

I Revues générales

Qui fera une fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ?

RÉSUMÉ : L'ischémie myocardique représente la première cause de mort subite de l'adulte. Environ 5 à 7 % des "STEMI" se compliquent de fibrillation ventriculaire avant l'arrivée à l'hôpital. Une meilleure identification des patients à risque d'arrêt cardiaque au cours d'un syndrome coronaire aigu est importante, permettant d'anticiper et d'optimiser leur prise en charge.

Le sexe masculin, un âge jeune, l'absence d'angine de poitrine préalable, l'absence de facteur de risque cardiovasculaire connu, et un délai court entre le début de la douleur thoracique et la prise en charge médicale, ont récemment été identifiés comme étant associés à un risque particulièrement élevé de survenue imminente d'arrêt cardiaque au cours d'un STEMI.



V. WALDMANN 1,2,3, **N. KARAM** 1,2,3, **E. MARIJON** 1,2,3

¹ Département de Cardiologie, Hôpital Européen Georges-Pompidou, PARIS.

² Université Paris Descartes, PARIS.

³ Centre d'Expertise Mort Subite, Inserm U970, Centre de Recherche Cardiovasculaire de PARIS.

Pourquoi s'agit-il d'une question particulièrement pertinente ?

1. L'avis du rythmologue

La mort subite de l'adulte est définie comme une mort soudaine, naturelle et inattendue. Elle reste un problème majeur de santé publique, représentant 10 % de la mortalité totale et 50 % de la mortalité cardiovasculaire, soit près de 40 000 cas par an en France chaque année. La maladie coronaire en est la cause la plus fréquente (≥ 80 % des cas), le plus souvent compliquant un syndrome coronaire aigu. La fibrillation ventriculaire (FV) est à l'origine de l'arrêt cardiaque dans la majorité des cas, les rythmes non choquables initiaux (asystolie, dissociation électromécanique) étant beaucoup plus rares dans ce contexte [1].

Considérant la survie très basse et relativement stable depuis plus de 30 ans (< 10 %), l'optimisation des stratégies

préventives représente une approche indispensable pour proposer une protection efficace (le défibrillateur automatique implantable) aux sujets les plus à risque. Cependant, à l'heure actuelle, la stratification du risque en prévention primaire (basée uniquement sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche) reste décevante, et la mort subite est le plus souvent la manifestation inaugurale d'une cardiopathie sous-jacente [2]. Une approche alternative, complémentaire, telle que l'identification des sujets à risque imminent d'arrêt cardiaque, pourrait être particulièrement attrayante, en particulier dans le contexte d'ischémie myocardique.

2. L'avis du coronarographe

Ces dernières années, de nombreux moyens thérapeutiques ont été engagés pour améliorer le pronostic des patients présentant un infarctus du myocarde. Ainsi, la mortalité intra-hospitalière liée à l'infarctus du myocarde a largement diminué, notamment du fait de

l'amélioration de la pharmacologie antithrombotique et des techniques de revascularisation coronaire. Il en résulte que la mortalité extra-hospitalière (par arrêt cardiaque) avant l'arrivée à l'hôpital représente désormais le challenge le plus important si on veut réduire significativement la mortalité liée à l'infarctus du myocarde [3]. En ce sens, l'identification très en amont, parmi les patients présentant un infarctus du myocarde, de ceux les plus à même de fibriller précocement au cours de cette ischémie myocardique est cruciale [3, 4].

Caractéristiques du sujet le plus susceptible de fibriller

À la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, différentes études ont tenté de déterminer le profil type du patient qui va fibriller. Certaines caractéristiques associées à la survenue d'une mort subite ont ainsi été décrites. Dans une méta-analyse de 21 études regroupant 2 316 FV au cours de 57 158 infarctus, Gheeraert *et al.* identifiaient le sexe masculin, le jeune âge et l'absence de symptomatologie angineuse préalable comme les principaux déterminants associés à la survenue d'une FV [5].

L'étude e-MUST a récemment démontré que les facteurs de risque cardiovasculaire (à l'exception du tabagisme) [6], tels que le diabète ou le surpoids, étaient protecteurs de survenue de FV au cours d'un infarctus du myocarde.

Ces résultats suggèrent donc qu'une occlusion brutale d'une artère coronaire, sans pré-conditionnement ni développement d'un réseau d'artères collatérales, est plus enclin à provoquer des arythmies ventriculaires. Il est intéressant de constater qu'il existe un paradoxe : les facteurs de risque de développement de maladie coronaire deviennent finalement en quelque sorte protecteurs de survenue d'arrêt cardiaque en cas d'ischémie myocardique.

Caractéristiques du syndrome coronaire le plus susceptible de fibriller

Les caractéristiques des syndromes coronaires aigus peuvent également permettre de mieux préciser le risque rythmique. Premièrement, les "STEMI" (infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST) ont un risque 2 à 3 fois supérieur à celui des "non-STEMI". Le délai entre le début de la douleur thoracique et l'appel des secours est aussi associé à la survenue d'une mort subite : les patients pris en charge rapidement après le début des symptômes présentent plus fréquemment une FV, probablement en rapport avec le fait que les patients les plus enclins à fibriller sont plus à risque de développer une FV rapidement après le début de l'ischémie myocardique.

Les paramètres électrocardiographiques ont également été analysés, avec des résultats cependant assez hétérogènes en fonction des études. La localisation antérieure de l'infarctus, la présence de bloc de conduction auriculo-ventriculaire et l'importance du sus-décalage du segment ST semblent tous les trois associés à un risque supérieur de mort subite [7, 8]. Certains auteurs rapportent un aspect de repolarisation précoce (préalable) plus fréquemment observé parmi les victimes d'arrêt cardiaque, mais la forte prévalence de cet aspect électrique en population générale tempère sa pertinence clinique [9].

Autres facteurs associés à la survenue d'une FV

Si la composante familiale du risque de mort subite a été démontrée il y a plus de 20 ans [10], cette même association a été plus récemment retrouvée à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Ainsi, Dekker *et al.* rapportaient une histoire familiale de mort subite 2 fois plus fréquemment parmi les patients qui présentaient une FV au cours d'un STEMI [11].

Une étude d'association pangénomique a notamment identifié le locus 21q21 (rs2824292) comme le plus associé à la survenue d'une mort subite au cours d'un infarctus (*odds ratio* = 1,78) [12]. Il est intéressant d'observer que ce polymorphisme nucléotidique est situé à proximité du gène *CXADR* codant pour un récepteur viral aux coxsackies, impliqué dans la modulation de la conduction cardiaque et déjà incriminé dans la pathogénèse de certaines myocardites virales et de cardiomyopathies dilatées. Dans un modèle murin, une susceptibilité aux arythmies ventriculaires, dans un contexte d'ischémie coronaire, a été démontrée après mutation du gène [13]. Par ailleurs, une infection par le virus coxsackie B, utilisant ce récepteur, a été objectivée plus fréquemment chez les victimes de mort subite d'origine coronaire, avec des anomalies histologiques au niveau de l'organisation de la dystrophine des membranes cellulaires des myocytes [14].

Enfin, des études ont été menées pour déterminer le rôle pro-arythmique du thrombus coronaire. En effet, dans un modèle porcin, il a été démontré un risque de troubles du rythme plus important en cas d'occlusion coronaire par un thrombus, comparativement à une ligature artérielle [15]. De plus, il semble que l'activation plaquettaire au cours de la formation du thrombus favorise la survenue de post-dépolarisations précoces et tardives pouvant déclencher des arythmies [16]. Cependant, une étude récente ne retrouvait pas de différence de composition (principalement de la fibrine) entre les thrombus aspirés au cours d'angioplasties à la phase aiguë de STEMI de patients ayant présenté ou non une FV [17].

Applications pratiques et perspectives

La survenue d'une mort subite à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde est donc multifactorielle et sa prédiction restera complexe. Pourtant, une iden-

Revue générale

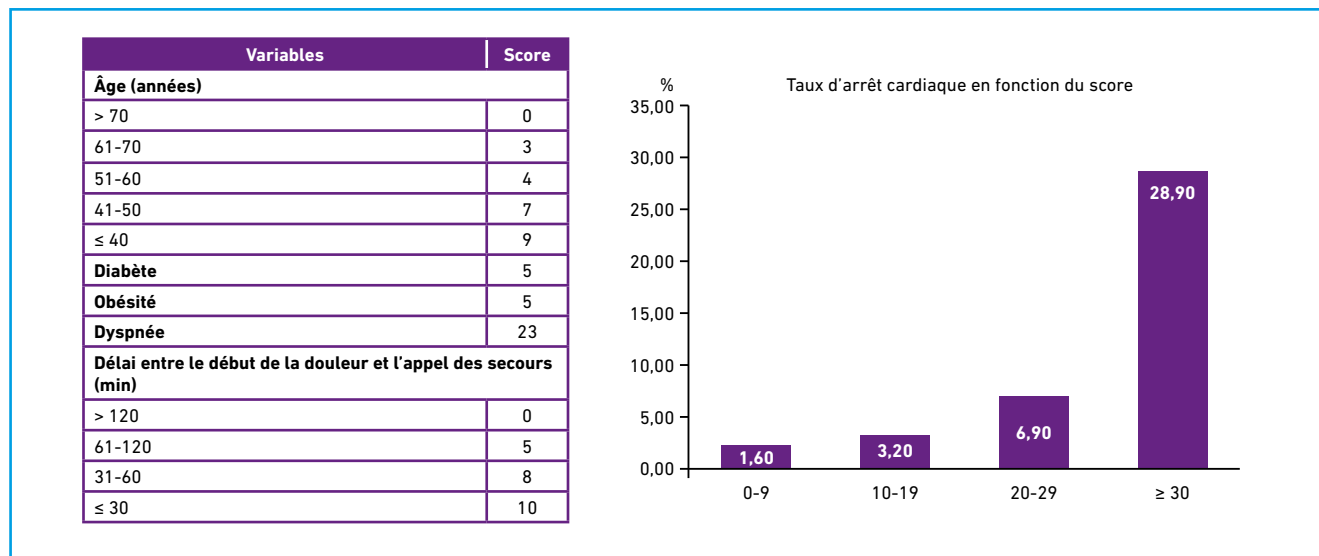


Fig. 1 : Risque d'arrêt cardiaque au cours des STEMI (adapté de l'étude e-MUST, Karam *et al.* *Circulation*, 2016).

tification rapide de ces patients à haut risque est essentielle lors des premières minutes de la prise en charge pré-hospitalière, afin de mettre en place des stratégies thérapeutiques efficaces très précocement destinées à en améliorer potentiellement le pronostic (orientation privilégiée vers un centre doté de compétences en assistance circulatoire, thrombolyse pré-hospitalière ?).

L'avancée rapide des technologies de santé connectée ouvre la porte à de nouvelles approches de prise en charge des infarctus à haut risque : les applications mobiles permettant d'enregistrer des tracés électrocardiographiques, les algorithmes d'interprétation automatique, le transfert instantané de ces informations et les systèmes de géolocalisation pourraient ainsi permettre la mise en place de mesures avant même l'arrivée des équipes d'urgence, en facilitant le triage des patients ou en préconisant par exemple aux témoins de localiser le défibrillateur le plus proche.

Considérant les limites de la prévention primaire traditionnelle, le Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS) développe depuis quelques années le nouveau concept de prévention à "court terme"

(ou *Near-Term Prevention* en anglais) [18, 19]. Ce paradigme émergent est basé sur l'identification de signaux ou marqueurs d'un risque rythmique majoré dans les minutes, les heures ou les jours qui précèdent l'événement. La mort subite n'est, en effet, pas si "subite", avec des symptômes caricaturaux préalables rapportés chez 50 % des victimes, le plus souvent négligés ou minimisés [4].

Si on se concentre sur les douleurs thoraciques, symptôme le plus fréquent, l'étape suivante consiste donc à identifier un sous-groupe à risque élevé de mort subite chez ces patients symptomatiques. C'est ainsi qu'en utilisant le registre e-MUST (Agence Régionale de Santé d'Île-de-France, Dr Sophie Bataille), nous avons récemment établi un score de risque, à partir de 5 variables facilement accessibles en routine (âge, absence de diabète et d'obésité, présence d'un dyspnée et durée entre le début de la douleur et l'appel des secours), identifiant les patients les plus à risque de présenter une FV (au total 6 % des STEMI, avant l'arrivée à l'hôpital) parmi les patients pris en charge pour un STEMI (jusqu'à 30 % dans le sous-groupe le plus à risque, **fig. 1**) [6].

Conclusion

Environ 5-7 % des patients pris en charge pour un STEMI présenteront une FV. L'homme relativement jeune, sans antécédent d'angine de poitrine, à la rigueur fumeur mais avec un IMC faible et sans diabète, avec un délai court entre le début de la douleur thoracique et la prise en charge médicale, représente le patient le plus à risque. Cette approche s'intègre dans un concept émergent plus global de prévention à "court terme" (*Near-Term Prevention*), en réponse aux limites actuelles de nos stratégies préventives, visant à identifier les sujets à risque d'arrêt cardiaque dans les heures, jours ou semaines qui précèdent l'événement. Cette stratégie de prévention primaire a pour objectif d'améliorer le pronostic du STEMI et, au-delà, de diminuer plus globalement le nombre de morts subites survenant tous les ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAYÉS DE LUNA A, COUMEL P, LECLERCQ JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*, 1989;117:151-159.
2. MARIJON E, BOUGOUIN W, CARIU A *et al.* CEMS investigators. Sudden death

POINTS FORTS

- Environ 5-7 % des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST se compliquent de fibrillation ventriculaire avant l'arrivée à l'hôpital.
- Une meilleure identification des patients à risque d'arrêt cardiaque au cours d'un syndrome coronaire aigu est cruciale, permettant d'anticiper et d'optimiser leur prise en charge.
- Il existe de nombreuses caractéristiques associées à la survenue d'une fibrillation ventriculaire au cours de l'ischémie myocardique, comprenant des facteurs liés à l'individu et des facteurs relatifs au type de lésion coronaire aiguë.
- En pratique, le sexe masculin, un âge jeune, l'absence d'angine de poitrine préalable, l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire connu ainsi qu'un délai court entre le début de la douleur thoracique et la prise en charge médicale ont été identifiés comme étant associés à un risque particulièrement élevé de survenue imminente d'arrêt cardiaque au cours d'un STEMI.
- Cette approche s'intègre dans un concept émergent de prévention à "court terme" (*Near-Term Prevention*), basée sur l'identification des sujets à risque d'arrêt cardiaque dans les minutes, heures ou jours qui précèdent l'événement.

expertise centre: a multi disciplinary approach for sudden death. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:555-557.

3. MARJON E, BOUGOUIN W, LAMHAUT L *et al*. Sudden death of the adult: do not forget the hidden part of the iceberg! *Rev Med Interne*, 2012;33:543-545.
4. MARJON E, UY-EVANADO A, DUMAS F *et al*. Warning Symptoms Are Associated With Survival From Sudden Cardiac Arrest. *Ann Intern Med*, 2016;164:23-29.
5. GHEERAERT PJ, DEBUYZERE ML, TAEYMANS YM *et al*. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2006;27:2499-2510.
6. KARAM N, BATAILLE S, MARJON E *et al*. e-MUST Study Investigators. Identifying Patients at Risk for Prehospital Sudden Cardiac Arrest at the Early Phase of Myocardial Infarction: The e-MUST Study (Evaluation en Médecine d'Ur-

gence des Stratégies Thérapeutiques des infarctus du myocarde). *Circulation*, 2016;134:2074-2083.

7. LEMMERT ME, DE JONG JS, VAN STIPDONK AM *et al*. Electrocardiographic factors playing a role in ischemic ventricular fibrillation in ST elevation myocardial infarction are related to the culprit artery. *Heart Rhythm*, 2008;5:71-78.
8. JABBARI R, RISGAARD B, FOSBØL EL *et al*. Factors Associated With and Outcomes After Ventricular Fibrillation Before and During Primary Angioplasty in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*, 2015;116:678-685.
9. TIKKANEN JT, WICHMANN V, JUNTILA MJ *et al*. Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012;5:714-718.
10. JOUVEN X, DESNOS M, GUEROT C *et al*. Predicting Sudden Death in the

Population The Paris Prospective Study I. *Circulation*, 1999;99:1978-1983.

11. DEKKER LR, BEZZINA CR, HENRIQUES JP *et al*. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation*, 2006;114:1140-1145.
12. BEZZINA CR, PAZOKI R, BARDAI A *et al*. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet*, 2010;42:688-691.
13. MARSMAN RF, BEZZINA CR, FREIBERG F *et al*. Coxsackie and adenovirus receptor is a modifier of cardiac conduction and arrhythmia vulnerability in the setting of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:549-559.
14. ANDRÉOLETTI L, VENTÉO L, DOUCHE-AOURIK F *et al*. Active Coxsackieviral B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:2207-2214.
15. CORONEL R, WILMS-SCHOPMAN FJ, JANSE MJ. Proarrhythmic effects of intracoronary thrombus in acute regional ischemia of the in situ porcine heart. *Circulation*, 1997;96:3985-3991.
16. DE JONG JS, VERKERK AO, VAN BORREN MM *et al*. Activated human platelet products induce proarrhythmic effects in ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2011;51:347-356.
17. SILVAIN J, COLLET JP, GUEDENEY P *et al*. Thrombus composition in sudden cardiac death from acute myocardial infarction. *Resuscitation*, 2017;113:108-114.
18. KARAM N, BATAILLE S, MARJON E *et al*. for the e-MUST study investigators; Is near-time prevention for sudden cardiac arrest feasible? The e-MUST score. *J Thorac Dis*, 2017;9:E583-E584.
19. KARAM N, MARJON E, JOUVEN X. Opening a new front in the fight against sudden cardiac death: Is it time for near-term prevention? *Int J Cardiol*, 2017;237:10-12.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.