Moya et al. sur une population de 416 patients ayant présenté une syncope associée à un bloc de branche, avec la survenue sur 19 mois de 88 BAV complets authentifiés sur l'ECG, alors que 74 autres patients avaient été implantés d'un stimulateur cardiaque devant la présence de troubles de conduction jugés évolués(76). L'existence d'une syncope est ainsi un facteur pronostique fort de survenue de trouble de conduction de haut grade dans ces populations(40).

Dans les différentes études de l'intervalle HV, le caractère symptomatique des patients à l'inclusion n'apparaît qu'au second plan, derrière l'analyse isolée de l'électrocardiogramme ou de l'allongement de l'intervalle HV. Ainsi seules les études de Gaggioli et al., Gronda et al. et Marti almor et al. s'intéressent aux patients symptomatiques, tandis que Bergfeldt et al. incluent 70% de patients symptomatiques et que les autres études comprennent toutes plus de 50% de patients asymptomatiques. Dans notre étude, la présence, le nombre et l'ancienneté des syncopes ne sont pas significativement associés à la survenue de BAV, de même que l'ensemble des autres paramètres cliniques. L'hypothèse d'une autre étiologie aux syncopes des patients ne présentant pas de bloc auriculo-ventriculaire s'oppose au bilan initial réalisé et au contexte clinique avec une survenue des syncopes majoritairement au repos sans autre anomalie retrouvée, et à l'absence de récurrence au cours du suivi.

La disparité de symptomatologie renforce dans tous les cas le caractère incertain des résultats de ces études sur lesquelles s'appuient les recommandations actuelles, avec des valeurs seuils parfois inférieures dans des populations à majorité asymptomatiques, valeur de 55 ms pour une population comprenant 88% d'asymptomatiques selon Dhingra et al., à des valeurs seuils évaluées dans des populations similaires mais ayant présenté une syncope, 64 ms pour Marti-almor et al.(70,77). Les résultats de l'étude de Dhingra et al., réalisée sur la plus grande population (517

patients inclus avec bloc bifasciculaire), ne semblent ainsi pas suffisamment fiables pour être appliqués en pratique clinique, comme l'auteur le souligne lui-même, probablement à cause de la faible proportion de syncope (12%) dans la population introduisant un biais relatif à la forte implication de la symptomatologie dans la survenue ultérieure de BAV(40,63).

L'intérêt de l'allongement de l'intervalle HV n'est cependant pas discutable dans la survenue de troubles de conduction. Dans notre étude, la valeur prédictive positive d'un allongement de l'intervalle HV supérieur à 70 ms est de 74 % face à la survenue d'un BAV. De même, Scheinamn et al., Denes et al. et Dhingra et al. démontrent l'association significative de l'allongement de l'intervalle HV avec les troubles de conduction et même la mortalité globale. Cette dernière fut débattue après les résultats de l'étude de Mc Anulty et al. notamment par le biais de l'importance de la cardiopathie sous-jacente, avant que l'auteur confirme lui-même ce lien dans une nouvelle étude(40,78). Cependant la définition d'une valeur seuil à risque semble beaucoup plus difficile, dépendante des nombreux facteurs cliniques en présence, comme le soulignait Dhingra dès 1976(61).

Cette valeur seuil est peut être, comme le supposent ces études, inférieure à 70 ms. Ainsi, dans notre travail, les patients inclus après BAV paroxystique ont en moyenne une mesure de HV de 66.4 +/- 12.5 ms, significativement plus faible que dans le groupe ayant présenté une syncope avec mesure d'un HV supérieur à 70 ms ($p=0.001$). Cette significativité disparaît en analyse multivariée mais souligne le manque de sensibilité d'une valeur seuil de 70ms. Le suivi réalisé dans notre étude, en moyenne de 27+/-14 mois, est peut être insuffisant pour affirmer l'absence d'une anomalie des voies de conduction qui s'installe en moyenne sur plusieurs décennies. Cependant, les données de Brignole et al. confirment cette proportion probablement importante de faux négatifs avec la description de population de patients présentant des BAV paroxystiques récurrents malgré une mesure d'intervalle HV court et parfois même l'absence de troubles de conduction sur l'ECG(79,80).

Dans les recommandations européennes, la valeur de 70 ms est retenue en association avec une syncope pour l'implantation d'un pacemaker. Cependant, la relative faible spécificité de cette valeur se traduisant au mieux par une valeur prédictive positive de 88 % pour Bergfeldt et al. et 74 % dans notre étude, conduit à l'implantation injustifiée de 12 à 26% des stimulateurs cardiaques dans cette indication. Cette forte proportion de faux positifs associée au défaut de sensibilité de ce seuil et à la fréquence relative des complications après implantation d'un stimulateur cardiaque remet en question la valeur réelle de cette indication, dans l'état des données actuelles de la littérature.

Une évaluation prospective des différents facteurs cliniques, électrocardiographiques et électrophysiologiques semblerait nécessaire dans ces conditions à la définition de nouveaux critères fiables, prédictifs de troubles de conduction de haut grade et justifiant l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est le manque relatif de puissance statistique notamment pour l'évaluation des sous-groupes. Le nombre de patients inclus dans le protocole initial n'a pu être atteint essentiellement du fait de la sélectivité des critères d'inclusion, tels que l'absence de modification de traitement bradycardisant ou le suivi prospectif régulier.

La proportion importante de patients exclus, souligne en plus de ces critères restrictifs, la difficulté d'une mesure reproductible de l'intervalle HV. La variabilité de cette mesure n'a jusqu'à présent été évaluée que dans une seule étude monocentrique de Mc Anulty et al. concluant à une variation de 3.1 à 5.2 ms dans la mesure de l'intervalle HV. Cette variation apparaît plus importante dans la pratique clinique, soulignant peut être l'influence sur le médecin du contexte clinique au moment de la mesure.

L'impossibilité éthique de réaliser l'étude avec une population de patients présentant un intervalle HV inférieur à 70 ms limite enfin l'évaluation continue de cette variable qui permettrait de définir une réelle valeur seuil, prédictive de la survenue de troubles de conduction.

5. Conclusion

L'allongement de l'intervalle HV au-delà de 70 ms n'est pas prédictif, en présence d'une syncope, de l'évolution vers un BAV. Malgré une fréquence élevée de survenue de BAV, la relative forte proportion de faux positifs associée à la faible sensibilité de cette valeur seuil, dont témoigne notre population contrôle avec une mesure d'intervalle HV significativement plus faible, doit conduire à remettre en question la stratégie thérapeutique probabiliste actuelle, basée sur l'implantation de stimulateurs cardiaques. Une évaluation prospective regroupant l'ensemble des variables potentiellement impliquées dans les troubles de conduction, permettrait peut-être de mieux définir la population à risque qui bénéficierait de cette thérapeutique.

6. Financement

Cette étude a été réalisée par le groupe RESO (REseau de Stimulation du grand Ouest) regroupant les Centres Hospitalo-Universitaires de Nantes, Rennes, Angers et les Nouvelles Cliniques Nantaises.

Ce groupe reçoit une aide matérielle de la part de la société Sorin® pour la réalisation d'études cliniques concernant la stimulation cardiaque.

L'étude EVOCAV a ainsi bénéficié d'un support organisationnel et technique, et du financement de temps d'Attaché de Recherche Clinique dans les centres participants à l'étude. Les investigateurs de l'étude n'ont reçu aucun financement direct.

7. Bibliographie

1. Morgagni G. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*. 1761; secundo libro: lettera IX.
2. Adams R. Cases of diseases of the heart, accompanied with pathological observations. *Dublin Hosp Rep*. 1827; 353-453.
3. Stokes W. Observations on some cases of permanently slow pulse. *Dublin Q J Med Sci*. 1846; 73-85.
4. Galabin A. On the interpretation of cardiographic tracings, and the evidence which they afford as to the causation of the murmurs attendant upon mitral stenosis. *Guy's Hosp Rep*. 1875; 261-314.
5. Gaskell W. On the innervation of the heart, with special reference to the heart of the tortoise. *J Physiol*. 1883; 43-127.
6. His W. Die Thätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. *Arbeiten aus der medizinischen Klinik zu Leipzig*. 1893; 14-50.
7. Tawara S. Das Reilzeitungssystem des Säugetierherzens. *Verlag von Gustav Fischer*. 1906.
8. Waller A. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J Physiol*. 1887; 229-234.
9. Einthoven W. Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms. *Arch f d Ges Physiol*. 1895; 101-123.
10. Wenckebach K. Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. *Arch Anat Physiol*. 1906; 297-354.
11. Simon S, Robinson G. PubMed home. *J. Miss M. A*. 1919; 97.
12. Mobitz W. Über die unvollständige störung der erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer des menschlichen herzens. *Z Ges Exp Med (Berlin)*. 1924; 180-237.
13. Lenegre J. Etiology and Pathology of Bilateral Bundle Branch Block in Relation to Complete Heart Block. *Prog Cardiovasc Dis*. 1964; 6: 409-444.
14. Ohkawa S, Sugiura M, Itoh Y, Kitano K, Hiraoka K, Ueda K, Murakami M. Electrophysiologic and histologic correlations in chronic complete atrioventricular block. *Circulation*. 1981; 64: 215-231.

15. Johansson BW. Adams-Stokes syndrome. A review and follow-up study of forty-two cases. *Am. J. Cardiol.* 1961; 8: 76-93.
16. Lenegre J. Les formes paroxystiques de la maladie d'Adams-Stockes. *Interexter.* 1948; 1: 16.
17. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, Wilde AA, Escande D, Mannens MM, Le Marec H. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat. Genet.* 1999; 23: 20-21.
18. Probst V, Kyndt F, Potet F, Trochu J-N, Mialet G, Demolombe S, Schott J-J, Baró I, Escande D, Le Marec H. Haploinsufficiency in combination with aging causes SCN5A-linked hereditary Lenègre disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 643-652.
19. Schneider JF, Thomas HE Jr, Sorlie P, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 1981; 47: 931-940.
20. Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation.* 1962; 25: 947-961.
21. Edmands RE. An epidemiological assessment of bundle-branch block. *Circulation.* 1966; 34: 1081-1087.
22. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Bundle branch block. *Prog Cardiovasc Dis.* 1984; 26: 333-354.
23. Rabkin SW, Mathewson FL, Tate RB. The electrocardiogram in apparently healthy men and the risk of sudden death. *Br Heart J.* 1982; 47: 546-552.
24. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, McCabe N, Pye C, Walsh MJ, Robinson K. Natural history of isolated bundle branch block. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1185-1190.
25. Shreenivas, Messer AL, Johnson RP, White PD. Prognosis in bundle branch block. I. Factors influencing the survival period in right bundle branch block. *Am. Heart J.* 1950; 40: 891-902.
26. Rowlands DJ. Left and right bundle branch block, left anterior and left posterior hemiblock. *Eur. Heart J.* 1984; 5 Suppl A: 99-105.
27. Johnson RP, Messer AL, Shreenivas, White PD. Prognosis in bundle branch block. II. Factors influencing the survival period in left bundle branch block. *Am. Heart J.* 1951; 41: 225-238.
28. Schneider JF, Thomas HE Jr, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 303-310.
29. Gaggioli G, Bottoni N, Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Oddone D, Gianfranchi L. [Progression to 2d and 3d grade atrioventricular block in patients after

- electrostimulation for bundle-branch block and syncope: a long-term study]. *G Ital Cardiol.* 1994; 24: 409-416.
30. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L, Migliorini R, Navarro X. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation.* 2002; 105: 2741-2745.
 31. Donateo P, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Croci F. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace.* 2002; 4: 357-360.
 32. DePasquale NP, Bruno MS. Natural history of combined right bundle branch block and left anterior hemiblock (bilateral bundle branch block). *Am. J. Med.* 1973; 54: 297-303.
 33. Lichstein E, Ribas-Meneclier C, Naik D, Chadda KD, Gupta PK, Smith H Jr. The natural history of trifascicular disease following permanent pacemaker implantation. Significance of continuing changes in atrioventricular conduction. *Circulation.* 1976; 54: 780-783.
 34. Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari JO, Nau GJ, Levi RJ, Halpern MS. Intraventricular trifascicular blocks. The syndrome of right bundle branch block with intermittent left anterior and posterior hemiblock. *Am. Heart J.* 1969; 78: 306-317.
 35. Scanlon PJ, Pryor R, Blount SG Jr. Right bundle-branch block associated with left superior or inferior intraventricular block associated with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1970; 42: 1135-1142.
 36. Lasser RP, Haft JI, Friedberg CK. Relationship of right bundle-branch block and marked left axis deviation (with left parietal or peri-infarction block) to complete heart block and syncope. *Circulation.* 1968; 37: 429-437.
 37. Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari J, Nau GJ, Levi RJ, Halpern MS. Intraventricular trifascicular blocks. Review of the literature and classification. *Am. Heart J.* 1969; 78: 450-459.
 38. Deharo JC. Left bundle branch block. Electrocardiographic and prognostic aspects. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2000; 93: 31-37.
 39. Lerecouvreur M, Perrier E, Leduc PA, Manen O, Monteil M, Deroche J, Quiniou G, Carlioz R. Right bundle branch block: electrocardiographic and prognostic features. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005; 98: 1232-1238.
 40. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of « high-risk » bundle-branch block: final report of a prospective study. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 137-143.

41. Brilakis ES, Wright RS, Kopecky SL, Reeder GS, Williams BA, Miller WL. Bundle branch block as a predictor of long-term survival after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 205-209.
42. Rosenbaum M, Elizari M, Lazari T, Halpern M, Ryba D. QRS patterns heralding the development of complete heart block. *symposium on cardiac arrhythmia.* 1970; 249.
43. Alanis J, Gonzalez H, Lopez E. The electrical activity of the bundle of His. *J. Physiol. (Lond.)*. 1958; 142: 127-140.
44. Alanis J, Lopez E, Mandoki JJ, Pilar G. Propagation of impulses through the atrioventricular node. *Am. J. Physiol.* 1959; 197: 1171-1174.
45. Hoffman BF, Moore EN, Stuckey JH, Cranefield PF. Functional properties of the atrioventricular conduction system. *Circ. Res.* 1963; 13: 308-328.
46. Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato AN. Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation.* 1969; 39: 13-18.
47. Davies M, Harris A. Pathological basis of primary heart block. *Br Heart J.* 1969; 31: 219-226.
48. Narula OS, Scherlag BJ, Samet P, Javier RP. Atrioventricular block. Localization and classification by His bundle recordings. *Am. J. Med.* 1971; 50: 146-165.
49. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation.* 1974; 49: 638-646.
50. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, Wyndham C, Rosen KM. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation.* 1981; 63: 1043-1049.
51. Schuilenburg RM, Durrer D. Rate-Dependency of Functional Block in the Human His Bundle and Bundle Branch-Purkinje System. *Circulation.* 1973; 48: 526 -540.
52. Bekheit S, Murtagh JG, Morton P, Fletcher E. Studies of heart block with His bundle electrograms. *Br Heart J.* 1972; 34: 717-734.
53. Narula OS, Cohen LS, Samet P, Lister JW, Scherlag B, Hildner FJ. Localization of A-V conduction defects in man by recording of the His bundle electrogram. *Am. J. Cardiol.* 1970; 25: 228-237.
54. Damato AN, Lau SH, Berkowitz WD, Rosen KM, Lisi KR. Recording of specialized conducting fibers (A-V nodal, His bundle, and right bundle branch) in man using an electrode catheter technic. *Circulation.* 1969; 39: 435-447.

55. Damato AN, Lau SH, Helfant RH, Stein E, Berkowitz WD, Cohen SI. Study of atrioventricular conduction in man using electrode catheter recordings of His bundle activity. *Circulation*. 1969; 39: 287-296.
56. Dhingra RC, Rosen KM, Rahimtoola SH. Normal conduction intervals and responses in sixty-one patients using His bundle recording and atrial pacing. *Chest*. 1973; 64: 55-59.
57. Kupersmith J, Krongrad E, Waldo AL. Conduction intervals and conduction velocity in the human cardiac conduction system. Studies during open-heart surgery. *Circulation*. 1973; 47: 776-785.
58. Mandel WJ, Danzig R, Hayakawa H. Lown-Ganong-Levine syndrome. A study using His bundle electrograms. *Circulation*. 1971; 44: 696-708.
59. Bekheit S, Murtagh JG, Morton P, Fletcher E. Measurements of sinus impulse conduction from electrogram of bundle of His. *Br Heart J*. 1971; 33: 612.
60. Narula OS, Cohen LS, Samet P, Lister JW, Scherlag B, Hildner FJ. Localization of A-V conduction defects in man by recording of the His bundle electrogram. *Am. J. Cardiol*. 1970; 25: 228-237.
61. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Wyndham CR, Amat-y-Leon F, Towne WD, Rosen KM. Prospective observations in patients with chronic bundle branch block and marked H-V prolongation. *Circulation*. 1976; 53: 600-604.
62. Denes P, Dhingra RC, Wu D, Chuquimia R, Amat-Y-Leon F, Wyndham C, Rosen KM. H-V interval in patients with bifascicular block (right bundle branch block and left anterior hemiblock). Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic correlations. *Am. J. Cardiol*. 1975; 35: 23-29.
63. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, Swiryn S, Bauernfeind RA, Wyndham CR, Rosen KM. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation*. 1981; 64: 1265-1271.
64. Scheinman M, Peters R, Modin G, Brennan M, Mies C, O'Young J. Prognostic value of infranodal conduction time in patients with chronic bundle branch block. *Circulation*. 1977; 56: 240-244.
65. Scheinman MM, Peters RW, Suavé MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am. J. Cardiol*. 1982; 50: 1316-1322.
66. Scheinman MM, Peters RW, Morady F, Sauvé MJ, Malone P, Modin G. Electrophysiologic studies in patients with bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1983; 6: 1157-1165.

67. Peters RW, Scheinman MM, Dhingra R, Rosen K, McAnulty J, Rahimtoola SH, Modin G. Serial electrophysiologic studies in patients with chronic bundle branch block. *Circulation*. 1982; 65: 1480-1485.
68. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D'Aulerio M, Carfora A, Rossi P. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol*. 1984; 14: 768-773.
69. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am. J. Cardiol*. 1994; 74: 1129-1132.
70. Martí-Almor J, Cladellas M, Bazán V, Delclós J, Altaba C, Guijo MA, Vila J, Mojal S, Bruguera J. Novel predictors of progression of atrioventricular block in patients with chronic bifascicular block. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63: 400-408.
71. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith Jr SC, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48: 247-346.
72. Furman S, Robinson G. The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. *Surg Forum*. 1958; 9: 245-248.
73. Mond HG, Proclemer A. The 11th World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter-Defibrillators: Calendar Year 2009-A World Society of Arrhythmia's Project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011; 34: 1013-1027.
74. Pioger G, Leny G, Nitzsché R, Ripart A. AAsafeR limits ventricular pacing in unselected patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30 Suppl 1: S66-70.
75. Narula OS, Scherlag BJ, Samet P. Pervenous pacing of the specialized conducting system in man. His bundle and A-V nodal stimulation. *Circulation*. 1970; 41: 77-87.
76. Moya A, García-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, Garcia-Sacristán J, Bortnik M, Mont L, Ruiz-Granell R, Navarro X. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur. Heart J*. 2011; 32: 1535-1541.

77. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, Swiryn S, Bauernfeind RA, Wyndham CR, Rosen KM. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation*. 1981; 64: 1265-1271.
78. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy ES, Kauffman S, Ritzmann LW, Kanarek P, DeMots H. A prospective study of sudden death in « high-risk » bundle-branch block. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 209-215.
79. Brignole M, Deharo J-C, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, Ruf J, Guieu R. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 167-173.
80. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donateo P. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation*. 2001; 104: 2045-2050.

NOM : GOURRAUD PRENOM : Jean Baptiste

Titre de Thèse :

Etude EVOCAV (EVOLution de la Conduction Atrio Ventriculaire)

RESUME

- Introduction : L'implantation de stimulateur cardiaque est recommandée après survenue d'une syncope avec mesure d'un allongement de l'intervalle HV supérieur à 70 ms sans que cette valeur n'ait été évaluée de manière prospective et continue.
- Méthodes et résultats : L'étude, multicentrique et prospective, a permis de recruter une population de 43 patients présentant une syncope et un allongement de l'intervalle HV > 70 ms, et un groupe référence de 12 patients ayant présenté un bloc auriculo ventriculaire (BAV) paroxystique. Le suivi, réalisé sur 29,1 +/- 18.9 mois à l'aide de stimulateur cardiaque préservant la conduction auriculo-ventriculaire spontanée et capable d'enregistrer les évènements rythmiques, n'a pas mis en évidence de différence d'allongement de l'intervalle HV dans la survenue de BAV (p=0.513). Cet intervalle est plus court pour le groupe référence (p=0.001). Aucune autre variable clinique n'a été associée à la survenue de BAV.
- Conclusion : L'allongement de l'intervalle HV au-delà de 70 ms n'est pas prédictif, en présence d'une syncope, de l'évolution vers un BAV. Le manque de sensibilité et de spécificité de cette mesure devrait engendrer une reconsidération des recommandations actuelles.

MOTS-CLES

BLOC AURICULO VENTRICULAIRE, SYNCOPÉ, INTERVALLE HV, PRONOSTIC