Revues générales

Faut-il implanter un défibrillateur à tous les patients avec FE ≤ 35 % ?

RÉSUMÉ : La plupart des DAI implantés en France le sont en prévention primaire chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche chronique. Les recommandations proposent un seuil de FE ≤ 35 % pour discuter l'indication. Plusieurs conditions doivent être associées : patients symptomatiques en classe NYHA II-III, persistance des symptômes et de la FE basse après au moins 3 mois de traitement médical optimal (trithérapie), espérance de vie "substantiellement" > 1 an avec bon état fonctionnel. L'expérience prouve que ces conditions sont loin d'être toujours respectées, possiblement par crainte d'une mort subite précoce (dont le risque statistique est en fait très faible). Ces implantations prématurées sont d'autant moins justifiables que les études les plus récentes, en particulier *DANISH*, montrent que le bénéfice clinique du DAI est moins important dans l'ère moderne qu'il ne l'était dans les études initiales sur lesquelles ont été basées les recommandations. Cela vaut en particulier pour les étiologies non ischémiques.

J.-C. DAUBERT
Professeur émérite à l'université de Rennes 1, RENNES.

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) a pour seul objectif de réduire la mortalité en prévenant la mort subite d'origine rythmique. La majorité des DAI sont aujourd'hui utilisés en prévention primaire chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche chronique. En l'absence de critère ou d'association de critères plus pertinents pour évaluer le risque de mort subite, la fraction d'éjection (FE) reste centrale. Le seuil habituellement retenu pour discuter l'indication de DAI est une FE ≤ 35 %.

Cet article se limite au DAI seul, excluant la thérapie de resynchronisation éventuellement associée. Il se propose de passer en revue les recommandations actuelles, d'analyser les preuves cliniques sur lesquelles elles reposent, d'en souligner les limites principalement liées à l'ancienneté des études, et de discuter les résultats des études les plus récentes qui prennent en compte les modalités actuelles de prise en charge médicale.

Que disent les recommandations ?

Les principales sources sont, d'une part, les recommandations sur "la prise en charge des patients avec arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite" publiées par l'ESC en 2015 [1] et les sociétés nord-américaines (ACC-AHA-HRS) en 2017 [2], d'autre part, les recommandations sur "le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) aiguë et chronique" publiées par l'ESC en 2016 [3]. La lecture et l'analyse des recommandations "rythmologiques" sont rendues difficiles par l'absence de synthèse sur les indications du DAI en prévention secondaire et primaire, chaque situation pathologique étant discutée individuellement. Les recommandations sur l'IC proposent une synthèse cohérente basée sur l'avis

Revues générales

Recommandations	Classe	Niveau
Prévention secondaire Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients qui ont récupéré d'une arythmie ventriculaire responsable d'une instabilité hémodynamique et qui ont une espérance de vie > 1 an avec un bon statut fonctionnel.	I	A
Prévention primaire Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique (classe II-III de la NYHA) et une FEVG ≤ 35 % malgré un traitement médical optimal d'une durée ≥ 3 mois, à condition que leur espérance de vie soit substantiellement > 1 an avec un bon état fonctionnel et qu'ils aient :		
– une cardiopathie ischémique (sauf s'ils ont eu un infarctus du myocarde dans les 40 jours précédents, *voir ci-dessous*) ;	I	A
– une cardiomyopathie dilatée.	I	B
L'implantation d'un DAI n'est pas recommandée dans les 40 jours suivant un infarctus du myocarde car à ce stade elle n'améliore pas le pronostic.	III	A
Le DAI n'est pas recommandé chez les patients en classe IV de la NYHA avec des symptômes sévères réfractaires au traitement pharmacologique à moins qu'ils ne soient candidats à une resynchronisation, un dispositif d'assistance ventriculaire ou encore une transplantation cardiaque.	III	C
Les patients doivent être évalués minutieusement par un cardiologue expérimenté avant le remplacement du DAI car les objectifs de traitement, les besoins du patient et son état clinique peuvent avoir changé depuis l'implantation initiale.	IIa	B
Un défibrillateur portable doit être considéré chez les patients avec insuffisance cardiaque à très haut risque de mort subite pour une période limitée ou comme une solution d'attente à un défibrillateur implantable.	IIb	C

Tableau I : Résumé des recommandations ESC 2016 sur les indications cliniques du défibrillateur automatique implantable en prévention secondaire et en prévention primaire.

consensuel des spécialistes de l'insuffisance cardiaque et d'experts rythmologues reconnus. Pour ce qui concerne la prévention primaire et la dysfonction VG chronique, il apparaît souhaitable de se baser sur ces recommandations. Elles sont résumées dans le ***tableau I***.

L'implantation d'un DAI en prévention primaire est recommandée (classe I) chez les patients avec dysfonction VG définie par une FE ≤ 35 %, qu'elle soit d'origine ischémique (niveau d'évidence A) ou non ischémique (niveau d'évidence B), sous réserve que 3 conditions soient réunies :
– la FE demeure ≤ 35 % **après 3 mois au moins de traitement médical optimal.** Ce traitement devrait logiquement intégrer une tentative d'introduction d'un ARNI (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*) si le patient reste symptomatique sous IEC ou ne les tolère pas ;
– le patient reste symptomatique avec une classe fonctionnelle NYHA II, III ou IV stable. Chez les patients en classe IV avec symptômes sévères résistant au traitement médical, l'implantation d'un DAI n'est pas recommandée sauf en cas de projet de transplantation cardiaque. En l'absence d'essais cliniques, il n'existe aucune recommandation actuelle pour les patients asymptomatiques (classe NYHA I) ;
– l'espérance de vie est "substantiellement" supérieure à 1 an avec un état fonctionnel satisfaisant. Cette précision rappelle que le DAI en prévention primaire ne peut être une thérapie compassionnelle.

Dans le cas particulier du post-infarctus, le délai minimal d'implantation reste fixé à 40 jours sur la base des résultats concordants de 2 études dont l'une récente (DEFINITE et IRIS).

Bien que non supportée par les preuves (résultats négatifs de l'étude VEST, présentés à l'ACC 2018 mais encore non publiés), la place du défibrillateur portable (LifeVest) est évoquée comme solution d'attente chez des patients à très haut risque de mort subite, temporairement contre-indiqués au DAI, **mais le niveau de recommandation reste très faible (classe IIb).**

Enfin, et pour la première fois, des recommandations scientifiques évoquent la problématique du changement de boîtier (classe IIa) et conseillent une réévaluation soigneuse du patient par un cardiologue expérimenté car les objectifs de traitement, les besoins du patient et son état clinique ont pu changer depuis l'implantation initiale [3]. Entre-temps, l'évolution a pu se faire dans un sens négatif lié au grand âge et au développement de comorbidités sévères. À l'inverse, elle peut se faire en sens positif avec une régression de la dysfonction VG et une non-revalidation de l'indication initiale. Le remplacement ne doit pas être systématique.

Quelles sont les preuves qui ont fondé les recommandations ?

Elles sont nombreuses et ont été considérées comme solides en leur temps, en notant toutefois qu'il a fallu attendre les études numériquement importantes pour démontrer une baisse significative de la mortalité totale avec le DAI. Le ***tableau II*** résume les données des principaux essais cliniques en prévention secondaire (AVID, CASH et CIDS) et en prévention

Étude	Année	Indication clinique	FEVG	Autres critères	N pts	Suivi mois	Décès toutes causes		MSC/Mort rythmique	
							HR (IC 95 %)	p	HR (IC 95 %)	p
Prévention secondaire										
AVID	1997	MS resusc./TV	< 40 % si TV		1016	18	0,62 (0,43-0,82)	< 0,02	ND	
CASH	2000	MS resusc/TV-FV	ND		288	57	0,77 (0,60-1,11)	0,08	ND	
CIDS	2000	MS resusc/TV	ND		659	57	0,80 (0,60-1,07)	0,14	?	0,09
Prévention primaire										
MADIT I	1996	Post-IDM > 40 j	< 35 %	TV ind.	196	27	0,46 (0,26-0,82)	0,009	ND	
MUST	1999	Post-IDM	< 40 %	TVns; TV ind.	704	60	0,40 (0,27-0,59)	< 0,001	0,24 (0,13-0,45)	< 0,001
MADIT II	2002	Post-IDM > 40 j	< 30 %		1232	20	0,69 (0,51-0,93)	0,009	ND	
DEFINITE	2004	CMNI	< 30 %		458	26	0,65 (0,40-1,06)	0,08	0,20 (0,06-0,71)	0,006
DINAMIT	2004	Pos-IDM < 40 j	< 35 %	Dysautonomie	674	30	1,08 (0,76-1,55)	0,66	0,42 (0,22-0,83)	0,009
SCD-HeFT	2005	IC, NYHA II-III	< 35 %		2521	45	0,77 (0,62-0,96)	0,007	0,40 (0,27-0,59)	0,009
• Ischémiques					1310		0,79 (0,60-1,04)	0,05	0,43 (0,27-0,67)	?
• Non ischémiques					1211		0,73 (0,56-1,07)	0,06	0,34 (0,17-0,70)	?
IRIS	2009	Post-IDM < 40 j	< 40 %	FC > 90 bpm	898	37	1,04 (0,81-1,35)	0,76	0,55 (0,31-1,00)	0,049
DANISH	2016	CMNI, NYHA II-III	< 35 %		1116	68	0,87 (0,68-1,12)	0,28	0,50 (0,31-0,82)	0,005

Tableau II : Principales études contrôlées sur le défibrillateur automatique implantable en prévention secondaire et en prévention primaire. Année : année de publication ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HR : *hazard ratio* ; ND : non disponible ; MS resusc. : mort subite ressuscitée ; TV induct. : tachycardie ventriculaire inductible ; TVns : TV non soutenues ; IDM : infarctus du myocarde ; CMNI : cardiomyopathie non ischémique ; ESV : extrasystoles ventriculaires.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La majorité des DAI sont implantés en prévention primaire chez des patients avec dysfonction VG chronique.
- Le seuil de FEVG ≤ 35 % est proposé pour discuter l'indication de DAI en prévention primaire.
- L'indication n'est recommandée que si le patient demeure symptomatique et conserve une FEVG ≤ 35 % après 3 mois au moins de traitement médical optimal (trithérapie).
- Sauf cas particulier, il n'y a pas d'urgence à implanter de DAI en prévention primaire. D'autant que le bénéfice clinique est plus difficile à démonter dans l'ère moderne, en particulier pour les cardiopathies non ischémiques.

primaire. Pour la prévention primaire, une distinction est faite antre cardiopathies ischémiques et cardiopathies non ischémiques. Les méta-analyses ont renforcé les tendances observées dans les études individuelles. Cela est particulièrement vrai pour la prévention secondaire pour laquelle seule l'étude AVID avait montré une réduction significative de la mortalité avec le DAI [4].

En ce qui concerne la dysfonction VG chronique, l'étude de référence reste SCD-HeFT. Les patients inclus sur la base d'une FEVG ≤ 35 % et d'une classe fonctionnelle NYHA II-III, les deux persistant après 3 mois d'un traitement pharmacologique optimal (TPO) – défini à l'époque où l'essai a été conçu comme une association IEC-bêtabloquants – étaient secondairement stratifiés par étiologie, ischémique (52 %) ou non ischémique (48 %).

Concernant les cardiopathies ischémiques, la plupart des études ont été réalisées dans le post-infarctus, définissant un substrat arythmogène homogène [5-7, 9, 11]. À partir de SCD-HeFT, la définition de l'étiologie ischémique est devenue beaucoup plus floue avec l'utilisation générique du terme "cardiomyopathie non schémique", qu'il existe ou non un antécédent d'infarctus [10]. Quoi qu'il en soit, des résultats concordants ont justifié une recommandation de classe I, niveau d'évidence A.

Pour les cardiopathies non ischémiques (CMNI), le niveau d'évidence est plus faible (B). En fait, seules les méta-analyses ont pu démontrer une réduction significative de la mortalité totale avec le DAI. L'étude numériquement la plus importante (bras non ischémique de SCD-HeFT) n'avait montré qu'un effet marginal (HR : 0,73 [0,50-1,07] ; p = 0,06) [11]. Ainsi, et bien que reprise par toutes les sociétés savantes, la recommandation de classe IB reste mal étayée.

Quelle que soit l'étiologie cependant, ces études même positives présentent une limite importante. Elles sont anciennes, avec des dates de publication comprises entre 10 [11] et 22 ans [5], sans compter la longue période écoulée entre la conception de l'essai et le début des inclusions. Ainsi, elles reflètent l'état de l'art de la fin des années 1990-début des années 2000. Depuis, la prise en charge médicale et interventionnelle des pathologies concernées a considérablement évolué, avec une amélioration continue de leur pronostic. C'est le cas en particulier de l'insuffisance cardiaque et des pathologies coronaires. Une bonne illustration est fournie par la comparaison des résultats de deux études quasi identiques dans le design et les critères d'inclusion, conçues l'une à la fin des années 1990 (SCD-HeFT bras non ischémique), l'autre à la fin des années 2000 (DANISH). Le risque annuel de décès toutes causes et de mort subite dans les groupes contrôles, qui était de 5,2 et 3 %/pt/an dans SCD-HeFT en 2005, n'était plus que de 4 et 1,4 %/pt/an dans DANISH en 2016 !

Il est loin d'être certain que, renouvelées avec les modalités modernes de prise en charge, ces études anciennes aboutissent aux mêmes résultats.

Doit-on en rester là ?

À l'évidence, non. L'histoire nous a appris que les vérités en médecine n'ont qu'un temps. On ne peut se satisfaire indéfiniment de preuves datant de 15-20 ans. Comme pour toute autre thérapeutique onéreuse et à risque, les indications du DAI doivent être réévaluées dans le contexte de prise en charge actuelle des pathologies.

Le processus de réévaluation a logiquement débuté dans l'indication de prévention primaire la moins bien validée : la dysfonction VG d'origine non ischémique. Les résultats de l'étude DANISH ont été publiés en 2016 : 1 116 patients d'âge moyen 63,5 ans, 45 % en classe NYHA III, avec une FEVG moyenne de 25 % ont été randomisés 1/1 pour recevoir ou non un DAI. Après un suivi moyen de 68 mois – soit beaucoup plus long que dans les essais précédents – il n'a pas été observé de bénéfice du DAI sur la mortalité totale (HR 0,87 ; p = 0,28) (***fig. 1A***). La réduction du risque de mort subite (HR : 0,50 ; p = 0,005) doit être pondérée par le très faible taux d'événements (1,4/an/pt dans le groupe contrôle) (***fig. 1B***), 2 fois moins élevé que dans l'étude de référence SCD-HeFT. Lorsqu'on compare les caractéristiques de base des patients dans les deux études, les principales différences concernent le traitement médicamenteux. Les taux de prescrip-

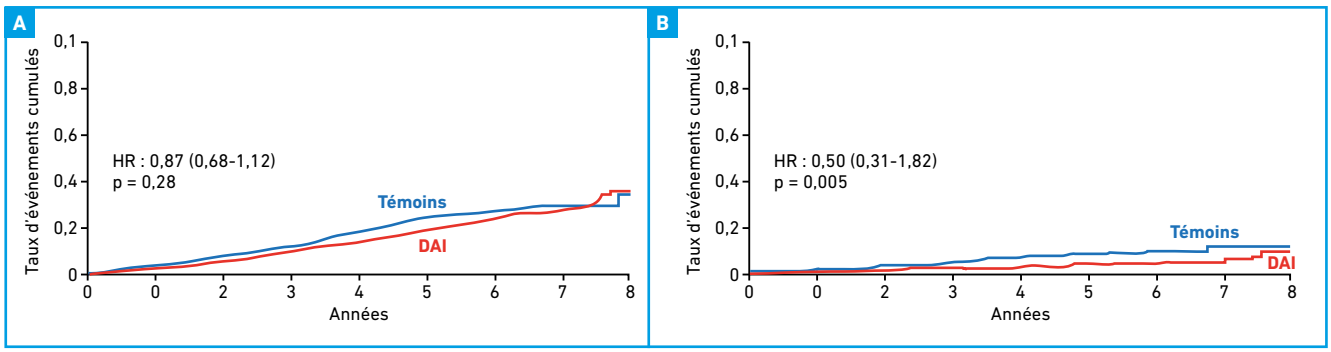

Fig. 1 : Étude DANISH : effets sur la mortalité toutes causes (**A**) et la mortalité rythmique (**B**). HR : *hazard ratio*.

tion de bêtabloquants (92 % *vs* 69 %) et d'anti-minéralocorticoïdes (58 % *vs* 20 %) étaient beaucoup plus élevés dans DANISH. Une majorité de patients recevaient une trithérapie dans DANISH contre une minorité dans SCD-HeFT.

Suivant DANISH, de multiples méta-analyses (au moins 12 répertoriées entre 2016 et 2018) ont été publiées, intégrant les résultats de DANISH et ceux des études antérieures. La méthodologie est très critiquable puisqu'elles agrègent des études anciennes avec des taux d'événements très élevés (qui pèsent d'un poids excessivement fort) et une étude récente avec un taux d'événements beaucoup plus faible. Sans surprise, elles concluent que l'emploi du DAI chez les patients avec CMNI reste associé à une réduction significative de la mortalité totale (RRR : 19-25 %) et du risque de mort subite (RRR = 53-59 %). Des analyses de sensibilité suggèrent toutefois que le bénéfice du DAI sur la mortalité est limité aux patients qui ne recevaient pas de TPO. Il serait intéressant de refaire les calculs en attribuant aux groupes contrôles des études anciennes le même taux d'événements que celui observé dans le groupe contrôle de DANISH, mais cette manipulation statistique n'aurait qu'une valeur exploratoire et ne constituerait en aucun cas une preuve.

Les résultats de DANISH ont inspiré d'autres investigateurs. Considérant les progrès du traitement pharmacologique et de la revascularisation, l'Association européenne de rythmologie EHRA (G. Hindricks *et al.*) a planifié l'étude RESET-SCD, essai contrôlé au design identique à celui de DANISH, mais chez des patients avec dysfonction VG d'origine ischémique. Il est prévu d'inclure 2 000 patients et de les suivre pendant 5 ans.

Au-delà des recommandations, chaque patient reste un cas particulier

La décision d'implanter ou non un premier DAI, comme celle de remplacer ou non un boîtier usé, reste éminemment individuelle. Parmi les facteurs à prendre en compte, l'âge (sachant qu'un âge avancé est vecteur de longévité diminuée et de comorbidités plus nombreuses et sévères), la qualité et la durée du traitement pharmacologique pré-implantation ainsi que l'étiologie de la dysfonction VG méritent une attention particulière

L'importance de l'âge a été récemment soulignée dans une analyse secondaire de DANISH [13]. L'âge à l'implantation analysé en variable continue est un puissant prédicteur d'efficacité clinique du DAI. L'effet sur la mortalité diminue progressivement avec l'âge et s'annule au-delà d'un seuil de 72 ans environ. Cela ne signifie pas qu'un âge supérieur à ce seuil contre-indique le DAI, mais cela invite à une sélection encore plus rigoureuse des patients lorsque ce seuil est dépassé.

Les recommandations préconisent une durée minimale de 3 mois de TPO avant toute décision de DAI en prévention primaire, sachant que TPO signifie aujourd'hui trithérapie associant IEC ou ARNI, bêtabloquant et anti-minéralocorticoïde. Une étude récente utilisant la base MEDICARE a montré qu'aux États-Unis, pour la période actuelle, 39 % des patients implantés en prévention primaire n'avaient reçu aucun traitement de l'insuffisance cardiaque et que, parmi les patients traités, une minorité (28 %) avait reçu un TPO pendant 80 % au moins de la durée recommandée [14]. Cette étude avait aussi montré que le TPO pré-implantation était un facteur prédictif indépendant de mortalité réduite. La mortalité à 1 an était de 11 % chez les patients avec TPO *vs* 16 % en l'absence de TPO. La précipitation dans l'indication s'explique possiblement par la crainte d'une mort subite précoce. Statistiquement, cette crainte n'est pas justifiée. Dans DANISH, les courbes de survie relatives à la mort subite ne commencent à diverger qu'au-delà de 1 an (***fig. 1B***). Mais peut-être les pratiques sont-elles plus vertueuses en France ?

La "globalisation" des recommandations [3] pourrait laisser penser que l'étiologie de la dysfonction VG ne doit pas influencer l'indication de DAI en prévention primaire. Il est vrai que la méta-analyse la plus récente montre que le bénéfice clinique relatif (réduction de la mortalité totale) n'est pas différent selon que l'étiologie est ischémique

Revues générales

(HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,63-1,06) ou non ischémique (HR : 0,81 ; IC 95 % : 0,72-0,91) [15]. Néanmoins, le risque plus élevé d'événements dans les cardiopathies ischémiques (8,5 % *vs* 5,2 %/pt/an dans les groupes contrôles de SCD-HeFT) [10] et des preuves plus solides en faveur du DAI invitent à des indications plus larges dans cette étiologie.

In fine, la décision reviendra au patient, éclairé par une information objective des bénéfices et risques potentiels de la thérapie.

Conclusion

Le monde change, les preuves évoluent, les recommandations tardent à s'adapter, mais il est vrai que les versions actuelles datent d'avant DANISH et qu'il n'est pas prévu de les réactualiser avant 2020. Dans l'immédiat, la règle générale reste d'appliquer les recommandations 2016, mais en respectant scrupuleusement leurs termes, en particulier dans les dysfonctions VG d'origine non ischémique. Toutefois, en pratique, la décision de DAI en prévention primaire demeure une décision éminemment individuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Priori SG, Blomstrom-Lunqvist K, Mazzantii A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.
2. Al-Khatib S, Stevenson GS, Ackerman MJ *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*, 2018; 138:e272-e391.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
4. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R *et al.* Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*, 2000;21:2071-2078.
5. 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;335:1933-1940.
6. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD *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;341:1882-1890.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002;346:877-883.
8. Kadish A, Dyer A, Daubert J *et al.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy *N Engl J Med*, 2004;350:2151-2158.
9. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P *et al.* Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2004;351:2481-2488.
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005;352:225-237.
11. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K *et al.* Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009;361:1427-1436.
12. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC *et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2016;375:1221-1230.
13. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J *et al.* Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation*, 2017;136:1772-1780.
14. Roth GA, Poole JE, Zaha R *et al.* Use of guideline-directed medications for heart failure before cardioverter-defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1062-1069.
15. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalevski M *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med*, 2017;167:103-111.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.