

PRÉVENTION PRIMAIRE DE LA MORT SUBITE EN 2003

Rôle du défibrillateur automatique implantable

P. MÉLON (1)

RÉSUMÉ : Le défibrillateur automatique implantable fait partie intégrante de notre arsenal thérapeutique dans la prévention primaire de la mort subite des patients à haut risque. Nous revoyons ces indications en fonction de la pathologie cardiaque sous-jacente sur la base des recommandations édictées par les sociétés scientifiques. Nous abordons brièvement le problème de son utilisation dans la prévention primaire de la mort subite chez les patients souffrant d'une décompensation cardiaque sévère.

NDLR : La terminologie de prévention primaire, secondaire et tertiaire a été proposée initialement par l'OMS. Dans le domaine spécifique de la mort subite, les cardiologues, y compris dans leurs guidelines rédigés par des sociétés internationales, utilisent prévention primaire pour la prophylaxie d'un premier épisode de mort subite chez des sujets à risques et prévention secondaire pour la prophylaxie des récurrences chez les sujets ayant déjà présenté un accident de mort subite ressuscité. Nous respecterons ici cette tradition.

INTRODUCTION

L'efficacité du défibrillateur automatique implantable (DAI) dans le traitement des arythmies ventriculaires malignes n'est plus à démontrer. Les études AVID (1), CASH (2) et CIDS (3) ont définitivement confirmé la supériorité du DAI par rapport aux traitements antiarythmiques dans la prévention secondaire de la mort subite chez les patients souffrant d'une cardiomyopathie ischémique. A l'inverse, le bénéfice du DAI dans la prévention primaire de la mort subite est moins univoque. L'emploi prophylactique d'un DAI nécessite d'identifier les sujets à risque, mais doit également s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale et adéquate de la maladie cardiaque sous-jacente.

CARDIOMYOPATHIES DILATÉES ISCHÉMIQUES ET DÉCOMPENSATION CARDIAQUE

Dans la grande majorité des cas, le risque de mort subite est lié à la présence d'une cardiomyopathie dilatée qu'elle soit ou non d'origine ischémique.

L'intérêt de l'utilisation du DAI dans la prévention primaire de la mort subite chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie d'origine ischémique a été étudié dans quatre études randomisées: CABG Patch (4), MUSTT (5), MADIT (6) et MADIT II (7). Ces études ont été initiées suite à la démonstration de l'absence

IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR IN PRIMARY PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH

SUMMARY : Implantable cardioverter-defibrillator has been used in the primary prevention of sudden cardiac death. We review its indications according to the underlying cardiac disease based on the recommendations of the scientific societies. We briefly discuss the new problem of its utilization in patients with severe heart failure.

KEYWORDS : Sudden cardiac death - Primary prevention - Ventricular arrhythmias - Implantable cardioverter-defibrillator

d'effets bénéfiques des antiarythmiques de la classe III dans la prévention primaire de la mort subite chez les patients à risque (8-11).

L'étude CABG-Patch (Coronary Artery Bypass Graft surgery - Patch) n'a montré aucune diminution de la mortalité globale suite à l'implantation prophylactique d'un DAI chez des patients avec une fraction d'éjection diminuée (< 36 %) et des potentiels tardifs soumis à une revascularisation chirurgicale.

L'étude MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) a montré un bénéfice significatif du DAI par rapport au traitement conventionnel (hazard ratio : 0,46) chez des patients ayant un antécédent d'infarctus avec une fraction d'éjection abaissée (< 35 %) s'accompagnant de salves non soutenues de tachycardies ventriculaires sur l'enregistrement Holter, devenant soutenues au cours de l'exploration électrophysiologique et restant inductibles après procainamide. Après un suivi de 5 ans, la mortalité totale était de 16 % dans le bras traité par un DAI et de 39 % (p < 0,009) dans le bras traité conventionnellement pour lequel le choix de l'antiarythmique utilisé restait à la discrétion du clinicien (45 % des patients traités par amiodarone).

L'étude MUSTT (Multicenter UnSustained Tachycardia Trial) s'est adressée à des patients coronariens avec une fraction d'éjection < 40 % présentant des salves non soutenues de tachycardies ventriculaires devenant soutenues à l'exploration électrophysiologique ne bénéficiant d'aucun traitement antiarythmique ou traités par un antiarythmique dont le choix était guidé par le résultat de l'électrophysiologie avec la possibilité de recourir au DAI en cas d'échec du traitement pharmacologique. Dans le groupe des patients traités, on a observé une réduction de 27 % de mort rythmique ou d'arrêt cardiaque, au seul bénéfice de l'implantation d'un DAI.

L'étude MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) est la plus

(1) Chef de Clinique Associé, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

récente. Elle a simplifié les critères d'inclusion en considérant que la valeur pronostique d'une exploration électrophysiologique pour décider de l'implantation d'un DAI restait discutable. Les patients ont été sélectionnés sur la base d'un antécédent d'infarctus avec un abaissement de la fraction d'éjection < 30 %. Après un suivi moyen de 20 mois, il y avait une réduction de 31 % de la mortalité ($p=0,016$) pour le groupe avec DAI par rapport au groupe traité conventionnellement.

Globalement, ces études montrent l'apport bénéfique du DAI dans la prévention primaire de la mort subite chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique sévère. Cependant, quelques commentaires s'imposent et doivent nous faire réfléchir sur la valeur intrinsèque des résultats. Tout d'abord, l'étude CABG Patch montre combien il est primordial de sélectionner correctement les patients à risque. La présence d'un potentiel tardif n'identifie pas correctement les sujets à risque et est considéré aujourd'hui comme critère inadéquat, vu sa faible valeur prédictive. Les autres études montrent un bénéfice du DAI sur l'allongement de la survie dont l'importance peut avoir été influencée par la méthodologie et l'utilisation inadéquate du traitement pharmacologique. De larges études ont montré le rôle bénéfique sur la survie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (12), des bêta-bloquants (13), des statines (14) et, plus récemment, de la spiro-lactone (15). On peut s'étonner de la sous-utilisation des IEC variant entre 57 % et 75 % dans les études MADIT et MUSTT. La prescription des bêta-bloquants était largement insuffisante, de l'ordre de 5 % dans le bras conventionnel de MADIT, 20 % dans CABG-Patch et 45 % dans MUSTT. De même, aucune information n'est fournie sur le degré d'emploi d'une statine dans MADIT, MUSTT et MADIT II.

Parmi d'autres paramètres (tachycardie ventriculaire non soutenue, potentiel tardif, diminution de la variabilité sinusale), la diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche constitue un puissant marqueur du risque de mort subite comme l'étude MADIT II le rappelle. Dès lors, on peut se poser la question de l'utilité de l'implantation préventive d'un DAI chez les patients souffrant de décompensation cardiaque sévère, sous traitement médicamenteux optimal. Les premiers éléments de réponse nous seront donnés lors de la publication des résultats de l'étude COMPANION qui intéresse un sous-groupe bien précis et limité de patients décompensés cardiaques sévères (classe fonctionnelle III et IV de la NYHA) (16). L'étude analyse l'impact d'un traitement médical optimal, d'un traitement médi-

cal optimal associé à une stimulation biventriculaire et d'un traitement médical optimal associé à une stimulation biventriculaire couplé à un DAI sur toutes les causes de mortalité et d'hospitalisation. Les résultats préliminaires indiquent que l'étude souffre d'un biais caractérisé par un excès de mortalité, encore inexpliqué, dans le groupe des patients recevant un traitement médical optimal qui pourrait perturber l'interprétation finale des résultats. D'autre part, l'étude montre que l'utilisation du DAI en association avec une stimulation biventriculaire ne réduit pas de manière significative la mortalité par rapport à une stimulation biventriculaire isolée. Aujourd'hui, la place du DAI dans le traitement de la décompensation cardiaque sévère reste à déterminer. Au travers de plusieurs études dont MERIT-HF (17), nous savons que la mortalité totale est élevée chez les patients en classe fonctionnelle III et IV de la NYHA. La cause du décès change en fonction de la sévérité de la décompensation avec respectivement 59 % contre 33 % de mort subite et 26 % contre 56 % de décès par aggravation de la décompensation en classe III et IV. En fin de compte, le DAI pourrait, en supprimant les décès d'origine rythmique, permettre l'évolution de la pathologie vers une aggravation de la défaillance ventriculaire gauche au détriment de la qualité de la vie des patients et d'un accroissement global des dépenses en soins de santé. Cette hypothèse pourrait se vérifier lorsque l'on constate que les patients inclus dans l'étude MADIT II (respectivement 25 % et 5 % en classe fonctionnelle III et IV de la NYHA au moment du recrutement) ayant bénéficié de l'implantation d'un DAI comptabilisent un nombre accru de journées d'hospitalisation pour apparition ou aggravation d'une décompensation cardiaque par rapport aux sujets traités conventionnellement.

CARDIOMYOPATHIES DILATÉES NON ISCHÉMIQUES

Le risque de mort subite est également élevé dans les cardiomyopathies dilatées non ischémiques. L'intérêt de l'implantation préventive d'un DAI est moins bien défini que dans le cadre d'une maladie ischémique. Actuellement, il se dégage un consensus en faveur de l'utilisation préventive du DAI en présence d'une histoire de syncopes dont on s'accorde à reconnaître une origine rythmique (18). Dans une moindre mesure, la diminution sévère de la fraction d'éjection et la présence d'épisodes non soutenus de tachycardie ventriculaire peuvent intervenir dans la décision d'implantation préventive d'un DAI.

DYSPLASIE ARYTHMOGÈNE DU VENTRICULE DROIT

La dysplasie arythmogène du ventricule droit est une maladie du muscle cardiaque, souvent familiale, caractérisée par le remplacement des myocytes par un tissu fibro-graisseux (19). Le pronostic de cette affection est conditionné non seulement par la survenue d'arythmies ventriculaires pouvant conduire à la mort subite, mais également par la progression de l'altération de la fonction cardiaque liée à la dégénérescence fibro-graisseuse. A l'heure actuelle, l'implantation d'un DAI reste réservée aux patients qui présentent une dilatation ou une dysfonction du ventricule droit, des épisodes de tachycardie ventriculaire et une arythmie ventriculaire inductible à l'exploration électrophysiologique (18). Une histoire familiale de mort subite ainsi que la présence de potentiels tardifs associée à une dysfonction du ventricule droit, sont également des arguments qui peuvent plaider en faveur de l'implantation préventive d'un DAI. Toutefois l'utilisation du DAI n'est pas toujours évidente. Lors de l'implantation, il existe un risque de tamponnade secondaire à la perforation du ventricule droit remanié et aminci par la sonde de défibrillation. La nature fibro-graisseuse de la paroi du ventricule droit peut empêcher une détection adéquate des arythmies entraînant un fonctionnement incorrect du DAI.

CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE

La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie héréditaire avec une transmission autosomique dominante dont la prévalence chez l'adulte est de 1:500. Cette affection est associée à un risque annuel de mort subite de l'ordre de 4 % à 6 % chez l'enfant et de 1 % à 5 % chez l'adulte, le plus souvent asymptomatique. Le consensus actuel conduit à proposer l'implantation préventive d'un DAI aux patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique avec une histoire familiale de mort subite, un épaississement du septum > 3 cm, des épisodes non soutenus de tachycardie ventriculaire et une hypotension survenant à l'effort. L'exploration électrophysiologique n'est pas utilisée dans la stratification du risque de mort subite.

SYNDROME DU QT LONG

Le syndrome du QT long est une affection congénitale à transmission autosomique dominante (Syndrome de Romano-Ward) ou récessive (Syndrome de Lange-Nielsen) associée à un risque accru de mort subite (20). Plusieurs génotypes ont été identifiés. Jusqu'à présent, le traitement se base sur l'observation prolongée de cohortes de patients (21). Il est conseillé de

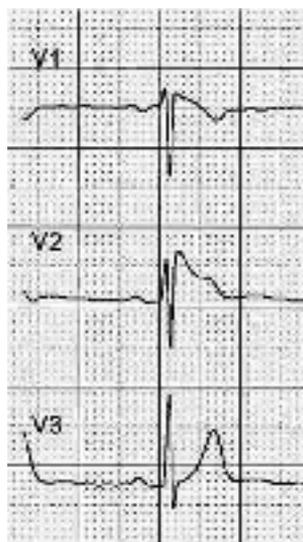


Fig. 1. Syndrome de Brugada. Aspect typique de bloc de branche droite avec sus-décalage du segment ST dans les dérivations V1 et V2

recourir au DAI en prévention primaire en cas d'échec du traitement par bêta-bloquant.

SYNDROME DE BRUGADA

Décrit récemment par les frères Brugada, le syndrome qui porte leur nom est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante, responsable de mort subite par fibrillation ventriculaire, chez des sujets jeunes en apparence bonne santé (22). Tout comme le syndrome du QT long, il s'agit d'une maladie purement électrique liée à une anomalie des canaux sodiques associée, dans 20 à 30 % des cas, à la présence d'une mutation du gène *SCN5A*. Le diagnostic de la maladie est posé sur l'aspect de l'électrocardiogramme. Il existe une morphologie de bloc de branche droite avec un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites (fig. 1). Cet aspect peut varier au cours du temps. Dans certains cas, l'anomalie ne s'exprime que lors de l'injection intraveineuse d'un antiarythmique de la classe I (flécaïne ou ajmaline). Il n'existe pas de traitement pharmacologique efficace pour éviter la survenue d'une arythmie ventriculaire maligne. En prévention secondaire (mort subite avortée et syncope), l'implantation d'un DAI s'impose. La prévention primaire reste difficile en l'absence de critères précis d'évaluation du risque de mort subite. Actuellement, on propose l'implantation prophylactique d'un DAI chez les sujets asymptomatiques avec arythmie ventriculaire inductible à l'exploration électrophysiologique.

CONCLUSIONS

Grâce à l'évolution récente de la technologie (diminution de la taille des boîtiers, allongement de leur durée de vie, affinement des modalités thérapeutiques, simplification de la procédure d'implantation), le DAI fait partie intégrante de

l'arsenal thérapeutique de la prévention primaire de la mort subite par fibrillation ventriculaire. Cette technologie coûteuse et complexe doit rester réservée aux sujets demeurant à risque malgré la prescription d'un traitement optimal. Ainsi, dans la cardiomyopathie ischémique, il paraît logique de ne recourir à l'implantation prophylactique d'un DAI qu'au terme d'une prise en charge globale de la pathologie comprenant la réalisation d'un geste de revascularisation approprié, la correction des facteurs de risques, la prescription d'un bêta-bloquant, d'un antiagrégant, d'un IEC et d'une statine. Dans la décompensation cardiaque sévère, le bénéfice du DAI reste à démontrer en considérant notamment son impact à terme sur la qualité de la vie du malade. Actuellement, le DAI est le seul traitement efficace pour les sujets atteints du syndrome de Brugada.

Dans tous les cas, l'indication d'implantation d'un DAI doit être discutée avec le malade. Dans la prise de décision finale, le clinicien ne peut ignorer les nombreux problèmes techniques (abord vasculaire, fracture de sonde, infection du matériel, remplacement répétés du boîtier, chocs inappropriés), mais également psychologiques du patient et de son entourage liés à l'emploi d'un DAI.

RÉFÉRENCES

1. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1576-83.
2. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R.— Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*, 2000, **102**, 748-54.
3. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al.— Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 2000, **101**, 1297-302.
4. Bigger JT, Jr.— Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1569-75.
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, et al.— A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 1882-90.
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al.— Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1933-40.
7. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al.— The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*, 1991, **84**, 1136-44.
8. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M.— Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet*, 1997, **349**, 675-82.
9. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al.— Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators. *Lancet*, 1997, **349**, 667-74.
10. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al.— Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 77-82.
11. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H et al.— Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet*, 1996, **348**, 7-12.
12. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1987, **316**, 1429-35.
13. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA.— Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 489-97.
14. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**, 1383-9.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.— The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 709-17.
16. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA.— Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail*, 2000, **6**, 276-85.
17. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999, **353**, 2001-7.
18. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al.— Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2001, **22**, 1374-450.
19. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD.— Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38**, 1773-81.
20. Schwartz PJ, Bonazzi O, Locati E, et al.— Pathogenesis and therapy of the idiopathic long QT syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, **644**, 112-41.
21. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P et al.— Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*, 2000, **102**, 858-64.
22. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al.— Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002, **105**, 73-8.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Mélon, Service de Cardiologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.