

## ■ Billet du mois

# De la simplicité des arguments à la complexité du problème. À propos de l'étude VEST et du défibrillateur cardiaque externe portable

*“La simplicité affectée est une imposture délicate”  
~ François de La Rochefoucauld in “Maximes”*



**F. DIÉVERT**  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de l'étude VEST (*Vest Prevention of Early Sudden Death Trial*) ont été présentés le 10 mars 2018 lors des sessions scientifiques de l'*American College of Cardiology* (ACC), tenues à Orlando, États-Unis. Ces résultats n'ont pas encore été publiés. Ils sont analysables au moyen des 30 diapositives présentées par son investigateur principal, par celui des réponses qu'il a faites aux commentateurs lors de la présentation et lors de la conférence de presse et par celui du communiqué de presse officiel de l'ACC.

Cette étude avait comme objectif principal d'évaluer si le défibrillateur cardiaque externe portable sous forme de gilet ou veste (commercialisé par le laboratoire Zoll sous le nom de LifeVest®) peut, par rapport à des soins usuels, réduire le risque de mort subite à 3 mois chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) dans les 7 jours précédents et ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure ou égale à 35 %.

Le titre du communiqué de presse officiel de l'ACC relatif aux résultats de cette étude est le suivant : *“Le défibrillateur portable diminue la mortalité totale mais pas la mort subite après un IDM”*. Le propos de cet article est de montrer qu'il est tout à fait possible de formuler une conclusion inverse à l'issue des résultats de l'étude VEST : le défibrillateur cardiaque externe portable réduit le risque de mort subite – mais il est difficile de le démontrer – et ne réduit que faiblement ou marginalement la mortalité totale et il est encore plus difficile de le démontrer, et le résultat de l'étude VEST sur ce critère est à considérer comme un effet hasard.

### ■ La défibrillation : un symbole du succès de la médecine

D'après Wikipédia, *“la défibrillation, appelée aussi choc électrique externe (CEE) est le geste médical consistant à faire passer volontairement et de manière brève un courant électrique dans le cœur lorsque celui-ci présente certains troubles du rythme appelés fibrillation, et destiné à rétablir un rythme cardiaque normal (sinusal)”*.

## I Billet du mois

Qu'on le veuille ou non, qu'on s'en rende compte ou non, la défibrillation est un symbole, emblématique, du succès technique et par là-même du succès thérapeutique permis par la médecine moderne. En effet, lorsqu'il fut constaté qu'une partie de la mortalité précoce de l'IDM était imputable à des fibrillations ventriculaires et qu'il était possible d'éviter, dans un certain nombre de cas, le décès de patient atteints d'une fibrillation ventriculaire par un CEE, cela eut plusieurs conséquences.

>>> L'une des premières et des plus importantes fut de modifier radicalement les politiques de santé avec la création d'unités de soins intensifs cardiaques hospitaliers dans les années 1960-1970. Ces unités avaient comme objectif de permettre une surveillance permanente des patients afin de leur proposer un CEE dès que nécessaire, l'efficacité de la défibrillation étant inversement proportionnelle à la durée écoulée depuis le début de la fibrillation ventriculaire. Cela a initialement contribué à une diminution nette et rapide de la mortalité des IDM et, secondairement, permis de disposer en milieu de recherche clinique de patients ayant un IDM, promouvant les études d'ampleur sur cette maladie, études à l'origine de nombreux progrès ultérieurs.

>>> Une deuxième conséquence fut de créer ou d'entretenir un imaginaire faisant envisager que l'innovation technologique apporte un progrès médical certain permettant ainsi de se passer d'une évaluation adaptée. En effet, sachant qu'une fibrillation ventriculaire est mortelle dans quasiment 100 % des cas et sachant que le CEE peut nettement diminuer ce taux, il n'y avait aucune raison d'effectuer une évaluation du choc électrique contre une technique placebo. Comparer les résultats de la technique à des séries historiques suffisait dans ce cas pour établir que la technique, même imparfaite, est cliniquement bénéfique. Ainsi, il n'en fallait pas plus pour extrapoler la notion d'innovation technique à celle de

progrès et la notion de progrès à celle de bénéfice garanti. Mais, si cela est vrai et spécifique au CEE face à la fibrillation ventriculaire, l'extrapolation d'un tel raisonnement à d'autres situations cliniques, à d'autres traitements et surtout à l'évolution épidémiologique n'est pas justifiée. Ainsi, par exemple, le bénéfice réel du CEE, en matière d'amélioration du pronostic clinique dans la fibrillation atriale, même en cas de restauration du rythme sinusal, dépend de plusieurs variables faisant que le CEE peut être très bénéfique dans certains cas mais sans incidence pronostique dans d'autres. L'évaluation du progrès technologique avec un groupe contrôle, ayant si possible une procédure simulée, reste un prérequis indispensable à l'appréciation de son apport.

>>> Une troisième conséquence, complémentaire de la précédente, peut être jugée "risible" pour le public formé ou simplement informé qui regarde des films et séries télévisées. Le CEE étant devenu un symbole, celui de la possibilité d'éviter le décès en cas de "problème cardiaque", combien de fois n'a-t-on vu au cinéma ou à la télévision un patient relié à un appareil doté d'un écran de surveillance du rythme cardiaque, écran sur lequel le tracé électrocardiographique devient soudainement plat, patient pour lequel, invariablement, l'équipe "médicale" propose et effectue en première intention... un choc électrique externe? Et ensuite, selon les nécessités du scénario, l'activité électrique, qui n'existait plus, repart et le patient rouvre les yeux. Le choc électrique est ainsi devenu dans l'imaginaire de personnes censées être sensées (les scénaristes, réalisateurs, producteurs...) un outil magique, même quand son utilisation n'est pas adaptée.

>>> Une quatrième conséquence a été une réflexion sur le problème de la mort subite, sur sa prévention et sa prise en charge adaptée.

La prévention passe par des mesures d'amont consistant à utiliser des moyens

et des traitements de prévention primaire ou secondaire permettant de diminuer l'incidence des IDM, mais aussi de diverses maladies comme l'embolie pulmonaire, par exemple, qui peut aussi être responsable de mort subite. La prévention passe aussi par le dépistage de maladies cardiaques asymptomatiques et à risque élevé de mort subite. Cette prévention est un enjeu fondamental car elle devrait être plus efficace en matière de santé publique que la prise en charge de la mort subite elle-même, et ce pour deux raisons :

– la première est que la prévention a pour objectif de diminuer l'incidence de maladies, certes à risque de mort subite, mais ayant d'autres effets que la mort subite et créant ainsi des handicaps : prévenir l'une, c'est aussi prévenir les autres ;

– la seconde raison est que, paradoxalement, les données épidémiologiques indiquent qu'il y a plus de morts subites en nombre absolu dans les populations évaluées comme à faible risque de mort subite que dans celles évaluées à haut risque de mort subite, et ce, tout simplement parce que les populations à faible risque sont plus nombreuses. Ainsi, par exemple, il peut y avoir 500 morts subites par an dans une population à faible risque de mort subite si celle-ci comprend 10 000 000 de personnes avec un risque de 1 pour 50 000 par an et il peut n'y avoir que 400 morts subites par an dans une population à fort risque de mort subite, par exemple un risque de 4 % par an, si celle-ci ne comprend que 10 000 personnes.

La prise en charge repose entre autres sur la possibilité d'effectuer rapidement un choc électrique chez des patients faisant une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire. Et les moyens sont multiples : disposer de défibrillateurs automatiques externes dans les lieux publics, former la population aux gestes de premier secours, amener rapidement une équipe médicale auprès du patient (politique de santé ayant conduit à développer les SAMU et les SMUR), amener le patient dans une unité de

soins où il peut avoir rapidement un CEE si nécessaire, implanter un défibrillateur dans certaines situations cliniques. Mais au-delà des limites de ces politiques de santé, restait, au milieu de cette chaîne, une période vulnérable, rendue notamment telle lorsque deux études (DINAMIT publiée en 2004 et IRIS publiée en 2009) eurent montré que l'implantation précoce après un IDM d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) n'apporte pas de bénéfice, voire comporte un risque. Dans la phase précoce après un IDM, certains patients ont un risque élevé de mort subite, mais ces deux études ont montré que le DAI n'améliore pas leur pronostic en matière de mortalité totale, bien qu'il diminue le risque de mort subite.

Dès lors, une fenêtre était ouverte dans laquelle il était possible d'envisager de créer une technique, celle d'un défibrillateur d'usage transitoire, donc *a priori* non implantable, permettant de proposer la technique de défibrillation dans les périodes où des patients peuvent en avoir besoin sans que l'indication d'un DAI soit justifiée ou possible : phase précoce post-IDM à risque de mort subite (c'est-à-dire à fonction systolique altérée), insuffisance cardiaque évoluée en attente de transplantation, impossibilité temporaire d'implanter ou réimplanter un DAI (par exemple, dans un contexte infectieux)... C'est ainsi, fort logiquement et légitimement, que fut développé un tel outil, appelé commercialement "LifeVest®" et n'ayant pas encore de nom non commercial bien déterminé : l'objet pouvant être qualifié de gilet, veste ou bretelles, les adjectifs "portable(s)" et/ou "transitoire(s)" pouvant être accolés et, enfin, la fonction y être signifiée par les termes "défibrillateur", "défibrillant(e)". La Haute Autorité de Santé dans son avis de mai 2010 utilise initialement l'expression "*défibrillateur cardiaque externe portable*", gommant l'aspect de gilet ou veste. Toutefois, comme elle semble ignorer qu'en communication scientifique (comme en matière juridique d'ailleurs), la clarté

exige qu'une même chose soit toujours désignée par les mêmes mots ou expressions, elle utilise ensuite pour qualifier la même technique, dans son même rapport, les expressions "*défibrillateur cardiaque portable*", "*système LifeVest*", "*la LifeVest*", "*LifeVest WCD 3100*" et "*LifeVest*". Sa sémantique est restée celle de l'école primaire, celle où l'on apprend qu'il faut éviter les redondances, ce qui, de fait, est adapté à la littérature mais ne l'est pas à la communication scientifique qui doit utiliser un même mot ou une même expression pour qualifier une même chose, et ce afin d'être précis et clair. Pour sa part, le *Journal Officiel*, en 2015, n'utilise qu'une seule et même expression pour cette technique, celle de "*défibrillateur cardiaque externe portable*", aussi c'est cette expression exclusivement que nous utiliserons à travers son acronyme "DCEP" pour la suite de ce billet. Ce choix en valant bien d'autres même s'il paraît abscons.

### ■ La simplicité des arguments

Le problème posé paraît simple et la réponse intuitivement évidente : certains patients, ayant certaines maladies ou étant à une certaine phase de leur maladie, sont à risque élevé de mort subite et ne peuvent pas ou ne doivent pas avoir de DAI (c'est le problème), dès lors, il est logique et légitime de leur proposer un DCEP, pour rappel, un défibrillateur cardiaque externe portable (c'est la réponse). Le DCEP a deux avantages potentiels majeurs dans ces situations : il ne nécessite pas d'intervention chirurgicale pour être efficace, ne faisant donc pas courir le risque de telles interventions, et son utilisation peut être temporaire, c'est-à-dire, uniquement tant que la phase vulnérable existe. Ainsi, dans le post-IDM avec altération de la fonction cardiaque, il peut permettre de passer la phase critique jusqu'à ce que, soit la fonction cardiaque se soit améliorée évitant le recours au DAI, soit l'indication d'un DAI soit confirmée et l'implantation jugée à risque faible car

suffisamment au décours de l'IDM (c'est-à-dire à plus de 40 ou 90 jours selon les recommandations).

En portant un appareillage simple 24 heures sur 24 pendant la période à risque de mort subite, il est ainsi possible de délivrer un (ou plusieurs) choc(s) électrique(s) dès que l'appareil détecte une anomalie du rythme cardiaque correspondant avec une probabilité élevée à une tachycardie ventriculaire ou à une fibrillation ventriculaire. Chez ces patients, ce dispositif, en diminuant le risque de mort subite, doit ainsi permettre de prolonger la vie.

Et pourquoi, à l'extrême limite, ne pas avoir une approche encore plus large ? Il y a selon les articles 30 000 à 60 000 morts subites par an en France et les personnes mourant subitement ont des caractéristiques prédictives de cet événement : un dispositif simple porté par ces patients ne serait-il pas utile aussi ? C'est volontairement et abusivement que ce deuxième argument est rapporté ici, car le chiffre absolu des morts subites observé en France est souvent mis en avant pour justifier certaines mesures, comme si la mort subite avait une cause unique, notamment arythmique, et ainsi et complémentaiement, car, au-delà d'un argumentaire simple, la mort subite n'est pas une entité univoque et si simple à appréhender.

### ■ La complexité du problème

On comprend implicitement dans les lignes précédentes que la mort subite est fréquente, que certains patients y sont plus exposés que d'autres, qu'il existe des moyens potentiellement efficaces de la prendre en charge (notamment la possibilité de réaliser rapidement un choc électrique) et, partant, qu'il doit être possible de prolonger la survie des patients à risque de mort subite. Est-ce si simple ?

Les variables de ce problème sont multiples.

## I Billet du mois

>>> La principale variable est que, compte tenu de l'amélioration de la prise en charge des patients à risque de mort subite, notamment du fait de l'amélioration des traitements pharmacologiques, l'incidence de la mort subite de cause arythmique pourrait être devenue très faible et/ou le DCEP pourrait ne pas être efficace à réduire la mort subite, même de cause arythmique, et donc la mortalité totale dans ses indications proposées.

>>> La deuxième, qui est complémentaire, est que la possibilité de démontrer dans un essai que le DCEP réduit la mortalité totale dépend de la structure de cette mortalité : c'est ce que l'on appelle l'effet structure. Pour comprendre, prenons quelques exemples. Soit donc un essai thérapeutique contrôlé, dans lequel, dans le groupe contrôle, surviennent 100 décès en 3 mois :

– si la mort subite représente 50 cas (50 % des causes de mortalité) et qu'un DCEP permet de réduire la mortalité subite de 50 % sans entraîner de risque spécifique de décès d'autre nature : en 3 mois, s'il y a 100 décès chez les patients n'ayant pas eu l'appareil il n'y en aura que 75 chez ceux portant l'appareil et la mortalité totale aura diminué de 25 %. Dans ce type de population, une réduction de la mortalité totale sera assez aisée à mettre en évidence et le nombre de patients à enrôler dépendra de l'incidence de la mortalité totale estimée dans cette population. Notons par ailleurs qu'il est aussi possible d'exprimer ce résultat en disant qu'il suffit, dans ce type de population, de traiter 4 personnes pendant 3 mois pour éviter un décès ;

– mais, si la mort subite ne représente que 2 cas et qu'un DCEP permet de réduire la mortalité subite de 50 % sans entraîner de risque spécifique de décès d'autre nature, la mortalité totale avec le DCEP n'aura diminué que de 1 % dans ce type de population. Pour qu'une telle différence de mortalité, très faible, soit significative dans un essai thérapeutique contrôlé, il faudrait enrôler quelques dizaines de milliers de patients. Donc, dans cette population, la structure de

la mortalité (part relative de la mort subite très faible) et/ou l'effet relatif du traitement rendent difficile de valider le bénéfice de la méthode dans un essai thérapeutique contrôlé. Il est à noter qu'il est aussi possible d'exprimer ce résultat en disant qu'il faut traiter 100 personnes pendant 3 mois pour éviter un décès.

Dans ces deux cas, l'effet du DCEP est le même : il réduit la mort subite de 50 %. Mais, dans un cas, il est assez facile de démontrer que cela apporte un bénéfice clinique et, dans l'autre, cela est très difficile et ne tient pas à l'efficacité de la technique mais à l'effet structure, c'est-à-dire à la structure de la mortalité. Ces exemples rendent compte que, pour obtenir une réduction de mortalité totale, il faut que la mort subite représente une part substantielle de la mortalité totale et que le dispositif permette de réduire substantiellement la mortalité subite.

Mais, il y a d'autres variables à prendre en compte pour évaluer si un DCEP peut réduire de façon significative la mortalité subite :

– la première est l'effet structure de la mortalité subite : en effet, la part de mortalité subite que le DCEP est susceptible de réduire est celle due aux arythmies ventriculaires (TV et FV), mais ces arythmies ne représentent pas toutes les causes de mort subite : il faut donc que, parmi la mortalité subite, les morts de cause arythmique représentent une part substantielle ;

– la deuxième est que le dispositif utilisé soit efficace sur le trouble du rythme ventriculaire et, là encore, l'efficacité ne peut pas être de 100 % ;

– enfin, s'agissant d'un appareil portable et donc "retirable à volonté", encore faut-il que le patient porte l'appareil au moment où le trouble du rythme ventriculaire survient !

En reprenant le cas d'une population où les morts subites représentent 50 % des causes de décès et où le DCEP peut réduire le risque de mort subite de 50 %, il a été vu qu'il est possible,

théoriquement, de réduire le risque de décès toutes causes de 25 %. Mais si sur 50 morts subites, 20 ne sont pas de cause arythmique, et si l'observance n'est que de 50 %, la réduction des décès toutes causes permise par le DCEP chute à seulement 7,5 %.

Ainsi, la mise en évidence d'un effet significatif sur la mort subite et plus encore sur la mortalité totale dépend de nombreuses variables qui rendent compte que la différence potentielle d'incidence de mort subite entre un groupe recevant un DCEP et un groupe n'en recevant pas est difficile à estimer : elle dépend de l'incidence de la mortalité totale, de la part relative de mort subite dans la mortalité totale, de la part relative de mortalité de cause arythmique dans la mort subite, de l'efficacité du dispositif à éviter qu'un trouble du rythme ventriculaire ne se transforme en mort subite, efficacité conditionnée par les propriétés spécifiques du dispositif, par la cardiopathie sous-jacente et par le fait que le patient porte le dispositif sur lui et en état de marche correct au moment où survient le trouble du rythme. Chaque élément a son importance, et l'observance n'est pas le moindre.

Ainsi, dans un des plus importants registres publiés (en 2013) concernant 8453 patients ayant eu un DCEP pendant 3 mois après un IDM avec altération de la fonction cardiaque, la durée moyenne de port du DCEP par les patients a été de 21,8 heures par jour, la durée moyenne de port du DCEP a été de 69 jours sur les 3 mois, l'incidence des chocs électriques appropriés a été de 1,6 % et celle des chocs électriques inappropriés de 1,3 %.

On comprend donc le défi posé par l'évaluation d'un DCEP : trouver une population à risque élevé de décès, dont une part substantielle est liée à une mort subite, mort subite dont une part substantielle est liée à un trouble du rythme ventriculaire et population acceptant de porter 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 un dispositif particulier.

## Billet du mois

### L'étude VEST

Malgré la complexité du problème et l'équation aux nombreuses variables, l'Institut National de la Santé aux États-Unis a entrepris d'évaluer l'effet du DCEP dans un essai thérapeutique contrôlé et randomisé.

Très clairement, les données préalablement disponibles concernant l'incidence potentielle de la mort subite dans la population incluse, l'incidence des chocs électriques appropriés sous DCEP, l'observance de la DCEP et la taille de la population incluse (2 400 patients avec 2/3 devant avoir le DCEP et 1/3 ne devant pas l'avoir) laissaient peu d'espoir d'aboutir à un résultat favorable. Et de fait, l'étude VEST ne montre pas d'effet significatif du DCEP : en d'autres termes, il n'y a pas de réduction significative de la mort subite chez les patients portant un DCEP par rapport à ceux n'en portant pas au décours précoce d'un IDM alors que leur FEVG est inférieure ou égale à 35 %.

La durée du suivi a été de 3 mois et la FEVG à l'inclusion était en moyenne à 28 %. La FEVG moyenne à l'issue de l'étude n'a pas été rapportée dans les résultats, de même que n'a pas été rapporté le taux de patients dont la FEVG était initialement inférieure à 30 % ou dont la FEVG est passée au-dessus de 30 ou 35 % pendant la durée du suivi.

D'emblée, un facteur a probablement fortement influencé les résultats : l'observance. Dès le début de l'étude, 20 % des patients du groupe DCEP n'ont pas porté leur dispositif et ce taux a augmenté progressivement pour atteindre 50 % à 3 mois. Ainsi, en moyenne, en considérant l'ensemble des patients inclus, le DCEP n'a été porté que 14 heures par jour, soit 58 % du temps, réduisant donc de 42 % la possibilité d'observer un effet de réduction de mort subite. À noter que, chez les patients ayant porté le DCEP pendant l'ensemble de l'étude, celui-ci n'a été porté que 21 heures par jour en moyenne, réduisant donc de 12,5 % la

probabilité d'observer un bénéfice clinique chez les patients jugés comme bons observants. Ajoutons à cela que, dans le groupe contrôle, 2,6 % des patients ont reçu le DCEP et que 5,7 % ont eu un DAI pendant les 3 mois de suivi, et l'on peut comprendre que les variables liées à l'observance ont nettement joué en défaveur du DCEP.

Le critère primaire évalué était qualifié comme les *“morts subites et décès par tachyarythmie ventriculaire”*. L'incidence de cet événement a été élevée si on la rapporte à un suivi de seulement 2 mois, mais faible si on la rapporte à la nécessité d'obtenir un chiffre élevé pour conférer de la puissance à l'étude : 2,4 % (19 cas) dans le groupe contrôle et 1,6 % (25 cas) dans le groupe randomisé pour avoir le DCEP. Il est à noter que, si l'étude a inclus 2 400 patients, la randomisation en 2 pour 1 fait qu'un des deux groupes n'a inclus que 778 patients, réduisant la précision de la mesure de l'effet observé dans ce groupe, ou en d'autres termes augmentant l'intervalle de confiance à 95 % du résultat observé dans ce groupe. Et ainsi, la différence absolue de 0,8 % et relative de 33 % entre les groupes n'est pas significative ( $p = 0,18$ ). Si cette différence était l'effet réel du traitement – ce que ce type d'essai ne permet pas d'envisager avec suffisamment de fiabilité – elle aurait pu être significative en enrôlant une population plus importante (augmentant la précision de la mesure et donc diminuant la valeur de l'intervalle de confiance à 95 %) et donc en obtenant un nombre absolu d'événements plus important.

Par ailleurs, la mort subite a représenté la moitié des causes de décès dans les deux groupes comparés : incidence de 3,1 % dans le groupe DCEP, soit 48 cas, et de 4,9 % dans le groupe contrôle, soit 38 cas. De ce fait, hors “bruit de fond” parasitant la précision de la mesure, une réduction relative de 33 % de la mort subite, qui représente 50 % des causes de mortalité toutes causes, doit entraîner une réduction de 16,5 % de la mortalité totale. Or, la réduction relative de la mor-

talité totale a été de 37 % et elle est estimée comme “significative” ( $p = 0,04$ ). La réduction de mortalité totale observée n'est donc pas liée exclusivement à une réduction de la mort subite, ce qui équivaut à dire que d'autres causes de décès que les morts subites ont diminué “grâce” au DCEP. Il est à noter que la différence entre les groupes concernant les décès par AVC (aucun cas dans le groupe DCEP et 4 cas, soit une incidence de 0,5 %, dans le groupe contrôle) est aussi estimée comme étant significative en faveur du DCEP ( $p = 0,01$ ), ce qui constitue *a priori* un élément non attendu.

### Pourquoi une réduction de mortalité totale ? Et celle-ci doit-elle être considérée comme significative ?

Dans l'étude VEST, il peut être intrigant de constater que la mortalité subite, supposée être la cible thérapeutique du DCEP, n'est pas réduite de façon significative alors que la mortalité totale l'est. Ce paradoxe pourrait donc laisser envisager que le fait de porter un DCEP aurait des effets bénéfiques autres que ceux de réduction de la mort subite.

Et ainsi, d'emblée, plusieurs explications ont été avancées pour résoudre ce paradoxe. Certains ayant remarqué que l'incidence des AVC étant “significativement” diminuée chez les patients portant le DCEP, ont postulé que la fonction de surveillance du rythme cardiaque du DCEP, avec possibilité de télémétrie, a permis de prendre en charge plus rapidement certaines complications chez les patients porteurs du dispositif. Cette fonction Holter aurait donc, par exemple, permis de proposer une adaptation du traitement plus fréquente chez les patients ayant eu le DCEP comme, par exemple, proposer un stimulateur cardiaque en cas de bradycardie ou un traitement anticoagulant en cas de fibrillation atriale. Cette donnée reste à vérifier, mais ces observateurs en ont déduit empiriquement que, de fait, le type de

patient enrôlé dans l'étude VEST justifie plutôt un Holter longue durée surveillé par télémétrie qu'un DCEP pour que le pronostic soit amélioré.

D'autres ont remarqué que 0,1 % des causes de décès dans le groupe DCEP et 0,3 % dans le groupe contrôle n'avaient pu être déterminées et qu'il a pu s'agir dans certains cas de morts subites non prises en compte dans le critère primaire. De ce fait, il reste possible qu'un effet favorable soit enregistré sur les morts subites et que ce soit bien un tel effet qui explique la réduction de mortalité totale. De plus, certains cas de morts subites ont peut-être été classés comme tels alors qu'il ne s'agissait pas de morts subites.

Mais d'autres explications sont possibles et sont relatives à la méthode de l'étude.

>>> La première grande explication relative à la méthode est que l'étude a été conduite en ouvert, ce qui introduit un double biais que l'on pourrait qualifier dans le cas du DCEP, pour l'un, de biais de suivi et, pour l'autre, de biais de prise en charge.

- Le biais de suivi rend compte que, dès lors qu'un patient est porteur d'un dispositif justifiant une surveillance notamment par télémétrie, il sera suivi de façon différente qu'un patient ayant un suivi dit usuel. Cela permet d'anticiper la survenue de certaines complications en les dépistant plus tôt chez les patients portant le DCEP. C'est ce que certains observateurs ont fait remarquer, mais en ne prenant en compte que la fonction Holter du DCEP alors que la différence de suivi entre les groupes peut potentiellement aussi porter sur un nombre de consultations plus fréquentes en cas de port de DCEP.

- Le deuxième biais est que le patient qui est randomisé pour recevoir le DCEP a en principe des explications plus complètes sur le rôle du dispositif qui lui est proposé et donc sur le risque qu'il encourt en matière de mort subite et sur l'importance de prendre ses traitements pour

en diminuer le risque : il est donc potentiellement plus motivé pour être observant de sa thérapeutique et cela pourrait potentiellement expliquer une différence de pronostic. Dans le même ordre d'idées, il a par exemple été démontré que le fait de porter un DCEP a des effets psychologiques, les patients indiquant "être rassurés", ce qui peut aussi influencer leur pronostic.

Pour éviter de tels biais de suivi, il aurait fallu que le groupe contrôle reçoive le DCEP mais que celui-ci ne soit pas "activé" comme il a été fait dans certaines études pour évaluer le DAI.

>>> La deuxième grande explication relative à la méthode est que la réduction de mortalité totale observée peut et surtout doit être considérée comme un effet hasard ou effet chance : en effet, en toute logique, ce résultat ne peut et ne doit pas être considéré comme significatif. D'une part car il s'agit d'un critère secondaire alors que le critère primaire n'a pas atteint le seuil de significativité (rendant compte d'une forte probabilité d'un effet hasard donc). D'autre part, car il y a eu plusieurs critères secondaires évalués (9 sont rapportés dans le tableau des résultats concernant les causes de décès) et qu'en appliquant ne serait-ce qu'une correction de Bonferroni – pour autant que cette méthode soit acceptée comme fiable en cas de critère primaire non significatif – le résultat est très loin d'une éventuelle significativité : il faudrait selon les écoles une valeur de  $p$  soit inférieure à 0,0050, soit inférieure à 0,0055 pour envisager que le résultat puisse éventuellement être significatif, or, la valeur de  $p$  pour les décès toutes causes est à 0,04 et pour les AVC à 0,01.

## ■ En synthèse et en pratique

### 1. Des résultats ne permettant pas de juger de l'effet réel du DCEP

Plusieurs éléments rendent compte que les résultats de l'étude VEST ne per-

mettent pas d'exclure que le DCEP puisse réduire le risque de mort subite et ne permettent pas de conclure qu'il réduit la mortalité totale. En cela, cette étude est presque "un coup d'épée dans l'eau". Aucune conclusion fiable quant à l'effet de ce dispositif ne peut en être déduite.

Tout au plus peut-on dire que, si l'incidence de la mort subite est élevée à 3 mois dans la population enrôlée (2,4 %), la taille de la population de cette étude n'a pas permis de démontrer qu'une diminution relative de 33 % de cette incidence est significative, si toutefois une telle différence correspond à l'effet réel du DCEP. Cet effet relativement faible (33 % de réduction potentielle du risque), pour autant qu'il reflète l'effet du traitement – et ce, alors qu'on pouvait espérer un effet plus important – peut être dû à plusieurs facteurs : part plus importante que prévue des morts non arythmiques dans les morts subites (et donc sans effet bénéfique possible du DCEP), faible observance et peut-être défaut technique avec chocs inefficaces dans certains cas.

L'effet observé sur la mortalité totale ne peut et ne doit pas être considéré fiable, et doit donc être uniquement considéré comme générateur d'hypothèses à évaluer.

Les auteurs de l'étude avaient probablement sous-estimé l'importance de la mauvaise observance, ce que ne laisseraient pas présager les registres évaluant le DCEP. Cela laisse envisager que les registres ont pu être conduits par des médecins spécialement motivés et motivant leurs patients au port du DCEP. En matière d'observance, faut-il dès lors considérer les résultats des registres ou celui de l'étude VEST comme étant le reflet le plus fidèle de la réalité ? Ou faut-il considérer que la motivation des médecins peut influencer l'observance ?

### 2. Qu'en sera-t-il en pratique ?

Il est tentant, pour estimer l'influence de cette étude sur la pratique, de prendre un

