

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2008

THESE N° 3335 ¹²

DCP

**INTERET DE L'ALGORITHME OPTIVOL DANS LA PREVENTION DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE
DEFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE TRIPLE
CHAMBRE AVEC RESYNCHRONISATION CARDIAQUE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
obtenu après soutenance du

MEMOIRE
du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie hospitalière et des collectivités

présenté et soutenu publiquement

le 20 octobre 2008 à 16h00

par

Dominique PLATS

né le 30 janvier 1979 à Brive-la-Gaillarde

JURY

Madame le Professeur Nicole OUDART
Monsieur le Docteur Jean GRELLET
Madame le Docteur Anahita KOWSAR
Mademoiselle le Docteur Stéphanie MICHELET
Monsieur le Docteur Yves NOUAILLE

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur COMBY Francis

ASSESEURS

Monsieur le Professeur CARDOT Philippe
Madame FAGNERE Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTÉRIOLOGIE – VIROLOGIE
DREYFUSS M-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (<i>en disponibilité</i>)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALÉNIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHÉMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
	PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHÉMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIÉ

MARBOUTY Jean-Michel ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine Sce Mme le Prof. CHULIA

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Nicole OUDART,

Professeur des Universités,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

L'enseignement que vous nous avez dispensé pendant notre cursus pharmaceutique fut très riche.

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean GRELLET,

Maître de Conférence des Universités,
Faculté de Pharmacie de Bordeaux 2,
Chef du service Pharmacie centrale, CHU de Pellegrin

Vous avez accepté de siéger dans ce jury de thèse et prodigué des encouragements dont je tiens à vous remercier vivement.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Madame le Docteur Anahita KOWSAR,

Praticien hospitalier, service de Cardiologie, CHU de Limoges

Je te remercie infiniment d'avoir accepté sans l'ombre d'une hésitation de diriger ma thèse. La disponibilité, les réponses apportées ainsi que le soutien sans faille dont tu as fait preuve à mon égard au cours de ces quelques mois d'intense collaboration, ont permis de créer les conditions favorables et indispensables à la réalisation de ce travail. Tout cela m'a beaucoup touché et je souhaite t'en remercier très vivement.

A Mademoiselle le Docteur Stéphanie MICHELET,

Praticien hospitalier, service Pharmacie centrale, CHU de Limoges

En plus d'avoir passé à tes côtés une année très riche en enseignements et en très bons moments, je tiens à te remercier très chaleureusement d'avoir répondu favorablement lorsqu'un certain jour de 2008, je t'ai demandé un sujet en relation directe avec les dispositifs médicaux implantables. J'ai pu apprécier une fois de plus à cette occasion ta générosité et tes qualités humaines.

A Monsieur le Docteur Yves NOUAILLE,

Praticien hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Limoges

Vous ne serez guère surpris si je vous confie à quel point j'ai pu apprécier au cours et après les 6 mois de stages passés à vos côtés, vos qualités professionnelles et personnelles. La sagesse, le recul dont vous faites preuve à chaque instant et le regard juste que vous posez sur les événements de la vie sont autant d'enseignements et de repères que je tente de faire miens au quotidien. Vous acceptâtes sans sourciller de prendre place au sein de ce jury de thèse, je vous en remercie vivement.

A Mylène, l'Amour de ma vie et ma future femme,

Résumer en quelques lignes toutes ces années passées à tes côtés, des années de bonheur, de tendresse et de complicité, est chose impossible. Avoir fondé une famille avec toi est un bonheur chaque jour qui passe. Grâce à toi, je suis un homme comblé. Cette thèse t'est dédiée car tu as su à chaque instant me soutenir, me conseiller, m'encourager et accepter beaucoup de sacrifices, surtout ces derniers mois. D'ici quelques jours, je serai disponible pour toi bien sûr et pour Juliette. D'autant que j'éprouve un besoin criant de nous retrouver tous les trois.

A Juliette, ma petite fille,

Tu es arrivée un certain 8 mai 2008. Depuis, il n'y a pas un seul jour où je n'ai pas pensé à toi. Le bonheur de fonder une famille et l'amour que nous te donnons et que tu nous retournes sont merveilleux ! Quand, dans quelques années, tu seras en mesure de lire ces cinq lignes qui ne changeront pas fondamentalement ton quotidien, sache que cette thèse t'est également dédiée.

A mes parents,

C'est d'une logique implacable : sans vous, point de thèse ! Heureusement, nos liens étroits ne tiennent pas qu'à cette phrase lapidaire. Au cours de ma vie et de mes années d'études, vous avez été très présents et m'avez toujours soutenu avec force et conviction. Je souhaite vous en remercier très affectueusement.

A mon frère Olivier,

Par ces quelques lignes, je tiens à te remercier, de m'avoir certes appris à compter jusqu'à 10 dès l'âge de 2 ans... mais aussi de toute ton affection, de ton soutien sans faille et de tes conseils toujours judicieux. En retour, je t'adresse ma plus profonde affection et te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie personnelle et professionnelle.

A ma grand-mère Angèle,

Depuis toujours, tu prends soin de moi comme de tes autres petits-enfants avec une générosité et une vitalité sans pareil. Aujourd'hui encore, tu es en pleine forme ! Je te souhaite vivement de te porter ainsi, encore quelques décennies !

A mes tantes et mes oncles

La famille est un pilier important dans la construction d'une personne. Recevez toute mon affection.

A mes amis de longue date : Pascal, Stéphane, Nicolas, Tony, Romain, François ainsi que leur moitié et leur descendance présente et à venir. Cela commence à faire quelques années que votre amitié compte pour moi. Elle est sans faille et je vous en remercie très sincèrement !

A mes amis de moins longue date : Guillaume et toute sa petite famille, Laurent... Vous êtes la preuve même qu'une amitié peut naître en peu de temps et s'avérer très forte. Je vous remercie vivement des conseils prodigués à tout moment et des relectures rapides mais néanmoins efficaces de cette thèse. ... **et Mickaël**, j'ai pu apprécier au cours de nos études tes qualités professionnelles et personnelles. Ta franchise et ta sympathie à mon égard me touche beaucoup. Très bonne continuation à toi !

A tous les pharmaciens et médecins chefs de services, praticiens hospitaliers et pharmaciens inspecteurs qui m'ont toujours accueilli avec professionnalisme et gentillesse. Je vous en remercie vivement !

A Bora et ses collègues du secrétariat du service de Cardiologie. Leur gentillesse et leur diligence à récolter tous les dossiers dont nous avons eu besoin nous ont été très précieuses. Merci infiniment !

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	9
ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	16
PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE ET DISPOSITIF MEDICAL IMPLANTABLE.....	17
I - L'insuffisance cardiaque	18
A - Définition	18
B - Stades de la NYHA	18
C - Epidémiologie	19
D - Physiopathologie	20
1 - Les mécanismes fondamentaux.....	20
2 - Les mécanismes d'adaptation.....	21
3 - Retentissement sur les organes périphériques	22
4 - Aggravation de l'insuffisance cardiaque.....	23
E - Etiologie	24
1 - Insuffisance ventriculaire gauche.....	24
2 - Insuffisance ventriculaire droite.....	25
F - Diagnostic.....	25
1 - Insuffisance cardiaque gauche	25
a - Clinique	25
b - Imagerie et électrocardiogramme.....	26
c - Biologie	26
2 - Insuffisance cardiaque droite	27
a - Clinique	27
b - Imagerie et électrocardiogramme.....	28
c - Biologie	28
G - Suivi et pronostic.....	28
1 - Indicateurs utilisés.....	28
2 - Pronostic des insuffisances cardiaques gauche et droite.....	29
a - Insuffisance cardiaque gauche	29
b - Insuffisance cardiaque droite	29
H - Traitement	29

1 - Mesures hygiéno-diététiques.....	29
2 - Médicamenteux	30
a - Arsenal thérapeutique.....	30
1°) Les diurétiques	30
2°) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	30
3°) Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	31
4°) Les dérivés nitrés.....	31
5°) Les inhibiteurs calciques	31
6°) Les bêta-bloquants.....	32
7°) Les hétérosides cardiotoniques ou digitaliques	32
b - Stratégies thérapeutiques.....	33
1°) Insuffisance cardiaque chronique par altération de la fonction systolique du ventricule gauche.....	33
2°) Insuffisance chronique diastolique.....	34
3°) Notion de traitement optimal.....	34
3 - Resynchronisation cardiaque.....	34
a - Historique	34
b - Définitions.....	35
1°) Resynchronisation cardiaque.....	35
2°) Asynchronisme cardiaque	35
3°) Critères échocardiographiques	37
c - Les principaux essais cliniques	37
1°) Essais étudiant la resynchronisation seule.....	38
2°) Essais étudiant la resynchronisation couplée ou non à un défibrillateur automatique implantable	39
d - Recommandations actualisées de la resynchronisation cardiaque	41
e - Limites de la resynchronisation cardiaque	43
4 - Options chirurgicales.....	44
a - Assistance circulatoire mécanique	44
b - Transplantation cardiaque	45
II - Le défibrillateur automatique implantable	46
A - Historique de la défibrillation	46
B - Quelques chiffres.....	46
C - Définitions réglementaires	47

a -	Dispositif médical	47
b -	Classification.....	47
c -	Traçabilité sanitaire, dans le cadre de la matériovigilance.....	48
D -	Description des défibrillateurs automatiques implantables et des sondes.....	49
1 -	Le boîtier	49
2 -	Les sondes	49
E -	Mode de fonctionnement.....	50
1 -	Fonctions de base	50
2 -	Fonctions supplémentaires	51
3 -	Impédance intrathoracique et algorithme OptiVol.....	51
a -	Impédance intrathoracique	52
b -	Principe général de l'algorithme OptiVol	53
c -	Données à considérer lors de l'implantation	54
d -	Modalités de mesure.....	54
e -	Modes et déclenchement de l'alerte OptiVol	56
f -	Sensibilité, spécificité.....	56
g -	Limites d'OptiVol	57
F -	Etudes de prévention de la mort subite cardiaque et indications	57
1 -	Prévention primaire de la mort subite	57
2 -	Prévention secondaire de la mort subite.....	58
3 -	Indications du défibrillateur automatique implantable.....	59
G -	Procédure d'implantation	60
H -	Complications éventuelles.....	60
I -	Tarifification à l'activité et coût de ces dispositifs médicaux	61
1 -	Historique	61
2 -	Modalités.....	62
3 -	Coût des défibrillateurs et des sondes	62
PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE.....		63
I -	Objectif de l'étude	64
II -	Matériel et méthode.....	64
A -	Type d'étude.....	64
B -	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	64
C -	Période d'étude.....	64
D -	Critères étudiés.....	65

E - Recueil des données patients.....	66
F - Analyse statistique.....	66
III - Résultats.....	67
A - Population étudiée.....	67
1 - Nombre de patients implantés.....	67
2 - Nombre de patients décédés.....	68
3 - Suivi moyen.....	68
4 - Âge et sexe.....	68
5 - Etiologies de l'insuffisance cardiaque.....	69
6 - Antécédents et terrain cardio-vasculaires.....	69
7 - Statut et caractéristiques cardiaques des patients avant implantation du DAI.....	70
a - Stade NYHA.....	70
b - Rythme cardiaque.....	71
c - Durée du QRS.....	72
d - Fraction d'éjection ventriculaire gauche.....	73
e - Traitement optimal.....	74
8 - Evolution du statut et des caractéristiques cardiaques des patients après implantation du DAI.....	75
a - Stade NYHA.....	75
b - Durée du QRS.....	76
c - Fraction d'éjection ventriculaire gauche.....	76
d - Chocs de défibrillation.....	77
e - Traitement optimal.....	77
f - Stimulation ventriculaire.....	78
9 - OptiVol.....	78
a - Statut de l'alarme OptiVol.....	78
b - Nombre d'événements et alertes.....	79
c - Gestion des alertes OptiVol chez les patients en statut « marche ».....	80
d - Gestion des événements chez les patients en statut « observation seule ».....	82
e - Faux positifs.....	82
f - Faux négatif.....	82
g - Taux de BNP.....	83
IV - Discussion.....	84
A - Les bénéfices de la resynchronisation cardiaque.....	84

B - Détecter la décompensation cardiaque	84
C - Intérêt du monitoring de l'impédance intrathoracique.....	84
D - Algorithme OptiVol	85
E - Limites d'OptiVol	85
1 - Faux positifs	85
2 - Intérêt du dosage des peptides natriurétiques.....	86
3 - Niveau sonore.....	86
F - Utilisation optimale de l'OptiVol.....	87
1 - Un outil intéressant et utile.....	87
2 - Maintien ou modification du seuil OptiVol à 60 Ω .jour?	87
3 - Réduction des hospitalisations	88
4 - Gestion des consultations.....	89
5 - Renforcer l'éducation du patient	89
G - Limites de l'étude.....	90
CONCLUSION	91
BIBLIOGRAPHIE	92
LISTE DES FIGURES.....	101
LISTE DES TABLEAUX.....	102
LISTE DES ANNEXES.....	103

ABREVIATIONS

ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

BBG : bloc de branche gauche

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CH : centre hospitalier

CHU : centre hospitalier universitaire

CMD : cardiomyopathie dilatée

DAI : défibrillateur automatique implantable

DM : dispositif médical

DMI : dispositif médical implantable

DMIA : dispositif médical implantable actif

ECG : électrocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology

FA : fibrillation auriculaire

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

FV : fibrillation ventriculaire

GHS : groupe homogène de séjour

HTA : hypertension artérielle

IC : insuffisance cardiaque

ICD : insuffisance cardiaque droite

ICG : insuffisance cardiaque gauche

IDM : infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IIT : impédance intrathoracique

LPPR : liste des produits et prestations remboursables

MS : mort subite

NYHA : New York Heart Association

OAP : œdème aigu du poumon

OD : oreillette droite

OG : oreillette gauche

PM : pace-maker

RAA : rénine-angiotensine-aldostérone

RC : resynchronisation cardiaque

RS : rythme sinusal
SAT : stimulation anti-tachycardique
SC : sinus coronaire
SFC : Société Française de Cardiologie
T2A : tarification à l'activité
TNF : tumor necrosis factor
TTT opt : traitement optimal
TV : tachycardie ventriculaire
VD : ventricule droit
VG : ventricule gauche

INTRODUCTION

Véritable enjeu de santé publique, avec plus de 30 000 décès et 150 000 nouveaux cas par an en France, l'insuffisance cardiaque (IC) occupe une part importante des dépenses de santé. Cependant, les progrès réalisés ces dernières décennies en matière de traitement médicamenteux et de dispositif médical implantable (DMI) améliorent sans cesse la prise en charge de ces patients.

Parmi ces progrès techniques figure le défibrillateur automatique implantable (DAI). Initialement indiqué dans les troubles du rythme ventriculaire, le DAI, dans sa forme triple chambre, peut être proposé chez certains insuffisants cardiaques. Ainsi assure-t-il, en plus de sa fonction de défibrillation, la resynchronisation des ventricules droit et gauche. Certaines études montrent l'intérêt de ce dispositif dans la baisse de la morbi-mortalité liée à l'IC.

Parmi les firmes commercialisant à ce jour des défibrillateurs triple chambre, Medtronic est la première à avoir développé et intégré à son DAI triple chambre un algorithme appelé OptiVol. Relié au monitoring du statut hydrique pulmonaire du patient, cet outil permet de prévenir le patient, par le biais d'une alarme sonore, de la possible survenue d'un œdème pulmonaire et ceci avant l'apparition des signes cliniques d'IC. La conduite à tenir consiste alors à majorer le traitement diurétique afin d'éviter une hospitalisation.

Au moyen d'une étude rétrospective et descriptive sur une série de patients implantés au centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges avec ces défibrillateurs, nous avons souhaité analyser l'utilisation de cet algorithme embarqué et évaluer son intérêt.

**PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE ET DISPOSITIF
MEDICAL IMPLANTABLE**

I - L'insuffisance cardiaque

A - Définition

L'insuffisance cardiaque est un syndrome avec des composantes cliniques, étiologiques et biologiques diverses et, pour cette raison, il apparaît difficile d'en proposer une définition unique. Dans son ouvrage *L'insuffisance cardiaque* [9], Jean-Paul Broustet précise qu'il est plus facile de diagnostiquer l'insuffisance cardiaque que de la définir ; des groupes de travail, des conférences de consensus, des séminaires, des auteurs anciens et modernes ont tenté d'y arriver. La variété des résultats est pittoresque.

Malgré cette difficulté, une définition consensuelle semble néanmoins se dégager. L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à assurer, dans des conditions normales (c'est-à-dire avec des pressions veineuses d'amont non augmentées), un débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes [16].

B - Stades de la NYHA

C'est en 1928 que la New York Heart Association (NYHA) a publié pour la première fois un classement des patients souffrant de maladie cardiaque fondé à la fois sur la gravité clinique et le pronostic. Cette classification a été mise à jour à de multiples reprises. La neuvième et dernière édition date de 1994 [29]. Elle décrit les 4 stades comme suit :

- NYHA I : patients atteints de maladie cardiaque n'entraînant aucune limitation de l'activité physique. L'activité physique ordinaire ne provoque ni fatigue excessive, ni palpitations, ni dyspnée, ni douleur angineuse.

- NYHA II : patients atteints de maladie cardiaque entraînant une légère limitation de l'activité physique. Ils sont asymptomatiques au repos. L'activité physique ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations, une dyspnée, ou une douleur angineuse.

- NYHA III : patients atteints de maladie cardiaque entraînant une limitation marquée de l'activité physique. Ils sont asymptomatiques au repos. Une activité moindre que d'ordinaire peut provoquer une fatigue, des palpitations, une dyspnée ou une douleur angineuse.

- NYHA IV : patients atteints de maladie cardiaque les rendant incapables de pratiquer toute activité physique sans gêne. Les symptômes d'IC ou le syndrome angineux sont présents même au repos. Toute activité physique augmente la gêne.

Il convient de préciser que cette classification n'a jamais été proposée pour classer les degrés de sévérité de l'IC. Elle décrit la tolérance d'un patient à un exercice imprécis, non quantifié : l'activité physique ordinaire. Cette classification est un puissant indicateur discriminant des symptômes et du pronostic de l'IC. En effet, ces symptômes dans l'IC évoluent dans le même sens que le pronostic [56].

C - Epidémiologie

Malgré son impact économique considérable sur le système de santé français, l'épidémiologie de l'IC est relativement peu connue [26, 42].

Elle représente la première cause d'hospitalisation des personnes de plus de 65 ans et la deuxième cause d'hospitalisation après la grossesse.

La France compte environ 500 000 insuffisants cardiaques avec 120 000 nouveaux cas chaque année. L'incidence est de 3 à 4 ‰ chez les femmes et les hommes de 55 à 64 ans et passe à 50 ‰ chez les hommes et 85 ‰ chez les femmes de 85 à 94 ans. Le nombre de décès par IC est de 32 000 par an environ, avec un âge moyen de survenue de 73,5 ans (deux tiers des patients ont plus de 70 ans).

En France, les dépenses liées à l'IC représentent plus de 1% des dépenses médicales totales. Celles-ci correspondent en partie à 3,5 millions de consultations et 150 000 hospitalisations par an, dont la durée moyenne de séjour est de 11 jours. Dans un article paru en 2003 [68], des auteurs français ont estimé que 85 à 93% du coût lié à l'IC correspondraient aux hospitalisations.

En 2005, Saudubray, *et al.* [67] évalue la prévalence de l'IC chez les patients âgés de 60 ans et plus consultant en médecine générale à 12 % alors qu'elle est de 2 % dans la population générale. Cette prévalence augmente avec l'âge, pour atteindre plus de 20 % chez les patients de 80 ans et plus.

A l'échelle européenne, l'étude épidémiologique de l'IC montre une prévalence estimée entre 0,4 et 2 %, avec un âge moyen d'apparition de 74 ans [43]. En 2001, une étude fait état de 6,5 millions de patients atteints d'IC [38].

La moitié des patients chez qui un diagnostic d'IC a été porté mourront au cours des 4 années suivantes ; chez les patients ayant une IC sévère, plus de 50 % mourront au cours de l'année [43].

D - Physiopathologie

1 - Les mécanismes fondamentaux

Trois mécanismes fondamentaux sont à l'origine de l'IC qui sera envisagée dans son ensemble. En effet, les défauts de fonctionnement du cœur « gauche » et du cœur « droit » sont généralement liés, tôt ou tard, selon un ordre qui dépend de l'étiologie [42] :

* *Diminution de la force contractile du myocarde* : elle peut être la conséquence d'une maladie intrinsèque du muscle cardiaque ou d'une amputation de la masse contractile, voire d'une diminution de la distensibilité diastolique. Quel que soit le mécanisme, des troubles de la relaxation myocardique peuvent se surajouter à l'altération de la fonction systolique. Les atteintes myocardiques d'origine ischémique sont les plus fréquentes, caractérisées par des anomalies de la cinétique segmentaire. L'IC diastolique, à fonction systolique normale, est loin d'être exceptionnelle.

* *Surcharges de pression* : elles sont liées à une augmentation des pressions en aval du VG : augmentation de la postcharge, charge contre laquelle les fibres myocardiques doivent résister en se contractant, avec pour conséquence une élévation de la masse myocardique et augmentation du rapport épaisseur/diamètre du VG, alors que la fonction systolique reste longtemps indemne.

* *Surcharges de volume* : elles sont liées à l'augmentation de la précharge, déterminée par la pression de remplissage du ventricule. Il peut s'agir d'une augmentation de la pression veineuse systémique pour l'oreillette droite (OD), de la pression veineuse pulmonaire pour l'oreillette gauche (OG), en rapport habituellement avec une régurgitation valvulaire et

provoquant la dilatation du VG ou du VD. La conséquence est une augmentation rapide ou progressive du volume télédiastolique ventriculaire.

2 - Les mécanismes d'adaptation

Ces mécanismes peuvent être d'apparition précoce ou tardive [16, 27, 42].

* *Les mécanismes précoces* : ils sont au nombre de trois.

- La stimulation neuro-hormonale : le système sympathique est activé, avec une triple action : l'action chronotrope positive, l'augmentation de la force contractile des fibres myocardiques (par stimulation des récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques), et la vasoconstriction artériolaire aux dépens de la peau et du rein, permettant la vascularisation des tissus privilégiés (cerveau et myocarde). Cette activation du système sympathique dépend de l'activation des barorécepteurs par la baisse de la pression artérielle. Les facteurs natriurétiques auriculaires sont sécrétés précocement par la distension des oreillettes, avec une action vasodilatatrice et natriurétique. L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) s'exerce lors des poussées d'IC, et devient prépondérante lors de l'IC évoluée ou terminale. L'hypersécrétion de rénine stimule la formation d'angiotensine II à partir de l'angiotensine I. Il en résulte une vasoconstriction artérielle et une sécrétion médullosurrénale d'aldostérone, responsable de rétention hydrosodée et de fuite urinaire potassique. Un rétrocontrôle négatif s'exerce alors pour diminuer la sécrétion de rénine. L'hyperaldostéronisme est également délétère pour le myocarde et l'activation du système rénine-angiotensine tissulaire myocardique favoriserait l'hyperplasie musculaire lisse et la fibrose myocardique. D'autres substances neuro-hormonales interviennent : le système arginine-vasopressine, l'endothéline, le neuropeptide Y et l'adréno-médulline, les cytokines (en particulier le TNF).

- La loi de Franck-Starling : elle est basée sur l'augmentation de la force de contraction du myocarde sous l'effet de l'étirement des sarcomères en diastole provoqué par la dilatation ventriculaire. L'accroissement des pressions intra-cavitaires contribue ainsi à maintenir ou augmenter le volume télédiastolique ventriculaire gauche. Le cœur se dilate progressivement.

* *Les mécanismes tardifs* :

- le remodelage ou hypertrophie du VG : en cas d'insuffisance ventriculaire, le ventricule se dilate par des modifications de masse et de géométrie afin de maintenir un volume d'éjection systolique adéquat. Cette dilatation entraîne une élévation des pressions intraventriculaires diastoliques et donc les contraintes du VG. L'élévation de ces contraintes déclenche entre autres mécanismes régulateurs, l'hypertrophie du VG,

- dans les surcharges de pression : le remodelage concentrique a pour effet de maintenir la fonction systolique à un niveau normal au détriment d'une élévation de la consommation d'oxygène et d'une réduction de la distensibilité ventriculaire avec une fibrose interstitielle souvent associée,

- dans les surcharges volumiques : la distensibilité ventriculaire est, à l'inverse, accrue, avec étirement des myocytes ; l'augmentation insuffisante de l'épaisseur du muscle par rapport à celle des volumes ne permettant pas de maintenir constantes les contraintes pariétales.

3 - Retentissement sur les organes périphériques

* *Poumon* : l'augmentation des pressions capillaires pulmonaires, directement en rapport avec l'augmentation de la précharge, ne saurait expliquer à elle seule la dyspnée de l'IC. L'œdème interstitiel et l'épaississement des septa inter-alvéolaires entraînent une augmentation du travail cardiaque, une hypotension des muscles respiratoires à l'exercice, des anomalies du rapport ventilation/perfusion, et même des troubles de la commande ventilatoire centrale.

* *Rein* : la réduction de la perfusion rénale est un phénomène précoce, responsable d'insuffisance rénale fonctionnelle, et de l'activation du système RAA. Le rein est l'organe cible de l'angiotensine II, dont l'effet vasoconstricteur prédomine au niveau de l'artériole efférente post-glomérulaire. Il en résulte une diminution de la capacité d'excrétion du sodium par le rein.

* *Foie* : l'élévation de pression dans les cavités cardiaques droites a pour conséquence un retentissement hépatique, puisque le foie est branché « en dérivation » sur la circulation cave inférieure par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques. Il en résulte une simple

congestion hépatique, dans un premier temps, auquel fait suite plus tardivement une « cirrhose » cardiaque, avec signes d'hypertension portale.

* *Vaisseaux périphériques* : la vasoconstriction artériolaire généralisée a pour conséquence l'augmentation des résistances périphériques. Cette vasoconstriction n'est pas uniforme, mais sélective, afin de diriger le débit cardiaque vers les zones privilégiées.

* *Muscles périphériques* : la masse musculaire est souvent réduite, responsable de la sensation de fatigue des insuffisants cardiaques. Les fibres rouges, riches en enzymes oxydatives, seraient largement remplacées par des fibres blanches énergétiquement beaucoup moins efficaces. Ces anomalies structurelles et métaboliques seraient à l'origine du déconditionnement à l'effort observé chez l'insuffisant cardiaque [42].

4 - Aggravation de l'insuffisance cardiaque

En l'absence de thérapeutique efficace, les différents mécanismes d'adaptation n'ayant qu'un effet transitoire, se trouvent tôt ou tard débordés [16, 27, 42]. La raison pour laquelle ces mécanismes deviennent inefficaces reste pour beaucoup d'entre eux mal élucidée.

* *Stimulation neuro-hormonale* : ses effets sont limités par l'accélération de la fréquence cardiaque qu'elle provoque, elle-même responsable d'un accroissement de la consommation d'oxygène avec les risques d'ischémie myocardique et de troubles du rythme. A long terme, la stimulation noradrénergique devient inefficace du fait de la diminution de la synthèse et de l'activité des récepteurs β_1 -adrénergiques dont on peut penser qu'elle exerce un effet bénéfique en tentant de diminuer la consommation d'oxygène myocardique.

* *Remodelage ventriculaire* : il peut s'avérer d'emblée insuffisant, l'étirement cellulaire pérennisant le processus d'hypertrophie-dilatation et l'accroissement des contraintes pariétales. De plus, cette dilatation ventriculaire peut entraîner à terme la survenue d'une insuffisance mitrale fonctionnelle par dilatation de l'anneau. Il existe également une diminution de la perfusion coronaire dans les territoires sous-endocardiques et une altération de la relaxation ventriculaire.

* *Loi de Frank-Starling* : elle a ses limites car au-delà d'un certain seuil, l'élongation des fibres ne s'accompagne plus d'une contractilité réactionnelle efficace.

* *Mort de la cellule* : l'altération irréversible de la fonction cardiaque peut être la conséquence de la nécrose tissulaire ou de l'apoptose, qui consiste en une réduction progressive du nombre de myocytes par mort cellulaire programmée, en réponse à des stimuli d'origines diverses.

* *En périphérie* : la redistribution préférentielle de la perfusion tissulaire est en outre responsable d'oligurie et de troubles de la thermorégulation.

E - Etiologie

L'insuffisance cardiaque est la voie finale commune de nombreuses pathologies cardiaques. Les étiologies sont donc multiples [4,16, 27].

L'IC peut être gauche, droite et globale. Les IC gauches sont les plus fréquentes.

L'insuffisance ventriculaire, qu'elle soit gauche ou droite, résulte d'une atteinte primitive ou secondaire du myocarde.

1 - Insuffisance ventriculaire gauche

* *Les atteintes primitives du myocarde dues* :

- à une insuffisance coronarienne, qu'il s'agisse de destruction d'une partie des cellules myocardiques par un infarctus ou d'une fibrose myocardique localisée ou diffuse secondaire à l'ischémie chronique ou répétée.

- à une cardiomyopathie primitive, dans sa forme dilatée ou, plus rarement, dans sa forme hypertrophique,

- à une myocardite infectieuse, le plus souvent virale ou une atteinte post-chimiothérapie.

* *Les atteintes secondaires du myocarde dues* :

- à une surcharge barométrique par hypertension artérielle (HTA) ou secondaire à un rétrécissement aortique,

- à une surcharge volumétrique en raison d'une insuffisance mitrale ou aortique,
- à une cardiopathie rythmique. En effet, un trouble du rythme à type de tachycardie prolongée peut entraîner une altération de la fonction ventriculaire qui est souvent régressive avec la disparition du trouble du rythme.

2 - Insuffisance ventriculaire droite

La première cause d'insuffisance cardiaque droite est l'insuffisance cardiaque gauche évoluée. Dès lors, le terme d'insuffisance cardiaque globale est évoqué. Les différentes étiologies sont énumérées ci-dessous.

** Les atteintes primitives du myocarde dues :*

- à un infarctus du myocarde prédominant sur le ventricule droit,
- à une dysplasie arythmogène du ventricule droit.

** Les atteintes secondaires du myocarde dues :*

- à une surcharge barométrique : par hypertension artérielle pulmonaire responsable du « cœur pulmonaire chronique »,
- à une surcharge volumétrique telle que rencontrée dans l'insuffisance tricuspidiennne.

Enfin la décompensation peut être due à la diminution de la thérapeutique, un écart de régime, une infection, une embolie pulmonaire, un trouble du rythme ou une ischémie myocardique.

F - Diagnostic

Nous distinguerons les insuffisances cardiaques gauches (ICG) et droites (ICD).

1 - Insuffisance cardiaque gauche

a - Clinique

Le signe clinique principal à rechercher est la dyspnée d'origine cardiaque. Celle-ci peut revêtir différents aspects [27] :

- la dyspnée d'effort : elle apparaît à la marche ou à la montée d'un escalier. Elle est quantifiable et cesse avec l'arrêt de l'effort,

- l'orthopnée : elle est très caractéristique de l'ICG. Lorsque le patient s'allonge, survient une polypnée inspiratoire, consécutive à l'augmentation de la précharge résultant de l'afflux au cœur du sang provenant des veines de la partie inférieure de l'organisme,

- la dyspnée permanente : elle concerne des patients présentant les stades les plus évolués de l'ICG,

- l'œdème pulmonaire : il survient quand la pression capillaire pulmonaire atteint ou dépasse 30 mm Hg. Il peut être chronique, subaigu ou aigu. Cette dernière forme est la plus spectaculaire et la plus grave. Elle se caractérise par une polypnée inspiratoire avec orthopnée accompagnée de grésillement laryngé et d'angoisse extrême. Puis, le malade tousse et rejette une expectoration moussante blanche ou rose saumonée. A l'auscultation, des râles crépitants envahissent les champs pulmonaires, des bases aux sommets. C'est l'œdème aigu du poumon (OAP). Il s'agit d'une urgence thérapeutique.

Par ailleurs, d'autres signes cliniques tels qu'une tachycardie, une arythmie, une hypertension ou encore un épanchement pleural, peuvent confirmer cette ICG [13].

b - Imagerie et électrocardiogramme

La radiographie thoracique peut montrer un élargissement de la silhouette cardiaque due à la dilatation ventriculaire gauche ou bien une silhouette mitrale avec dilatation auriculaire. De même, la présence d'opacités interstitielles ou alvéolaires ou d'un épanchement pleural sont en faveur du diagnostic de l'ICG.

Examen essentiel, l'échocardiographie permet de montrer des troubles de la cinétique, de mesurer la dilatation des cavités et l'épaississement des parois et de rechercher une anomalie valvulaire, péricardique ou intra-cavitaire.

L'électrocardiogramme (ECG) peut révéler un infarctus du myocarde (IDM) (en phase aiguë ou une séquelle), un trouble du rythme ou de la conduction, une hypertrophie ventriculaire ou auriculaire [27].

c - Biologie

Le marqueur biologique le plus utilisé dans le diagnostic de l'IC est le Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou le NT-pro-BNP, élément produit lors de la scission du pro-BNP

en NT-pro-BNP et en BNP. Le BNP est une hormone de 32 acides aminés sécrétée spécifiquement par les myocytes en réponse à une augmentation de l'étirement des fibres myocardiques et à l'augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche [44].

Sur le plan diagnostique, le dosage du BNP permet d'améliorer les performances cliniques habituelles dans le diagnostic de l'IC chez les patients accueillis par les services d'urgences [44]. Lorsqu'il est délicat de définir la cause de la dyspnée (pulmonaire ou cardiaque), le dosage de BNP, ou du NT-pro-BNP, trouve toute sa place [32]. Le taux de ces peptides natriurétiques plasmatiques augmente de façon exponentielle avec l'âge.

Les valeurs normales attendues du BNP ou du NT-pro-BNP varient très peu selon les kits de dosage utilisés et sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau I) :

Peptide natriurétique dosé	Tableau clinique		Taux (pg/mL)	Diagnostic
NT-pro-BNP	Dyspnée aiguë	<50 ans	>450	Insuffisance cardiaque probable
		50-75 ans	>900	
		>75 ans	>1800	
	Dyspnée chronique	<75 ans	>125	
		>75 ans	>450	
BNP	Dyspnée	-	< 100	

Tableau I : Evolution des taux normaux de BNP et de NT-Pro-BNP en fonction de l'âge

Il n'en reste pas moins que le BNP ne représente pas la solution magique à tous les problèmes diagnostiques. Il existe une zone d'ombre pour des taux de BNP compris entre 100 et 300 pg/mL. L'information ainsi fournie est floue et ne permet pas de confirmer le diagnostic [44].

2 - Insuffisance cardiaque droite

a - Clinique

Tout d'abord, des signes d'hypertension veineuse de la grande circulation doivent être recherchés. Les veines jugulaires sont distendues. En effet, le foie est augmenté de volume et sa palpation entraîne un reflux hépato-jugulaire, c'est-à-dire, une distension importante des veines du cou, persistant tant que dure la pression exercée sur le foie. Les membres inférieurs

sont porteurs d'œdèmes blancs, mous, indolores, expliquant l'augmentation du poids souvent observée chez ces malades.

Enfin, à ces signes cliniques d'IC droite s'ajoutent ceux qui relèvent de sa cause, à savoir essentiellement une dyspnée [27].

b - Imagerie et électrocardiogramme

La radiographie thoracique trouve toute son utilité pour mettre en évidence une dilatation des cavités droites. L'échocardiographie permet d'évaluer la taille des cavités droites et gauches, de rechercher une valvulopathie et d'apprécier la distension de la veine cave inférieure et des veines sus-hépatiques [27].

L'ECG peut lui aussi montrer une hypertrophie ventriculaire ou auriculaire ou encore une déviation vers la droite de l'axe du QRS, phénomène compatible avec le diagnostic d'ICD. Une tachycardie pourra être recherchée [13].

c - Biologie

L'étude PRIDE [30] a comparé le taux des peptides natriurétiques BNP et NT-pro-BNP avec l'échocardiographie. Elle a montré que ces taux sont corrélés aux paramètres de fonction ventriculaire droite et, en particulier, au degré de régurgitation tricuspide, plus qu'aux paramètres de la fonction ventriculaire gauche.

G - Suivi et pronostic

1 - Indicateurs utilisés

Actuellement, nous disposons de nombreux marqueurs pronostiques qui apportent chacun des informations plus ou moins complètes.

Parmi ceux-ci, l'échocardiographie est d'une très grande importance car, en plus de confirmer le diagnostic de l'ICG, cet examen permet aussi d'apprécier l'évolution et le pronostic. Grâce à lui, il est possible d'accéder à la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), paramètre majeur dans le suivi de l'IC [13].

De même, le taux de BNP trouve sa place dans le pronostic. Un taux de BNP élevé traduit un pronostic beaucoup plus sombre qu'un taux de BNP bas. Son taux est fortement corrélé à la pression télédiastolique du VG. Il faut le considérer comme un marqueur de pression intracardiaque et non comme un marqueur de FEVG. Le dosage du taux de BNP est intéressant sur le plan du suivi, afin d'équilibrer le traitement dans l'IC aiguë ou chronique [44]. C'est ce qu'a notamment montré l'étude randomisée multicentrique française STARS-BNP [30].

2 - Pronostic des insuffisances cardiaques gauche et droite

a - Insuffisance cardiaque gauche

Le pronostic de l'ICG dépend de l'existence ou non d'une cause sur laquelle pourra porter un traitement spécifique. Il dépend aussi du stade évolutif, de la qualité de la FEVG, des dimensions cardiaques, de l'existence de complications à type de troubles du rythme, d'insuffisance rénale et de maladie thrombo-embolique. En général, l'ICG évolue par poussées entrecoupées de rémissions vers l'insuffisance cardiaque globale. Cependant, les thérapeutiques innovantes en matière médicamenteuse ou de DMI permettent de prolonger la survie des patients [27].

b - Insuffisance cardiaque droite

De la même manière, le pronostic de l'ICD est fonction de la cause et de sa curabilité, de stade évolutif et de l'efficacité du traitement [27].

H - Traitement

1 - Mesures hygiéno-diététiques

Il s'agit du premier levier sur lequel il est indispensable d'agir. Par mesures hygiéno-diététiques, il faut entendre tout d'abord un régime désodé strict, utile complément des diurétiques pour obtenir une déplétion hydrosodée. Cependant, ce régime pourra être secondairement assoupli, surtout chez les sujets âgés car il peut provoquer une hyponatrémie

et une certaine anorexie [27]. En cas d'IC modérée, un apport moyen journalier de 3 g de chlorure de sodium est recommandé et rapporté à 2 g si IC grave.

Ensuite, en cas de surcharge pondérale, une réduction calorique est à envisager. Un sevrage tabagique est recommandé.

Enfin, la sédentarité doit être évitée. Sauf contre-indication, les insuffisants cardiaques équilibrés par leur traitement doivent pratiquer une marche régulière quotidiennement. Une réadaptation à l'effort peut être envisagée.

2 - Médicamenteux

Les objectifs du traitement médicamenteux de l'IC sont de traiter la cause si possible, de restaurer la fonction ventriculaire gauche, de restaurer le débit cardiaque normal et de diminuer la rétention hydrosodée [13, 27, 28, 31, 37, 42].

a - Arsenal thérapeutique

1°) Les diurétiques

L'efficacité de cette famille dans cette indication est liée à la réduction de la rétention d'eau et de sel, diminuant ainsi les symptômes de congestion et les œdèmes périphériques. Seuls les diurétiques thiazidiques, les épargneurs potassiques et les diurétiques de l'anse de Henlé ont une indication dans le traitement de l'IC. Ces derniers sont les plus puissants et demeurent efficaces en cas de filtration glomérulaire réduite.

2°) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

L'enzyme de conversion est responsable de la synthèse d'angiotensine II, hormone dotée de propriétés vasoconstrictrices puissantes, ainsi que de la dégradation de bradykinine, à l'inverse, vasodilatatrice. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) entraînent donc un double effet vasodilatateur.

Au niveau vasculaire, ils diminuent les résistances périphériques, améliorant la postcharge, et ont donc un effet vasodilatateur veineux indirect diminuant la précharge.

Au niveau cardiaque, les IEC améliorent l'index cardiaque, c'est-à-dire le volume de sang propulsé par chacun des ventricules par unité de temps et par unité de surface corporelle. Ils diminuent également les pressions de remplissage ventriculaire ainsi que les pressions

pulmonaires. Ils augmentent le volume d'éjection systolique ainsi que le débit cardiaque sans modifier la fréquence cardiaque. Enfin, ils ont une action sur le remodelage myocardique en diminuant l'hypertrophie.

Au niveau rénal, ils exercent un effet natriurétique par diminution de la production d'aldostérone et par potentialisation des effets du facteur natriurétique atrial.

3°) Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs AT I de l'angiotensine II (ARA II) ou sartans inhibent ses effets vasoconstricteurs. Même si leur première indication reste l'HTA, ils montrent une réduction des symptômes de l'IC et une augmentation de la tolérance à l'effort. Ils peuvent être une alternative intéressante aux IEC, en cas d'effets indésirables à type de toux ou d'angioedème.

4°) Les dérivés nitrés

Les dérivés nitrés se transforment en oxyde nitrique NO et entraînent une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires, préférentiellement au niveau de la circulation veineuse. Ils peuvent, de ce fait, avoir un effet bénéfique sur la vasoconstriction veineuse liée à l'activation des systèmes neuro-hormonaux observés lors de l'IC. A fortes doses apparaît une vasodilatation artérielle et artériolaire entraînant une baisse des résistances artérielles systémiques et donc de la postcharge.

Au cours de l'IC chronique, cette classe thérapeutique trouve sa place en cas de contre-indication des IEC.

5°) Les inhibiteurs calciques

Ils présentent un double intérêt : un effet vasodilatateur réduisant les conditions de postcharge du myocarde doublé d'un effet anticalcique cardiaque direct, réduisant la surcharge calcique intracellulaire et diminuant ainsi le rôle délétère à long terme du calcium sur les fibres musculaires myocardiques.

Seuls le vérapamil et le diltiazem sont utilisés dans le traitement de l'IC diastolique. L'amlodipine possédant une faible activité inotrope négative pourrait avoir une place dans le

traitement de l'IC systolique de stade NYHA II ou III. A ce jour, aucun antagoniste calcique n'a d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

6°) Les bêta-bloquants

Les β -bloquants, substances inotropes et chronotropes négatives, visent à diminuer la contractilité myocardique et la fréquence. Il a été montré que chez l'insuffisant cardiaque de stade NYHA II ou III, certains β -bloquants, associés à un diurétique, un IEC et éventuellement un digitalique, réduisent la mortalité ainsi que les risques ultérieurs d'aggravation, donc d'hospitalisation. Cette indication a par la suite été étendue à l'ensemble des niveaux de l'IC chronique.

A ce jour, quatre β -bloquants possèdent cette indication : le carvedilol (KREDEX[®]), le bisoprolol (CARDENSIEL[®], CARDIOCOR[®]), le nébivolol (TEMERIT[®]), le métoprolol (SELOZOC[®]).

7°) Les hétérosides cardiotoniques ou digitaliques

Cette dernière classe thérapeutique présente un mécanisme d'action multiple.

Au niveau cardiaque, ils ont un effet inotrope positif. En inhibant la pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante membranaire, la concentration intracellulaire en Na^+ augmente. Pour retrouver un équilibre de cette concentration, le Na^+ passe à l'extérieur de la cellule par un échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Ainsi la concentration intracellulaire de Ca^{2+} est-elle augmentée et la contractilité cardiaque renforcée. Ils possèdent également un effet chronotrope négatif ; ils réduisent donc la fréquence cardiaque. Ils ralentissent également la conduction par effet dromotrope négatif. Enfin, ils présentent un effet bathmotrope positif se manifestant par l'augmentation de l'automatisme dans les oreillettes, les ventricules et le tissu de Purkinje.

Au niveau vasculaire, ils provoquent chez l'insuffisant cardiaque une vasodilatation liée à la levée de la vasoconstriction compensatrice adrénergique et à l'augmentation de la sensibilité des barorécepteurs sinocarotidiens et aortiques, provoquant une augmentation du tonus vagal.

Au niveau des reins, les digitaliques ont un effet diurétique double. Tout d'abord direct, au niveau du tubule rénal par action natriurétique due au blocage de la pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante, empêchant la réabsorption tissulaire de Na^+ et d'eau. Ensuite indirect,

par amélioration du flux sanguin rénal, donc de la filtration glomérulaire, d'où une diminution de l'emballement réflexe d'origine adrénergique du système RAA.

Au total, la digoxine (seul représentant commercialisé) élève le débit cardiaque malgré la baisse de la fréquence cardiaque, en augmentant la force et la vitesse de contraction ainsi que le temps de remplissage diastolique.

b - Stratégies thérapeutiques

1°) Insuffisance cardiaque chronique par altération de la fonction systolique du ventricule gauche

Le traitement sera adapté à chaque patient en fonction de son état clinique et de sa tolérance aux molécules disponibles. Cependant, les grands principes de traitement sont établis en fonction du stade de la NYHA [13, 37, 42] :

- stade I de la NYHA : les IEC constituent le traitement de choix. Malgré le manque de recul, les sartans pourraient également se révéler bénéfiques,

- stade II de la NYHA : les IEC font partie intégrante du traitement. Il est fréquent de leur associer les diurétiques, surtout si le patient présente des signes de décompensation avec rétention sodée ou s'il n'est pas très observant dans son régime désodé. Les β -bloquants sont justifiés en cas de dysfonctionnement systolique consécutif à un infarctus du myocarde mais aussi dans les cardiomyopathies dilatées. Les digitaliques ne sont justifiés qu'en cas de trouble du rythme supraventriculaire ou en cas de dysfonctionnement systolique à VG dilaté. Enfin, les dérivés nitrés peuvent être utilisés en cas d'angor associé ou d'une résistance à une bithérapie associant IEC et diurétique, avec ou sans digitalique,

- stade III de la NYHA : les médicaments sont ceux du stade II. Seules les doses évoluent à la hausse si les doses maximales ne sont pas déjà atteintes,

- stade IV de la NYHA : l'arsenal thérapeutique reste le même : à base d'IEC, incontournables, de diurétiques qui peuvent être associés entre eux, furosémide ou spironolactone par exemple, les digitaliques peuvent être rajoutés, de même que les β -bloquants qui doivent être utilisés avec prudence, à doses très progressives, en dehors des phases de décompensation.

2°) Insuffisance chronique diastolique

L'objectif est d'améliorer les paramètres du remplissage ventriculaire en augmentant la distensibilité du myocarde ou son temps de remplissage :

- les diurétiques à faible dose permettent de diminuer la précharge et améliorent les symptômes liés à la congestion veineuse pulmonaire. De même, les dérivés nitrés peuvent être utilisés car ils améliorent la relation pression-volume diastolique par leur effet veinodilatateur. Il en est de même avec les IEC,

- les β -bloquants et les inhibiteurs calciques, vérapamil et diltiazem, ralentissent la fréquence cardiaque et rallongent ainsi la durée de la diastole,

- les IEC et les diurétiques épargneurs potassiques améliorent la compliance en réduisant le remodelage du VG. Ils améliorent donc la distensibilité passive du ventricule.

3°) Notion de traitement optimal

De nombreuses études utilisent cette notion pour établir un référentiel. Il s'agit d'un traitement associant des IEC à la dose maximale, des diurétiques de l'anse de Henlé à posologie adaptée, généralement associés à la spironolactone, souvent de la digoxine et le plus souvent possible des β -bloquants [17].

3 - Resynchronisation cardiaque

La resynchronisation cardiaque (RC) est un traitement complémentaire prometteur du traitement médical de l'IC systolique symptomatique réfractaire au traitement médicamenteux optimal [35]. L'implantation de stimulateurs cardiaques à visée hémodynamique permet une amélioration clinique et une stabilisation de l'IC, en renouvelant l'arsenal thérapeutique du cardiologue [72].

a - Historique

Le traitement électrique de resynchronisation dans l'IC a bientôt 15 ans. Elle a été développée, en France, sous l'impulsion des équipes de Saint-Cloud et de Rennes. L'article fondateur de S. Cazeau, *et al.* sur la RC a été publié en 1993 dans la revue PACE [24]. Laborieuse à ses débuts, la RC a connu une évolution technologique rapide permettant de raccourcir les temps de procédures, la durée de la scopie et d'obtenir un meilleur taux de succès [35].

b - Définitions

1°) Resynchronisation cardiaque

Cette thérapeutique consiste en un nouveau mode de stimulation cardiaque permanente. Initialement évoquée sous l'appellation de stimulation DDD (mode de stimulation double chambre traditionnel oreillette/ventricule) biventriculaire, puis de stimulation atrio-biventriculaire, ou stimulation multisite (dénomination anglo-saxonne), on la désigne désormais par traitement par resynchronisation cardiaque (RC) [38]. Comme ces différentes appellations l'indiquent, la RC n'est possible qu'avec les stimulateurs et les défibrillateurs implantables triple chambre.

Les mécanismes d'action de la RC sont encore imparfaitement connus. Plusieurs points sont d'ores et déjà acquis [35, 72] :

- l'amélioration hémodynamique : il existe une amélioration de la FEVG d'environ 10%, par une meilleure coordination de la contraction et un raccourcissement du temps de contraction du VG. Le temps de remplissage du VG est allongé ce qui entraîne une amélioration de la fonction diastolique,
- l'affinement des complexes QRS,
- le remodelage inverse du VG est un facteur pronostique important. La RC permet de réduire les diamètres télédiastolique et télésystolique du VG et de la fuite mitrale. Le remodelage inverse semble progresser dans le temps et disparaît très rapidement dès l'arrêt de la RC.

2°) Asynchronisme cardiaque

S. Cazeau a démontré que l'asynchronisme ventriculaire est un facteur délétère de la fonction ventriculaire [50].

Les cardiomyopathies dilatées (CMD) primitives ou ischémiques sont caractérisées par des anomalies structurales du tissu myocardique associées à une altération de la fonction systolique. Ces désordres ont pour conséquence une dilatation compensatrice progressive appelée remodelage ventriculaire. Dans ces situations pathologiques, les anomalies d'activation ventriculaire avec diminution des vitesses de conduction dans le réseau de Purkinje sont retrouvées. Il y a trois niveaux d'asynchronisme :

- asynchronisme atrioventriculaire : entre les oreillettes et les ventricules,
- asynchronisme interventriculaire : entre les ventricules gauche et droit,
- asynchronisme intraventriculaire gauche : entre les différentes parois du ventricule gauche [47].

L'existence de délais de conduction interventriculaire et intraventriculaire gauche a pour conséquence une mauvaise synchronisation de la pompe cardiaque responsable d'une dysfonction systolique mais aussi diastolique. Cette désynchronisation se traduit électriquement par un élargissement des QRS > 130 ms, le plus fréquemment en rapport avec un bloc de branche gauche (BBG) [35] (Figure 1a). La présence à l'ECG d'un BBG traduit en effet un retard de dépolarisation ventriculaire prédominant au niveau de la paroi latérale ventriculaire gauche [50]. On sait que plus le QRS est élargi sur l'ECG, plus la probabilité d'avoir un asynchronisme interventriculaire est élevée. Cependant, il existe des asynchronismes vrais avec des QRS fins [35]. La figure 1b montre l'influence de la RC sur la durée des QRS.

Cet asynchronisme est présent chez environ 1/3 des insuffisants cardiaques à FEVG altérée. C'est d'autant un facteur de mauvais pronostic que le QRS est large [35, 50].

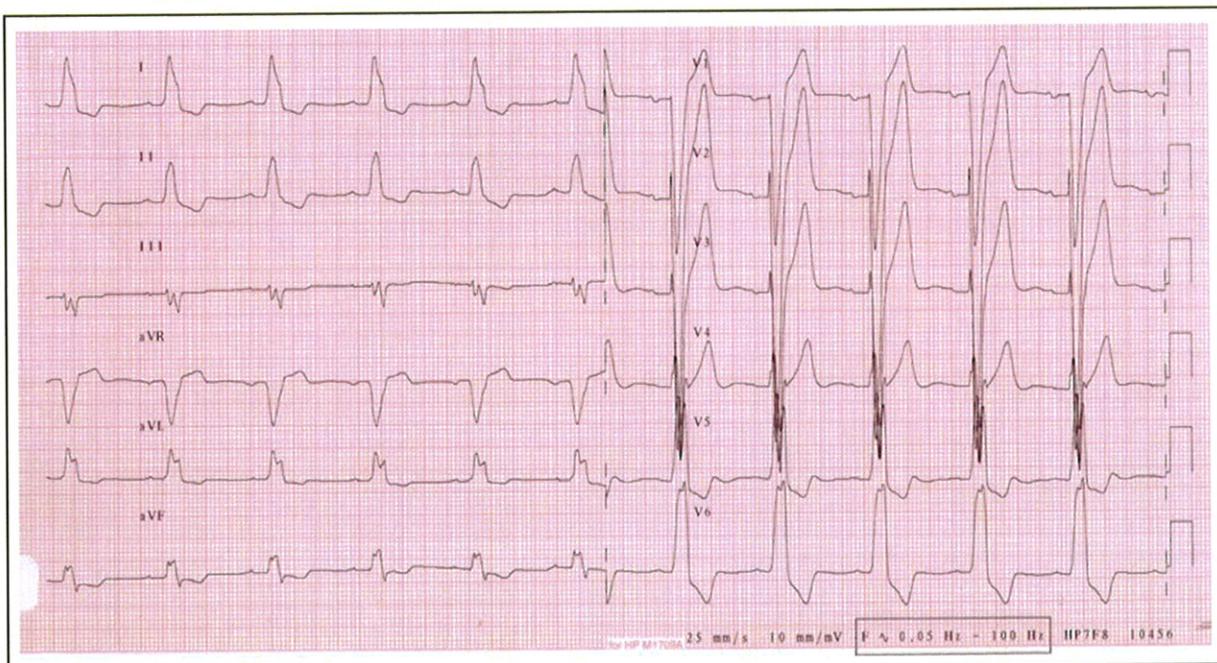


Figure 1a : Tracé ECG avant implantation : rythme sinusal et élargissement des QRS dû à un bloc de branche gauche

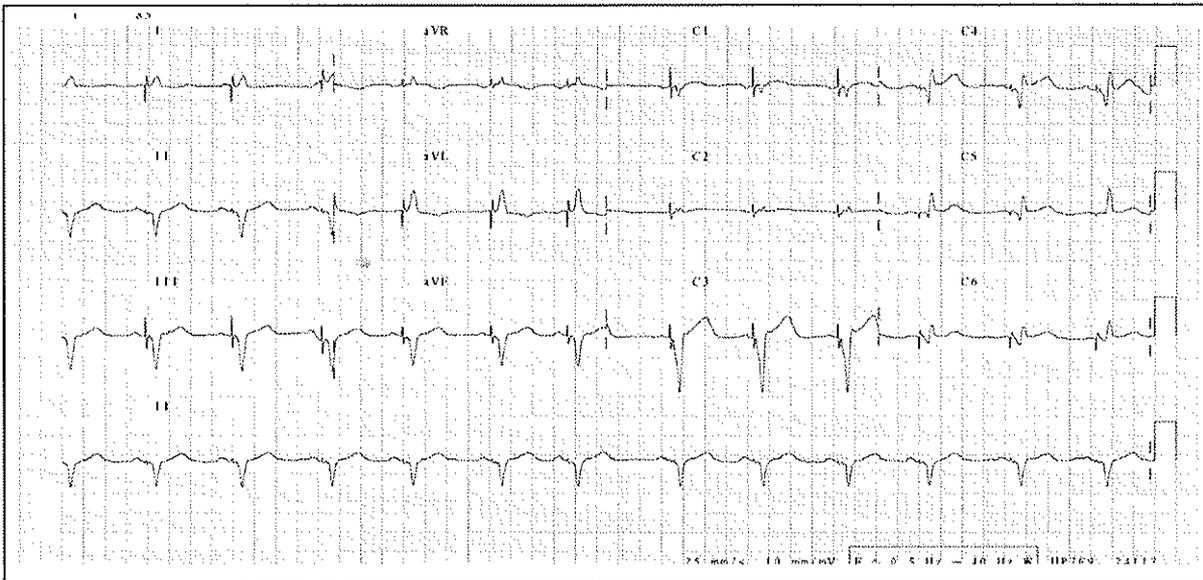


Figure 1b : Tracé ECG après implantation : rythme sinusal et affinement des QRS grâce à la resynchronisation cardiaque

3°) Critères échocardiographiques

L'évolution de l'échographie cardiaque avec Doppler tissulaire a permis d'affiner la recherche d'asynchronisme. Il devient relativement aisé de mesurer les délais pré-éjectionnels pulmonaire et aortique entre le début du complexe QRS et le début des flux d'éjections pulmonaire et aortique [17].

Ces critères sont de plus en plus codifiés et l'on mesure sur toute CMD [35] :

- le délai pré-éjectionnel aortique, considéré pathologique si > 140 ms,
- le délai interventriculaire mécanique, pathologique si > 40 ms,
- le délai intraventriculaire gauche entre la paroi latérale et le septum interventriculaire, pathologique si > 130 ms. Ce dernier paramètre est fondamental, mais parfois d'interprétation difficile, surtout sur les parois akinétiques.

c - Les principaux essais cliniques

En moins de 15 ans, 10 grands essais cliniques randomisés ont démontré l'intérêt de la RC [72].

Notre travail étudie l'utilisation de l'algorithme OptiVol associé à un DAI triple chambre. C'est pourquoi, nous distinguerons les essais ayant inclus uniquement des patients bénéficiant d'une resynchronisation seule, assurée par un stimulateur triple chambre, et les

essais ayant inclus des patients pour lesquels la RC pouvait être couplée à un DAI triple chambre.

Avant de décrire succinctement ces différents essais, précisons que tous les patients inclus présentaient des caractéristiques physiopathologiques communes :

- stade NYHA \geq III,
- FEVG \leq 35 %,
- durée du QRS \geq 120 ms,
- rythme sinusal (RS), excepté un seul essai ayant inclus des patients présentant un rythme en fibrillation auriculaire (FA).

1°) Essais étudiant la resynchronisation seule

Dans cette catégorie d'essais, la RC est assurée par un stimulateur cardiaque ou pacemaker (PM) triple chambre. Ces essais sont au nombre de quatre et sont chronologiquement les premiers à s'être déroulés (Tableau II).

Nom de l'essai clinique	Nombre de patients	Critères de jugement	Dessin de l'étude
PATH-CHF [5]	41	- Test de marche de 6 minutes - VO ₂ max	- simple aveugle - contrôlée - cross-over sur 12 mois
MUSTIC SR [12]	58 (rythme sinusal)	- Test de marche de 6 minutes	- simple aveugle
MUSTIC AF [49]	43 (fibrillation auriculaire)	- Qualité de vie - VO ₂ max - Hospitalisations	- contrôlée - cross-over sur 6 mois
MIRACLE [1]	453	- NYHA - Qualité de vie - VO ₂ max	- double aveugle - contrôlée - cross-over sur 6 mois

Tableau II : Essais étudiant la resynchronisation cardiaque seule

Dans l'étude PATH-CHF [5], le cross-over consistait en une alternance de stimulations atrioventriculaire et biventriculaire. Les deux critères de jugement, le test de marche de 6 minutes et le VO₂ max, semblaient améliorés. Mais devant le faible effectif de

l'étude et l'absence de puissance statistique pour montrer une différence entre les deux modes de stimulation, les auteurs ont conclu à une équivalence des deux stimulations quant à l'amélioration fonctionnelle des critères de jugement [72].

Dans les deux essais MUSTIC SR [12] et MUSTIC AF [49], la RC a amélioré tous les critères, c'est-à-dire, le test de marche de 6 minutes, la qualité de vie, le VO₂ max et le nombre d'hospitalisations. De plus, MUSTIC SR a été le premier essai à avoir établi l'amélioration fonctionnelle obtenue par la RC chez l'insuffisant cardiaque avec un recul de 6 mois [72].

Dans l'étude MIRACLE [1], la RC améliore les critères de jugement tels que le stade de la NYHA, la qualité de vie et le VO₂ max. Il faut souligner que MIRACLE est le seul essai mené en double aveugle à n'avoir utilisé que des PM biventriculaires seuls, autrement dit, sans DAI. Le risque de survenue d'un événement clinique majeur (hospitalisation pour IC, décès) était diminué de 40%. Mais là encore, malgré un nombre important de patients inclus, l'étude manquait de puissance pour montrer une différence significative en terme de morbidité [72].

2°) Essais étudiant la resynchronisation couplée ou non à un défibrillateur automatique implantable

Cette deuxième catégorie d'essais cliniques concerne donc des patients chez lesquels la resynchronisation cardiaque est assurée par un PM ou un DAI triple chambre. Ces essais sont au nombre de quatre (Tableau III).

L'étude MIRACLE ICD [74] est la première à avoir comparé l'effet d'un DAI seul *versus* un DAI muni de la fonction de RC sur 3 critères : le test de marche de 6 minutes, la qualité de vie et le nombre d'hospitalisations. Cet essai présume que les patients insuffisants cardiaques, avec un asynchronisme, ayant fait un événement rythmique ventriculaire grave pouvait bénéficier de la RC pour traiter leurs symptômes d'IC. Ici, le DAI était implanté en prévention secondaire. Au total, la RC améliore les 3 critères de jugement, ce qui ne semble pas le cas du DAI sans RC [72].

Nom de l'essai clinique	Nombre de patients	Critères de jugement	Dessin de l'étude
MIRACLE ICD [74]	369	- Test de marche de 6 minutes - Qualité de vie - Hospitalisations	- double aveugle - DAI vs DAI+RC sur 6 mois
CONTAK CD [40]	227	- Mortalité + hospitalisations pour IC + arythmie ventriculaire - VO ₂ max - Test de marche de 6 minutes - Qualité de vie	- double aveugle - DAI vs DAI+RC sur 6 mois
COMPANION [8]	1520	- Mortalité de toutes causes + Hospitalisations - Mortalité de toutes causes	- double aveugle - contrôlée - TTT opt vs TTT opt+RC vs TTT opt+DAI+RC
CARE-HF [15]	814	- Mortalité de toutes causes + Hospitalisations pour un événement cardiaque majeur - Mortalité de toutes causes	- double aveugle - contrôlée - TTT opt vs TTT opt+RC vs TTT opt+DAI+RC

TTT opt : traitement optimal

Tableau III : Essais étudiant la resynchronisation cardiaque associée à un PM ou un DAI

Dans CONTAK CD [40], pour les patients bénéficiant de la RC, le critère principal composite « mortalité + hospitalisations pour IC + arythmie ventriculaire » ne connaît pas de réduction statistiquement significative, alors même que l'on observe une réduction de tous les éléments composant ce critère. En revanche, le test de marche de 6 minutes, la qualité de vie et le VO₂ max sont, eux, significativement améliorés par la RC [72].

Avec 1520 patients recrutés dans 128 centres américains, COMPANION [8] a été la plus importante étude réalisée pour tenter de mettre en évidence un effet de la RC sur la mortalité et les hospitalisations. Pour ce faire, 3 bras ont été constitués : **TTT opt seul**, **TTT opt+RC** et **TTT opt+DAI+RC** selon un ratio 1 : 2 : 2. Seuls les groupes **TTT opt+RC** et **TTT opt+DAI+RC** voient le critère composite « mortalité de toutes causes et

hospitalisations » réduit. En revanche, seul le bras **TTT opt+DAI+RC** est concerné par une réduction du critère « mortalité de toutes causes ». COMPANION est le seul et unique essai statistiquement assez puissant pour mesurer l'impact de la RC sur la mortalité et les hospitalisations, mais pas assez puissant pour comparer la RC seule ou associée à un DAI [72].

Avec un design comparable à celui de l'étude COMPANION, CARE-HF [15] est plus récente. Ses auteurs ont conclu que la RC permettait une diminution des 2 critères de jugement, à savoir « mortalité de toutes causes + hospitalisations pour un événement cardiaque majeur » et « mortalité de toutes causes ». C'est le seul essai à avoir montré un bénéfice sur la survie de la RC. Ces résultats sont similaires à ceux de COMPANION dans le groupe **TTT opt +DAI+RC** [72].

d - Recommandations actualisées de la resynchronisation cardiaque

Les plus récentes recommandations en matière de RC datent de 2007 et émanent de l'European Society of Cardiology (ESC) Task Force et sont rassemblées dans un article de J.-C. Daubert [24].

La logique de classification et du niveau des preuves des indications suivantes figure dans le tableau IV.

CLASSES
I : Situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement est bénéfique, utile et efficace.
II : Situations dans lesquelles il y a des éléments contradictoires et/ou des divergences d'opinion sur l'utilité et l'efficacité du traitement : → IIa : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique → IIb : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion
III : Situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement n'est ni utile ni efficace ou éventuellement nuisible.
NIVEAUX DE PREUVES
A : Fondé sur des données concordantes de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients.
B : Fondé sur des données provenant d'un nombre limité d'études randomisées comprenant un faible nombre de patients ou de bons travaux non randomisés ou de registres d'observations.
C : Fondé sur un consensus des experts consultés.

Tableau IV : Classes et niveaux de preuves d'une indication.

① L'indication classique, définitivement consacrée. Son libellé est le suivant :
Recommandations pour le traitement de RC par stimulation biventriculaire seule ou couplée à un DAI biventriculaire dans l'IC. Elle concerne les patients en IC, demeurant symptomatiques en classe NYHA III-IV malgré un traitement optimal, présentant une FEVG < 35%, une dilatation du VG, un RS stable et des QRS élargis > 120ms.

→ Niveau de recommandation : **classe I, niveau d'évidence A** pour réduire la morbidité et la mortalité, pour la stimulation biventriculaire. Le DAI biventriculaire est une option acceptable pour les patients dont l'espérance de vie en bon état fonctionnel est supérieure à 1 an.

② Patients en IC avec indication de DAI de classe I (primo-implantation ou changement de boîtier), demeurant symptomatique en classe NYHA III-IV malgré un traitement optimal, présentant une FEVG < 35%, une dilatation du VG, un RS stable et des QRS élargis > 120ms et dont l'espérance de vie en bon état fonctionnel est supérieure à 1 an.

→ Niveau de recommandation : **classe I, niveau d'évidence B** pour réduire la morbidité et la mortalité.

③ Patients en IC demeurant symptomatique en classe NYHA III-IV malgré un traitement optimal, présentant une FEVG < 35%, une dilatation du VG, avec une indication concomitante de stimulation ventriculaire permanente (primo-implantation ou changement de boîtier).

→ Niveau de recommandation : **classe IIa, niveau d'évidence C**

④ Patients en IC demeurant symptomatique en classe NYHA III-IV malgré un traitement optimal, présentant FEVG < 35%, une dilatation du VG, une FA permanente, avec une indication d'interruption de la conduction atrioventriculaire.

→ Niveau de recommandation : **classe IIa, niveau d'évidence C**

Deux indications, la ① et la ②, évoquent l'implantation un DAI triple chambre avec des niveaux de recommandation respectivement **I-A** et **I-B**. En revanche, les recommandations de la Société Française de Cardiologie (SFC) de janvier 2006 concernant les indications du DAI [3], ne font état que d'une seule indication du DAI triple chambre, ainsi libellée :

« Patients en insuffisance cardiaque qui restent symptomatiques, en classe III ou IV de la NYHA, sous traitement médical optimal, avec FEVG \leq 35% et durée de QRS > 120 ms »

→ Niveau de recommandation : **classe IIa, niveau d'évidence B**

Cette différence de niveaux de recommandations semble s'expliquer par un retour d'expérience et un recul supplémentaire entre la rédaction des recommandations de la SFC et celles de l'ESC.

e - Limites de la resynchronisation cardiaque

Selon D. Logeart [50], entre 25 et 30 % des patients ne tireraient pas de bénéfices de la RC. Ce taux d'échec n'est pas très différent de celui observé avec les traitements médicamenteux IEC ou β -bloquants. Ce taux d'échec a plusieurs explications : stimulation inefficace dans une cicatrice fibreuse d'infarctus, défaut de réglage post-implantation, absence

d'asynchronisme mécanique en dépit du BBG observé à l'ECG. Il s'agit donc d'une sélection imprécise des patients sur le seul critère ECG. Les deux types d'asynchronisme, électrique et mécanique, ne sont pas forcément corrélés, en particulier dans la cardiopathie ischémique.

4 - Options chirurgicales

Ces options représentent des alternatives ultimes. Elles seront préférentiellement réservées à des patients jeunes et présentant peu de comorbidités. Or la majorité des insuffisants cardiaques sont caractérisés par une moyenne d'âge avancée et des comorbidités telles que l'HTA, un diabète type I ou II pouvant être des obstacles à ces solutions.

a - Assistance circulatoire mécanique

L'assistance circulatoire a pour objectif d'améliorer la perfusion tissulaire et de restaurer les principales fonctions de l'organisme. Elle doit permettre la survie du patient dans l'attente, soit d'une récupération de la fonction ventriculaire, soit d'une transplantation cardiaque, ou encore de façon définitive [39].

Les dispositifs d'assistance ventriculaire diffèrent entre eux par leur mode de fonctionnement (pulsatile, continu axial, ou centrifuge), leur capacité d'assistance mono ou bi-ventriculaire, et leur caractère implantable. Ils sont choisis en fonction de l'indication, mais aussi de la morphologie du patient car certains modèles de cœur artificiel orthotopique, assez volumineux, ne peuvent être implantés sur des patients de faible corpulence.

Parmi ces dispositifs, il en est un, le HEARTMATE[®] II (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, US), qui équipe un patient inclus dans notre étude. Il s'agit d'un appareil de seconde génération, partiellement implantable [48]. Composé d'une cavité rigide séparée en deux par une membrane de polyuréthane, il comporte des valves bioprothétiques. Il existe en version pneumatique (patient relié à une console externe) ou électrique (batteries externes en ceinture). Il se différencie des autres dispositifs par la texture de sa surface de contact au sang. Celle-ci, microporeuse, permet la formation d'une couche pseudo-intimale par adhérence des éléments figurés du sang, améliorant ainsi la biocompatibilité. Un traitement antiagrégant plaquettaire, seul, suffit à prévenir les risques thrombo-emboliques.

b - Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque est indiquée chez les patients en IC terminale sans alternative thérapeutique. Les patients présentant des symptômes majeurs d'IC malgré un traitement optimal et une espérance de vie inférieure à 12 mois doivent être inscrits sur une liste de transplantation cardiaque. L'amélioration de la technique chirurgicale et des soins postopératoires ainsi que l'utilisation d'immunosuppresseurs plus efficaces ont permis d'améliorer la survie : environ 80% à un an et près de 75% à 3 ans [65]. Les patients éligibles doivent avoir moins de 65 ans.

II - Le défibrillateur automatique implantable

A - Historique de la défibrillation

Les premiers essais réussis de défibrillation sur l'animal ont été réalisés par Prevost et Batelli en 1899. La première utilisation de la défibrillation externe sur l'homme au cours d'une intervention chirurgicale date de 1947 [34].

Le premier défibrillateur cardiovertteur implantable a été développé et testé chez le chien en 1975 par Mirowski, qui a réalisé la première implantation chez l'homme en 1980. Le boîtier pesait 290 g pour un volume de 160 cm³ et ne proposait aucune possibilité de programmation [2]. Implanté dans l'abdomen, le boîtier était relié aux sondes insérées par thoracotomie. Ce n'est qu'en 1993 qu'a eu lieu la première implantation en pectorale, rendue possible par une diminution de la taille du boîtier.

B - Quelques chiffres

En raison du vieillissement de la population et de l'apparition de nouvelles indications, le taux d'implantation de matériel intracardiaque augmente, dépassant les 50 000 procédures en France. A l'échelle mondiale, le nombre d'implantations de PM est estimé à plus de 3 millions et celui de DAI à environ 180 000 [33].

Dans le monde, en 2006, 113 000 appareils de resynchronisation ont été implantés, dont 70 % de DAI triple chambre [24].

Cependant, la France accuse un retard important dans l'implantation des DAI par rapport aux autres pays industrialisés [23]. Le nombre de centres accrédités pour la mise en place des DAI reste limité et ils ne pourront probablement pas absorber l'ensemble des patients éligibles. En 2005, seuls 10 % des patients éligibles en Europe étaient implantés. Actuellement, en France, ce taux est passé à 15 % avec un taux d'implantation annuelle de 119 par million d'habitants en 2007.

C - Définitions réglementaires

a - Dispositif médical

La définition actuelle du dispositif médical (DM) est relativement récente puisqu'elle est apparue la première fois dans la directive européenne 93/42/CEE du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux [21], transposée dans la législation française par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale [62]. Dans son article L5211-1, le code de la santé publique (CSP) [25] donne la définition d'un DM : « On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Cependant, la définition du DM implantable actif (DMIA) a été décrite antérieurement dans la directive 90/385/CEE du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs [22]. On retrouve bien sûr une trace dans l'article L5211-1 puisqu'il complète la définition du DM par : « Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs » [25].

Les DAI et les sondes associées correspondent à cette définition globale et sont donc des DMIA.

b - Classification

L'article 9 de la directive 93/42/CEE [21] organise la classification des DM en 4 catégories : I, IIa, IIb et III et ce, conformément aux règles de classification figurant en annexe IX et s'appliquant en fonction de la destination du DM.

Les sondes répondent à la règle n° 8 : « Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb, **sauf s'ils sont destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, auxquels cas ils font partie de la classe III** ». Elles sont donc en classe III.

Les DAI, eux, sont soumis à la règle n° 9 : « Tous les dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou échanger de l'énergie font partie de la classe IIa, **sauf si leurs caractéristiques sont telles qu'ils peuvent fournir de l'énergie au corps humain ou assurer des transferts d'énergie avec celui-ci d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature, de la densité et du site d'application de cette énergie, auquel cas ils font partie de la classe IIb** ». Ils sont donc en classe IIb.

c - Traçabilité sanitaire, dans le cadre de la matériovigilance

L'objectif du décret du 29 novembre 2006 fixant des règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux [61] est de permettre d'identifier rapidement les patients exposés aux risques pour lesquels les DM d'un lot ou d'un numéro de série ont été utilisés et d'en surveiller les conséquences ; ou de pouvoir mettre en place les mesures adéquates de réduction ou d'élimination du risque par le retrait du DM, en retrouvant rapidement les lots qui pourraient nuire aux patients.

Le décret détaille les étapes et les responsabilités des acteurs impliqués dans la bonne gestion des DM ainsi que les supports. Le pharmacien enregistre et transmet les données relatives à la délivrance, les services utilisateurs enregistrent les données relatives à l'identification du patient et la date d'utilisation du DM. Un document porteur des informations est remis au patient et un exemplaire est archivé dans le dossier patient [36].

Son arrêté du 26 janvier 2007 [60] fixe la liste des DM soumis aux règles particulières de traçabilité prévues par les articles R.5212-36 à R.5212-42 du CSP [25]. Cet arrêté a permis au pharmacien hospitalier de clarifier la situation de certains DM dont la traçabilité n'était pas évidente. Concernant les DAI et les sondes, cette liste a confirmé les modalités de traçabilité en cours depuis plusieurs années dans les établissements de santé.

D - Description des défibrillateurs automatiques implantables et des sondes

1 - Le boîtier

Il existe à ce jour sur le marché trois types de DAI, identifiés en fonction des cavités cardiaques concernées :

- le DAI simple chambre, relié à une seule électrode située dans le VD,
- le DAI double chambre relié à deux électrodes implantées dans l'OD et le VD,
- le DAI triple chambre ou DAI multisite, ce dispositif est relié à trois électrodes implantées dans l'OD, le VD et le VG. Ce dernier est stimulé par une sonde via le sinus coronaire. En cas d'échec, la mise en place d'une sonde épicaudique gauche est possible par voie chirurgicale.

Ces dernières années, un effort important a été consenti par les différents fabricants de DAI sur la réduction de la taille et du poids du boîtier. Les plus petits appareils disponibles sur le marché ont un volume de moins de 60 cm³ et un poids inférieur à 100 g.

De même, la durée de vie des batteries a progressé. De 2 à 3 ans pour les appareils de première génération, elle est actuellement d'environ 4 à 5 ans. Cela représente un confort supplémentaire pour le patient car, lorsque les batteries doivent être changées, c'est le boîtier entier qui est remplacé. Les sondes, elles, restent généralement en place.

Enfin, le boîtier en titane, contenant le générateur d'impulsions, est utilisé comme une électrode à grande surface de défibrillation [2].

2 - Les sondes

Il existe plusieurs types de sondes classées selon les critères suivants [35] :

- la polarité : elles peuvent être unipolaires ou bipolaires. Ces dernières ont l'avantage de s'affranchir de la stimulation diaphragmatique. En revanche, caractérisées par un gros calibre, elles sont plus rigides, donc moins maniables,
- la forme : elles peuvent être préformées, appelées également sondes en J, destinées à l'oreillette, ou droites,
- le mode de fixation. Tout d'abord, les sondes avec extrémité à vis sont dites à fixation active. Leur pose et dépose sont facilitées. Mais en raison d'un processus inflammatoire autour de la sonde, les seuils de détection et de stimulation sont de moindre

qualité. Ensuite, les sondes avec extrémités à barbes ou barbillons sont dites à fixation passive, sans lésion de l'endocarde. Elles sont caractérisées par des seuils de détection et de stimulation de bonne qualité. Le plus souvent implantées au niveau du ventricule, ces sondes risquent de se déplacer.

E - Mode de fonctionnement

Avant de décrire plus en détail les possibilités offertes par ces DMI, nous rappelons ici la définition des tachycardies ventriculaires (TV) et fibrillations ventriculaires (FV) [41] :

- TV : il s'agit d'une tachycardie caractérisée par une fréquence de 120 à 240 battements par minute et à complexes QRS larges. Les épisodes de TV peuvent céder spontanément ou encore dégénérer en FV. Une TV est dite soutenue lorsqu'elle dure de 30 secondes à 1 minute,

- FV : il s'agit d'un rythme chaotique, anarchique pouvant résulter d'une TV. Elle conduit à l'inefficacité de la pompe cardiaque et de la fonction circulatoire. En l'absence de traitement, la FV se traduit par une chute brutale de la pression artérielle conduisant rapidement à la mort.

1 - Fonctions de base

Les trois types de DAI décrits précédemment sont tous dotés de quatre fonctions de base [41]:

- la détection et la stimulation anti-bradycardique de l'OD et/ou du VD et/ou la stimulation du VG : le DAI a donc une fonction de PM,

- la stimulation anti-tachycardique (SAT) : elle permet de détecter les TV et de les régulariser de manière indolore par stimulation rapide à une fréquence supérieure à celle de l'arythmie, sans avoir recours à un choc électrique interne. Cela permet d'économiser l'énergie délivrable par le boîtier,

- le choc de défibrillation ventriculaire de 15 à 40J. Les chocs de faible énergie permettent de réduire une TV non réduite par la SAT. L'énergie maximale intervient pour réduire une FV.

2 - Fonctions supplémentaires

En plus de ces fonctions de base, une fonction d'asservissement à l'effort est possible pour des DAI double et triple chambre. L'asservissement est l'adaptation du rythme cardiaque à l'effort.

De même, ces DAI double chambre ont un avantage important par rapport aux DAI simple chambre. Ils peuvent, grâce à la sonde positionnée dans l'OD et à des algorithmes, analyser la fréquence auriculaire, les complexes auriculo-ventriculaires et la régularité du rythme. Les DAI double chambre permettent d'éviter des chocs inappropriés sur des troubles du rythme supraventriculaire conduits rapidement aux ventricules.

Le DAI triple chambre offre la possibilité supplémentaire de resynchroniser les deux ventricules en les stimulant simultanément. Les indications de ce type de DAI ont été abordées dans le paragraphe « Recommandations actualisées de la resynchronisation cardiaque » (I-H-3-d).

Enfin, il existe une évolution constante de la technologie embarquée au sein de ces DMI [2].

3 - Impédance intrathoracique et algorithme OptiVol

Parmi les fonctions et les algorithmes supplémentaires, l'algorithme OptiVol équipe certains PM et DAI de la firme Medtronic (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, US). Dans le cadre de ce travail, nous n'étudierons que son utilisation associée à deux modèles de DAI triple chambre : l'INSYNC SENTRY® 7298 [54] et son évolution, le CONCERTO® C174AWK [55] (Figures 2a et 2b).

L'INSYNC SENTRY® 7298 a été mis sur le marché en 2004 et le premier cas rapporté dans la littérature a été un homme implanté en Allemagne en décembre 2004 [51].



Figure 2a : Défibrillateur automatique implantable triple chambre INSYNC SENTRY® 7298



Figure 2b : Défibrillateur automatique implantable triple chambre CONCERTO® C174 AWK

a - Impédance intrathoracique

A l'origine de l'impédance intrathoracique (IIT), se trouve le principe d'impédance transthoracique externe utilisée dans le but de gérer la congestion pulmonaire. Celui-ci date des recherches menées dans les années 1960 par la National Aeronautics and Space Administration (NASA). Après quelques décennies qui ont vu notamment l'utilisation d'électrodes externes pour mesurer ce paramètre, arrivent les années 2000 et le monitoring de l'IIT. OptiVol illustre finalement l'application même du concept de l'impédance transthoracique au moyen d'un DMI, le DAI [73].

Pour obtenir une valeur de l'IIT, il suffit de mesurer l'impédance entre le boîtier implanté en région pré-pectorale et la sonde située dans le VD (Figures 3a et 3b).

Lorsque le patient présente des signes de décompensation cardiaque avec une augmentation de la pression de remplissage de l'OG, cela va entraîner une accumulation liquidienne dans la circulation pulmonaire.

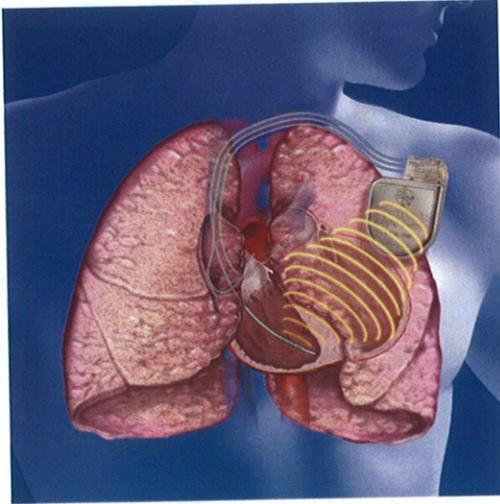


Figure 3a : mesure de l'impédance intrathoracique en situation physiologique (sans surcharge pulmonaire)

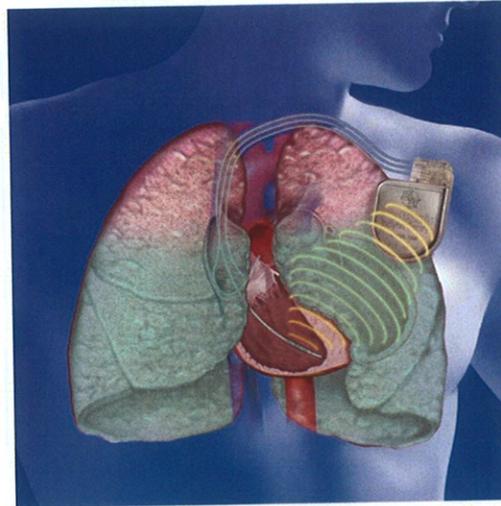


Figure 3b : mesure de l'impédance intrathoracique en situation pathologique (avec surcharge pulmonaire)

Le sang étant l'un des tissus les plus conducteurs de l'organisme, donc un des moins résistants, en cas de surcharge pulmonaire, la résistance (l'impédance) va diminuer. La surcharge pulmonaire débute par une congestion vasculaire et évolue en congestion interstitielle, puis en œdème pulmonaire si le patient n'est pas traité.

Se basant sur la loi d'Ohm, l'IIT peut être mesurée en délivrant un faible courant alternatif entre le boîtier et la sonde. Pour rappel, l'impédance et la résistance sont deux paramètres similaires. Exprimées toutes les deux en Ω , l'impédance est liée à un courant alternatif, alors que la résistance à un courant continu [76]. Plus il y aura de liquide à traverser par ce courant, plus l'IIT sera basse. Donc, toute variation du statut hydrique des poumons du patient allant dans ce sens entraînera une baisse de l'IIT [52, 73, 75, 76].

L'avantage de ce système de mesure de l'IIT est sa reproductibilité. Car contrairement aux mesures historiques externes, celles-ci proviennent d'électrodes implantées qui ont des positions relativement fixes [73].

b - Principe général de l'algorithme OptiVol

L'algorithme OptiVol (OptiVol fluid status monitoring algorithm, en anglais) permet de suivre le statut hydrique pulmonaire d'un patient. Il est basé sur l'analyse de mesures régulières de l'IIT.

Pour développer cet algorithme, la firme Medtronic s'est basée sur les données issues de l'étude MIDHeFT, Medtronic Impedance Diagnostics in Heart Failure Trial, parue en 2005 [76]. Au total, 33 patients furent inclus avec un suivi moyen de 20 ± 8 mois. L'IIT commence à décroître en moyenne $15,3 \pm 10,6$ jours avant la survenue des symptômes de l'IC. Cette étude a démontré la possibilité de détecter un épisode de congestion pulmonaire à un stade pré-symptomatique et d'agir assez tôt dans le but d'éviter une décompensation cardiaque, synonyme d'hospitalisation.

Ces résultats ont par la suite été confirmés en 2007 par une étude cas/témoin portant sur 54 patients (27 implantés d'un DAI triple chambre avec OptiVol et 27 patients implantés d'un DAI triple chambre « classique ») [53].

c - Données à considérer lors de l'implantation

Lors de l'implantation du boîtier, un œdème et une inflammation localisés dans la zone de mesure de l'impédance se développent et entraînent très logiquement une baisse de l'IIT. C'est pourquoi, le monitoring du statut hydrique du patient par OptiVol ne sera pas initié avant au moins un délai de 34 jours suivant implantation. Si le monitoring était initié dès l'implantation, le patient serait considéré à tort comme présentant un épisode congestif pulmonaire [73].

Enfin, le positionnement de la sonde ventriculaire droite, au niveau de l'apex ou du septum interventriculaire, n'est pas censé affecter les mesures de l'IIT [73].

d - Modalités de mesure

Pour que l'algorithme OptiVol effectue ses analyses, l'IIT est mesurée quotidiennement à 64 reprises de 12h00 à 17h00 [52, 73]. L'obtention de ce nombre suffisant de mesures permet de s'affranchir des effets de la respiration ou de la position du corps sur l'IIT. Le système propose une résolution de $0,25\Omega$.

Différents valeurs sont alors calculées par l'algorithme [73] (Figure 4) :

- l'impédance moyenne quotidienne : il s'agit d'une valeur moyenne calculée à partir des 64 mesures de l'IIT enregistrées quotidiennement,
- l'impédance de référence : le calcul de cette valeur est initialisée dès le 34^{ème} jour suivant l'implantation. Elle est obtenue en effectuant la moyenne des 4 dernières valeurs d'impédance moyenne quotidienne,

- l'index de surcharge OptiVol : il est composé de 2 variables : l'ampleur de la réduction de l'impédance par rapport à la valeur de l'impédance référence (exprimée en Ω) et la durée de cette réduction (exprimée en jours). Cet index est donc exprimé en Ω .jour. Lorsque l'impédance moyenne quotidienne se retrouve au dessus de la courbe d'impédance de référence pendant 2 à 3 jours, l'index OptiVol revient à zéro,

- le seuil OptiVol : ce seuil peut être programmé et adapté à chaque patient en fonction de sa clinique, de sa tolérance à la surcharge hydrique. L'étude MIDHeFT [76] a conclu que la valeur du seuil la plus pertinente est 60 Ω .jour. C'est pourquoi cette valeur est programmée par défaut dans l'appareil. Mais il est tout à fait possible de la faire évoluer entre 30 et 180 Ω .jour.

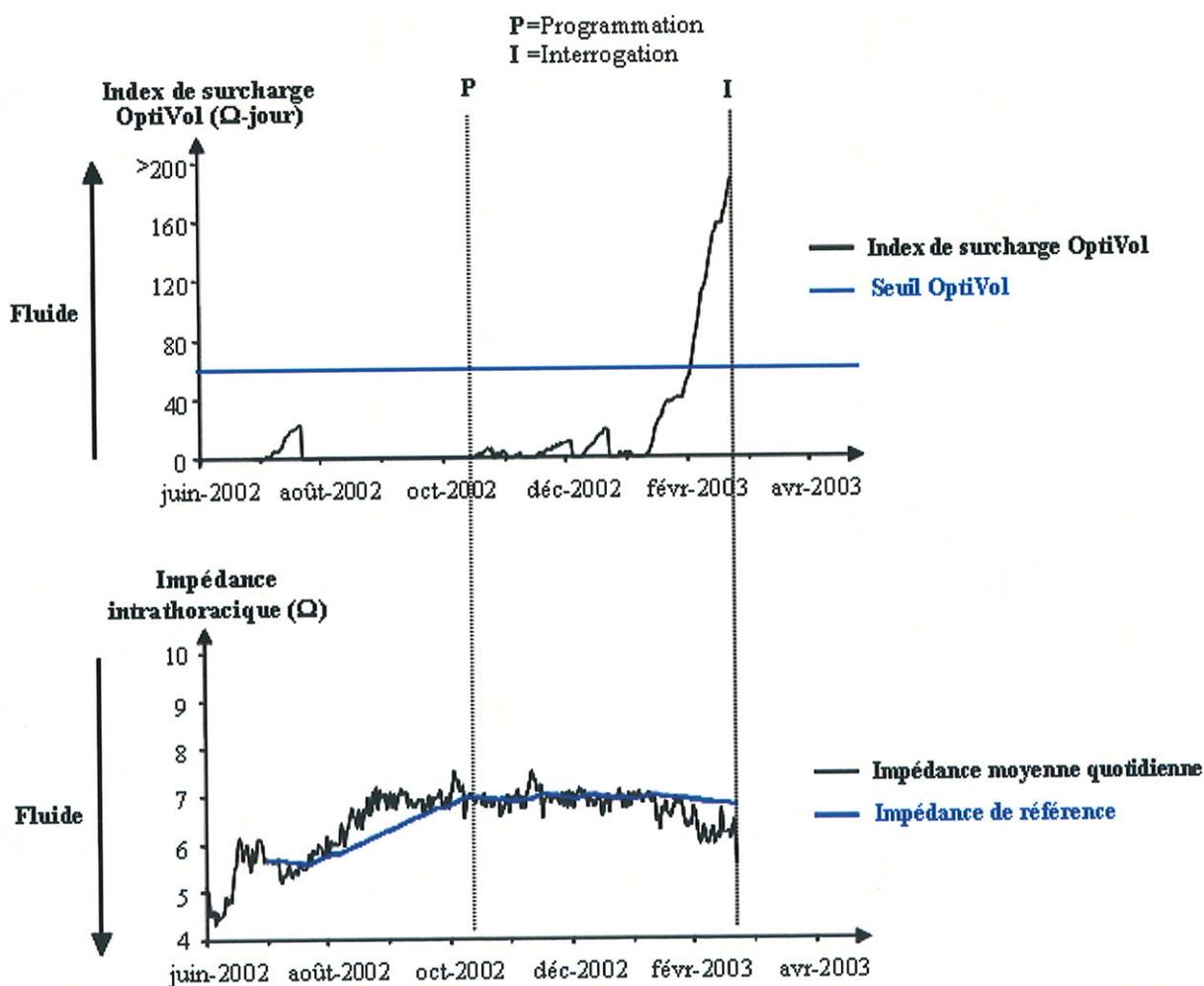


Figure 4 : Graphiques représentant les différentes courbes obtenues grâce à l'algorithme OptiVol.

Un des intérêts de l'algorithme OptiVol, est que le patient est son propre témoin, ce qui, en terme de suivi, est statistiquement intéressant car il est possible de s'affranchir du biais patient-dépendant.

e - Modes et déclenchement de l'alerte OptiVol

Le DAI triple chambre auquel est associé OptiVol est muni d'un système d'alerte sonore réglable selon deux niveaux de puissance. Elle se déclenche dès que la courbe de l'indice de surcharge OptiVol croise le seuil OptiVol. Elle est programmée pour se déclencher à une heure bien précise de la journée (pour interpeller le patient plus aisément). Elle peut être stoppée par l'opérateur si besoin, par exemple, en attendant que la courbe passe sous le seuil de déclenchement fixé.

L'algorithme peut adopter trois modes différents :

- observation seule : le monitoring de l'IIT est effectif et son interprétation est réalisée par l'algorithme. En revanche, si la courbe d'impédance franchit le seuil, aucune alarme ne retentira,
- marche-bas : fonctionnement identique au mode « observation seule » mais avec l'alarme déclenchable en cas de franchissement du seuil. L'alarme est à un niveau sonore faible,
- marche-élevée : ici, le niveau sonore est plus élevé qu'en mode « marche-bas ».

f - Sensibilité, spécificité

La firme Medtronic a retenu comme seuil une valeur de 60 Ω .jour afin de rendre l'algorithme OptiVol très sensible et ainsi détecter très tôt les signes de décompensation cardiaque comme cela a été démontré dans l'étude MIDHeFT [76]. Dans cette étude, l'algorithme OptiVol, avec un seuil fixé à 60 Ω .jour, a détecté des variations de l'IIT précédant une hospitalisation avec une sensibilité de 76,9 %. Ypenburg *et al.* [75] rapporte une étude réalisée sur 115 patients avec un suivi moyen de 9 ± 5 mois. Il a été dénombré 45 alertes chez 30 patients. Les signes cliniques de décompensation cardiaque étaient présents chez 33 % des patients. Si le seuil était fixé à 120 Ω .jour, la sensibilité serait de 60 % et la spécificité de 73 % mais l'OptiVol serait moins sensible et détecterait moins tôt les signes de décompensation cardiaque

g - Limites d'OptiVol

Plusieurs facteurs tels qu'un hématome de loge, une infection broncho-pulmonaire, un épanchement pleural ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) peuvent affecter l'IIT, et être responsable d'un déclenchement d'alarme en dehors d'une IC.

De même, aucune étude médico-économique évaluant les frais occasionnés par les faux positifs par OptiVol n'est retrouvée. Ces dépenses semblent modestes au regard d'hospitalisations entraînées par des décompensations cardiaques non anticipées. La littérature rapporte des taux de faux positifs variant de 0,5 [69] à 1,5 épisodes par patient et par année de monitoring [76]

L'air est un isolant. Son volume dans le poumon peut donc affecter, lui aussi, les mesures de l'IIT, mais cette fois à la hausse.

En revanche, les mesures ne sont pas parasitées par la présence d'œdème périphérique ou d'un épanchement d'ascite en raison du champ de mesure limité du dispositif [73].

Paradoxalement, une autre limite de cet algorithme est son inutilisation [69]. En effet, si le patient n'est pas identifié comme muni d'un tel outil capable de monitoring, ou si le DM n'est pas interrogé, il est évident que l'opportunité de disposer d'information pouvant influencer un diagnostic ou une décision médicale est malheureusement perdue.

F - Etudes de prévention de la mort subite cardiaque et indications

Après avoir évoqué *supra* les indications de la RC dans lesquelles les DAI triple chambre apparaissent, nous abordons ici, les indications des DAI dans la prévention de la mort subite.

1 - Prévention primaire de la mort subite

Dans le tableau ci-dessous (Tableau V), sont recensées les grandes études de prévention primaire de la mort subite (MS) qui ont démontré une diminution du risque de mortalité avec le DAI.

Etude	Nombre de patients	Coronariens (%)	Réduction du risque de mortalité avec le DAI (%)
MADIT [63]	196	100	54
MUSTT [10]	704	100	51
MADIT II [64]	1232	100	31
DEFINITE [45]	458	0	35
COMPANION [8]	1520	59	36
SCD-HeFT [6]	2521	52	23

Tableau V : Etudes de prévention primaire de la mort subite cardiaque ayant montré une réduction de mortalité avec le DAI

Avec un recrutement débuté en 1990, MADIT [63] fut la première étude réalisée à mettre en évidence l'intérêt du DAI dans la prévention primaire de la MS dans le post infarctus. Les résultats parus en 1996 montrent une diminution du risque de la mortalité de 54%, chez 196 patients inclus, grâce au DAI *versus* traitement conventionnel, composé essentiellement d'amiodarone.

Les études MUSTT [10] et MADIT II [64], avec un nombre de patients inclus plus importants (MADIT en comptait seulement 196), concernent exclusivement des patients coronariens. Des résultats similaires ont été observés avec des diminutions de risque respectives de 51% et 31% grâce au DAI *versus* traitement conventionnel à base d'anti-arythmiques.

Au contraire, DEFINITE [45] n'a inclus aucun patient coronarien car l'objectif était de démontrer un bénéfice du DAI dans la prévention primaire de la MS dans les CMD non ischémiques.

Enfin, les études COMPANION [8], décrite *supra*, et SCD-HeFT [6] ont montré l'efficacité du DAI dans la prévention primaire de la MS dans l'IC, respectivement de stade NYHA III à IV et NYHA II à III [3].

2 - Prévention secondaire de la mort subite

Depuis la publication des études AVID [71], CIDS [19] et CASH [46], qui comparaient le traitement par anti-arythmiques *versus* le DAI, aucune nouvelle étude de prévention secondaire n'a été réalisée. Ces trois études forment en effet la base des

recommandations concernant l'implantation d'un DAI chez des patients qui présentent des troubles du rythme ventriculaire. Une méta-analyse de ces études [20] a permis d'estimer la réduction de la mortalité globale grâce au DAI à 27%.

3 - Indications du défibrillateur automatique implantable

Les indications du DAI sont celles d'octobre 2000, actualisées par la SFC en janvier 2006 [3]. Seules les recommandations de niveau I et II sont présentées en fonction de la situation clinique (Tableau VI) :

Arrêt cardiaque par FV ou TV, sans cause aiguë ou réversible	I A
Patients coronariens sans ou avec symptômes d'IC légère ou modérée (classe NYHA II ou III), une FEVG \leq 30 % mesurée au moins 1 mois après un IDM et 3 mois après un geste de revascularisation (chirurgie ou angioplastie)	I B
TV soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie	I B
TV soutenue spontanée, mal tolérée, en l'absence d'anomalie cardiaque, pour laquelle un traitement médical ou une ablation ne peuvent être réalisés ou ont échoué	I B
Syncope de cause inconnue avec TV soutenue ou FV déclenchable, en présence d'une anomalie cardiaque sous-jacente	I B
Patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection de 31 à 35 %) mesurée au moins 1 mois après un IDM et 3 mois après une procédure de revascularisation (chirurgie ou angioplastie) avec une arythmie ventriculaire (TV, FV) déclenchable	IIa B
Patients atteints d'une cardiomyopathie dilatée en apparence primitive avec une fraction d'éjection \leq 30 % et une classe NYHA II ou III	IIa B
Maladie génétique à haut risque de mort subite par FV sans aucun autre traitement efficace connu	IIa B
Patients en IC qui restent symptomatiques, en classe III ou IV NYHA, sous traitement médical optimal, avec fraction d'éjection \leq 35 % et durée de QRS > 120 ms : indication d'un défibrillateur triple chambre	IIa B
Patients coronariens, aux antécédents d'infarctus, avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection 31 à 35 %)	IIb C
Patients atteints de cardiopathie dilatée en apparence primitive, avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection de 31 à 35 %) et une classe NYHA II ou III	IIb C
TV soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque	IIb C

Tableau VI : Indications du défibrillateur automatique implantable, 2006 (Société Française de Cardiologie)

Les patients en IC terminale non candidats à la transplantation ou ceux dont l'espérance de vie semble inférieure à un an ne peuvent bénéficier de l'implantation d'un DAI. Il s'agit de recommandations de classe III.

G - Procédure d'implantation

L'implantation peut être pratiquée sous anesthésie générale ou locale. Dans ce dernier cas, l'évaluation du système implanté se fera sous une courte anesthésie générale pratiquée lors de l'induction de la FV. Celle-ci est effectuée en présence d'un médecin anesthésiste [14].

L'implantation d'un DAI sur le plan technique tend à se rapprocher de celle d'un PM traditionnel [23]. Le boîtier est désormais classiquement implanté en position pré-pectorale de préférence à gauche, sauf contre-indication (chasseur...).

Pour le DAI multisite, le matériel d'implantation est plus adapté pour l'abord gauche. La procédure débute par la mise en place des deux sondes conventionnelles : OD sur la paroi latérale haute et VD, soit à l'apex du myocarde, soit sur le septum interventriculaire. La paroi du VG sera stimulée par une sonde implantée via une collatérale du sinus coronaire (SC) [35]. C'est l'étape essentielle de la procédure. Une gaine est donc mise en place par la veine sous-clavière dans le SC, opacifié de façon sélective grâce à un cathéter équipé d'un ballonnet gonflable permettant d'obturer le tronc du SC. Il faut noter que l'anatomie du SC est très variable et certaines formes de SC ne se prêtent pas à la l'implantation d'une sonde (ostium très étroit, SC occlus, SC dépourvu de collatérales). L'implantation de la sonde sera préférentiellement orientée vers les veines latérales, postéro-latérales ou postérieures [35, 38].

Ensuite, les mesures classiques de détection, de stimulation et d'impédance sont effectuées et l'absence de stimulation diaphragmatique à 10V est vérifiée. Enfin, on réalise la mesure entre le signal VD et VG afin d'obtenir la plus grande distance électrique entre les sondes et on stimule en biventriculaire pour confirmer l'affinement des QRS.

La durée de la procédure peut varier de 1 heure 30 à 4 heures [35].

H - Complications éventuelles

Le taux et la nature des complications peropératoires sont globalement similaires à ceux d'un PM [23]. Elles concernent parfois l'implantation de la sonde VG dans le SC qui

peut se solder par un échec dans 15 à 20% des cas pour des raisons anatomiques ou techniques (absence de veine collatérale, seuil de stimulation trop élevé, stimulation diaphragmatique, sonde instable). Dans ces cas-là, le DAI est implanté avec son canal VG obturé. Dans un deuxième temps, se fera l'ajout de la sonde épicaudique, cette fois-ci, par voie chirurgicale au moyen d'une mini-thoracotomie latérale ou sous thoracoscopie. Cette sonde épicaudique, uni- ou bipolaire sera suturée sur le myocarde. La sonde est ensuite tunellisée et connectée au boîtier [35].

La mise en place d'un DMI intracardiaque n'est pas dénuée de complications, en particulier infectieuses [33]. L'évolution de celles-ci, en l'absence de tout traitement, est défavorable et leur prise en charge occasionne un coût économique non négligeable. Le taux d'infections post-implantations varie selon la littérature entre 0,13 % et 12,6 %.

Dans le suivi, les complications à moyen et long termes d'un DAI semblent supérieures. Il s'agit [23]:

- des chocs inappropriés,
- du retentissement psychologique de chocs répétés, appropriés ou non,
- des externalisations de DAI et les déplacements de sondes.

Même si ces complications tendent à diminuer avec le temps et l'expérience des équipes implantatrices, il n'en reste pas moins que des progrès dans la fiabilité et la longévité du matériel restent à faire [23].

I - Tarification à l'activité et coût de ces dispositifs médicaux

1 - Historique

L'année 2002 signe la naissance de la tarification à l'activité (T2A). En effet, c'est par l'arrêté du 20/11/2002 [57] qu'a été créée la mission T2A, une mission opérationnelle pour l'expérimentation et la mise en place de la T2A dans les établissements de santé.

Puis, la loi de financement de la sécurité sociale de 2002 pour 2003 [58] fit de la réforme de la T2A des établissements de santé un levier essentiel de modernisation de l'offre hospitalière, à travers le «Plan Hôpital 2007». Cette réforme vise à rendre équitable et

transparent le mode de financement, entre les secteurs public et privé, afin de faciliter les coopérations entre les établissements de ces deux secteurs.

Les objectifs de la T2A ne furent définis que dans la loi de financement de la sécurité sociale de 2003 pour 2004 [59].

2 - Modalités

Comme les médicaments, les DMI sont concernés par la T2A selon deux modalités. Ils sont soit inclus dans les groupes homogènes de séjour (GHS), soit financés hors GHS. Le deuxième cas concerne uniquement les DMI dont le tarif élevé risque de déséquilibrer le montant d'un GHS. Selon l'article L165-1 du code de la sécurité sociale [18], ces DMI sont inscrits sur une liste particulière, la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). Celle-ci est régulièrement mise à jour par arrêtés et avis.

3 - Coût des défibrillateurs et des sondes

Voici, les tarifs LPPR retenus au 1^{er} septembre 2008 pour :

- les DAI triple chambre : 16 500 €,
- les sondes de défibrillation ventriculaires droites : 1 500 €,
- les sondes de stimulation épicaudique : 540 €,
- les autres sondes de stimulation : 850 €.

Ces tarifs sont disponibles sur le site de l'Assurance Maladie [11].

PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE

I - Objectif de l'étude

Notre étude a pour but d'analyser l'utilisation de l'algorithme embarqué OptiVol et d'évaluer son intérêt dans la prévention de l'IC chez les patients implantés par un DAI triple chambre avec RC.

II - Matériel et méthode

A - Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive sur des patients implantés au CHU de Limoges avec deux modèles de DAI commercialisés par la firme Medtronic : l'INSYNC SENTRY® 7298 et son évolution, le CONCERTO® C174AWK.

B - Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus tous les patients chez lesquels a été implanté, au cours de la période d'étude, un DAI avec stimulation biventriculaire et équipé de l'algorithme OptiVol : INSYNC SENTRY® 7298 ou CONCERTO® C174AWK.

Ne sont pas concernés par l'étude, les patients chez lesquels ont été implantés à partir de 2006 :

- un DAI simple ou double chambre,
- un DAI triple chambre d'une autre marque que Medtronic.

C - Période d'étude

Elle débute au 1^{er} janvier 2006 et se termine le 30 juin 2008.

La période d'implantation des DAI commence du 1^{er} janvier 2006, date de mise à disposition du DAI triple chambre INSYNC SENTRY® 7298 au CHU de Limoges, au 30 avril 2008, avec une période de suivi d'au moins deux mois pour les derniers patients implantés.

D - Critères étudiés

Les données suivantes sont recueillies :

- patient : nom, prénom, sexe, âge et, le cas échéant, date de décès,
- âge du patient lors de l'implantation du DAI,
- cardiopathie sous-jacente : valvulaire, CMD ou ischémique,
- antécédents et autres pathologies, ablation du nœud auriculo-ventriculaire,
- traitement médicamenteux avant implantation, traitement par Cordarone® et sa tolérance,
- FEVG à l'implantation et lors du suivi,
- critères échographiques d'asynchronisme avant implantation,
- stades de la NYHA : à l'implantation et lors du suivi,
- données ECG : RS ou FA, durée du QRS avant implantation et lors du suivi,
- pourcentage de stimulation ventriculaire dès l'implantation,
- nombre de chocs (appropriés ou inappropriés),
- dosage de BNP ou NT-pro-BNP,
- algorithme OptiVol : - le statut de l'alarme : « observation seule » ou « marche » sur le compte rendu de l'interrogation par télémétrie du DAI réalisé en consultation,
 - date à laquelle ce statut a été enclenché,
 - nombre d'événements (tout franchissement du seuil OptiVol par la courbe de l'index) ou alerte OptiVol (si l'alarme fonctionne),
 - sont recensés dans la fiche recueil : les consultations ou hospitalisations pour IC ou consécutives au signal OptiVol,
 - analyse de faux positifs. Est considéré comme faux positif toute alerte engendrée par le franchissement du seuil OptiVol, alors que l'auscultation du patient semble normale, c'est-à-dire, pas de râles crépitants, pas de prise de poids, pas d'œdème des membres inférieurs et que le taux de BNP ou de NT-pro-BNP, s'il est connu, est normal. Dans ce cas, sont recherchées les causes de faux positifs décrits dans la littérature : un hématome de loge, une infection pulmonaire ou un épanchement liquidien,
 - analyse de faux négatifs. L'absence de franchissement du seuil OptiVol précédant une hospitalisation pour décompensation cardiaque est considéré comme un faux négatif.

E - Recueil des données patients

Les patients étaient tous implantés au CHU de Limoges. En revanche, le suivi est réalisé par les cardiologues du CHU ou d'un établissement privé de Limoges ou le Centre Hospitalier (CH) de Châteauroux.

Pour obtenir la liste exhaustive des patients concernés, nous avons effectué une requête au moyen du logiciel TRACI[®]. Disponible à la Pharmacie à Usage Intérieur du CHU, ce logiciel de traçabilité des DMI établit l'interface entre les différents sites d'implantation des DMI (bloc central, salle d'implantation de rythmologie, ...) et le service Pharmacie. Il permet une traçabilité exhaustive de tous les DMI implantés par patient, en répertoriant pour chacun, les données des DMI (référence, numéros de série et/ou de lot), les données du patient (nom, prénom, âge, sexe), la date d'implantation et le nom de l'opérateur. De plus, TRACI[®] représente un outil indispensable pour traiter les alertes de matériovigilance ascendantes et descendantes.

Les données ont été recueillies en consultant les dossiers médicaux situés dans les services de cardiologie du CHU de Limoges et du CH de Châteauroux.

Le recueil a été réalisé au moyen d'une fiche de recueil reportée en annexe (Annexe 1).

Enfin, le logiciel EXCEL[®] a permis de réaliser la base de données et les analyses.

F - Analyse statistique

Les variables continues sont représentées par la moyenne, les variables nominales par le nombre.

Pour notre étude, nous avons effectué une analyse statistique univariée sur des échantillons indépendants ou appariés de grande taille ($n \geq 30$), à l'aide du test Z, ou de petite taille (< 30), à l'aide du test t de Student après avoir vérifié, le cas échéant, l'égalité des variances avec le test de Fisher.

Pour l'ensemble de ces tests, un degré de signification $p < 0,05$ était requis pour être considéré comme significatif [7].

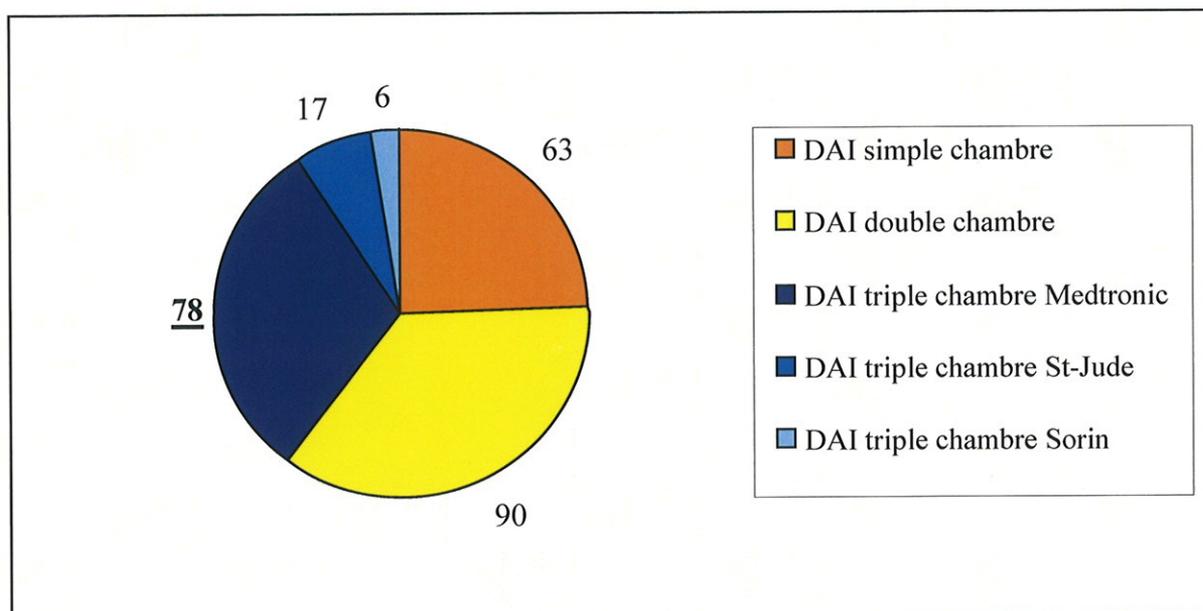
III - Résultats

A - Population étudiée

1 - Nombre de patients implantés

Du 1^{er} janvier 2006 au 30 avril 2008, 254 DAI ont été implantés au CHU de Limoges : 63 (25%) DAI simple chambre, 90 (35%) double chambre et 101 (40%) triple chambre (Figure 5).

Les implantations de DAI triple chambre se répartissent en 78 (77%) DAI de marque Medtronic et 23 (23%) DAI St-Jude Medical ou Sorin.



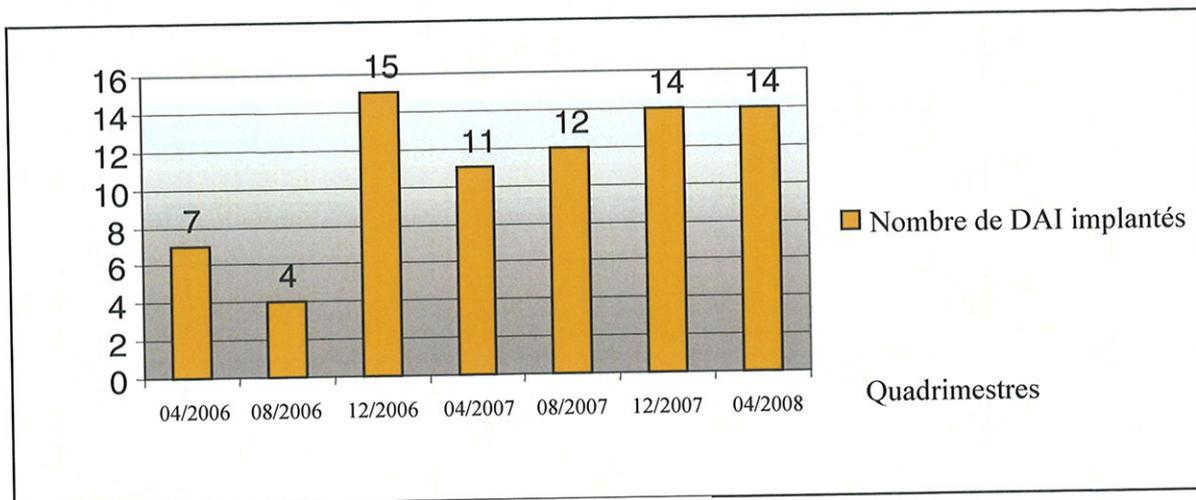
DAI : défibrillateur automatique implantable

Figure 5 : Nombre et type de défibrillateurs implantés

Il n'a pas été possible de retrouver les éléments concernant l'implantation et le suivi du DAI chez un patient. Celui-ci a donc été retiré de notre échantillon d'étude. Au total, l'étude a porté sur 77 patients.

Quarante-quatre patients sont porteurs d'un DAI INSYNC SENTRY[®] 7298 et 33 d'un boîtier CONCERTO[®] C174AWK.

La figure 6 représente l'évolution, par quadrimestre, du nombre d'implantations de DAI triple chambre Medtronic réalisées pendant la période d'étude, au CHU de Limoges. Le taux d'implantation augmente jusqu'à fin 2006 puis reste relativement stable.



DAI : défibrillateur automatique implantable

Figure 6 : Evolution des implantations de défibrillateurs automatiques implantables triple chambre de la société Medtronic par quadrimestre à partir de janvier 2006

2 - Nombre de patients décédés

Au cours des 30 mois de suivi, 4 décès (5% des patients inclus) sont survenus, à 15 jours, 5, 13 et 20 mois après l'implantation du DAI. Il n'a pas été possible de retrouver la cause du décès survenu le plus précocement au CH de Châteauroux. Deux autres patients sont décédés d'une décompensation cardiaque massive et le quatrième d'une IC terminale.

3 - Suivi moyen

Le suivi moyen par patient est de 10,2 mois [0,03 – 28,17 mois] après l'implantation du DAI. Vingt-cinq patients (33%) sont suivis moins de 4 mois.

4 - Âge et sexe

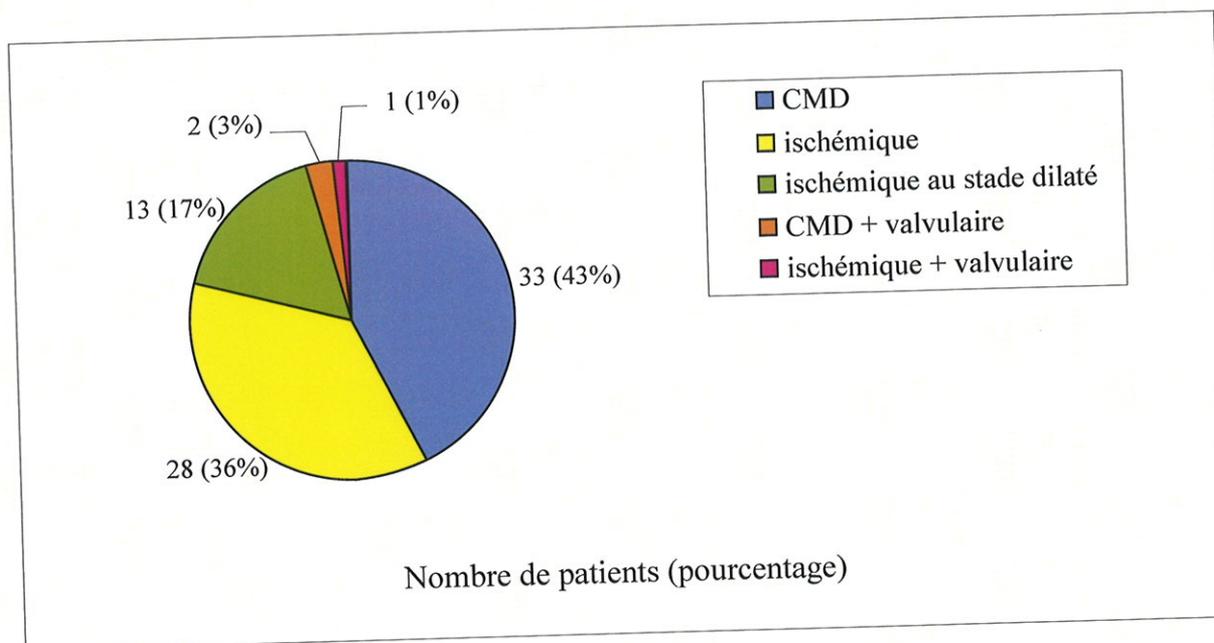
L'âge moyen des patients au moment de l'implantation est de 68,7 ans [42 – 81 ans], avec une médiane de 70 ans.

Il existe une nette prédominance masculine. Le sex-ratio est de 4,5 (63 hommes et 14 femmes).

5 - Etiologies de l'insuffisance cardiaque

L'IC a pour étiologie une cardiopathie ischémique pour 41 patients (53 %), dont 13 à un stade dilaté, et une CMD primitive pour 33 patients (43%).

Pour les 3 autres patients, les étiologies sont mixtes. Deux patients présentent une cardiopathie valvulaire et dilatée et 1 patient une cardiopathie ischémique et valvulaire (Figure 7).



CMD : cardiomyopathie dilatée

Figure 7 : Etiologies de l'insuffisance cardiaque

6 - Antécédents et terrain cardio-vasculaires

Trente neuf patients (51%) ont présenté un ou plusieurs infarctus du myocarde.

Vingt-trois patients ont bénéficié d'une revascularisation myocardique, par pontage aorto-coronarien (16 patients) ou pose de stent (7 patients).

Vingt patients (26%) souffrent d'une insuffisance mitrale isolée, 4 patients (5%) d'une insuffisance mixte, aortique et mitrale. Enfin, 1 patient (1%) présente une insuffisance valvulaire mitrale, aortique et tricuspideenne. L'insuffisance mitrale est très souvent la conséquence d'une IC. Une annuloplastie ou un remplacement valvulaire a été réalisé chez 4 patients (5%).

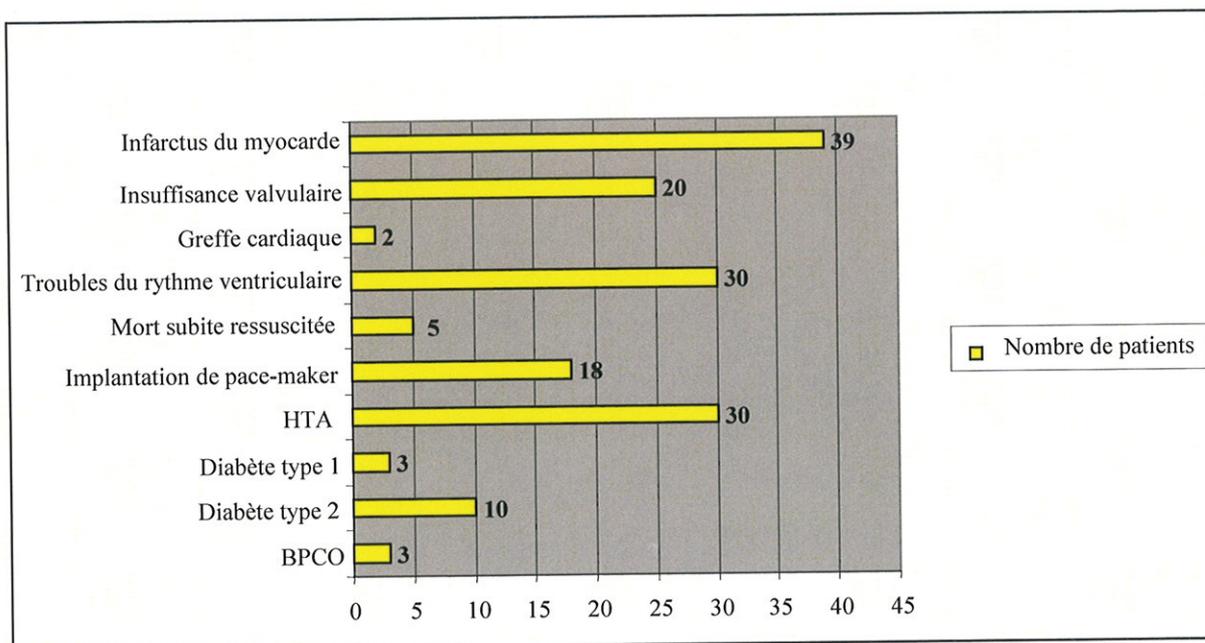
Une greffe cardiaque a été pratiquée chez 2 patients (3%).

Avant l'implantation, 30 patients (39%) présentaient des troubles du rythme ventriculaire documentés à type de FV, de TV ou d'extrasystoles ventriculaires. Cinq patients (6%) ont présenté un épisode de mort subite ressuscitée.

Dix-huit patients (23%) avaient un PM avant l'implantation du DAI.

Trente patients (39%) souffrent d'une HTA, 10 (13%) d'un diabète type II, 3 (4%) d'un diabète type I et 3 (4%) d'une BPCO.

Toutes ces données sont reportées dans la figure 8.



BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, HTA : hypertension artérielle

Figure 8 : Antécédents et terrain cardio-vasculaires

Enfin, 9 patients (12%) ont bénéficié d'une procédure d'ablation du nœud atrio-ventriculaire, avec 1 cas d'échec. Pour la moitié des patients, cette intervention a eu lieu après implantation du DAI.

7 - Statut et caractéristiques cardiaques des patients avant implantation du DAI

a - Stade NYHA

Le stade NYHA avant implantation est renseigné pour 42 (55%) patients.

La majorité des patients (60%) sont classés en stade III. Six patients (14%) sont estimés au stade II, 7 (17%) en stade II à III et 4 (9%) en stade III à IV.

Parmi les patients dont le statut NYHA est renseigné, aucun n'est estimé en classe I ou IV (Figure 9).

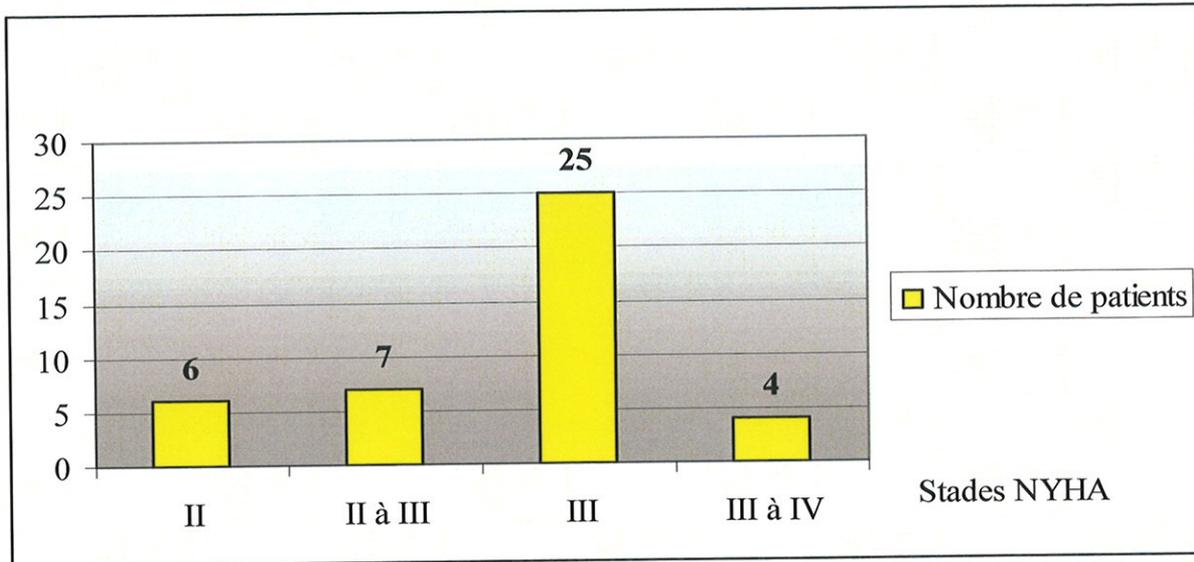
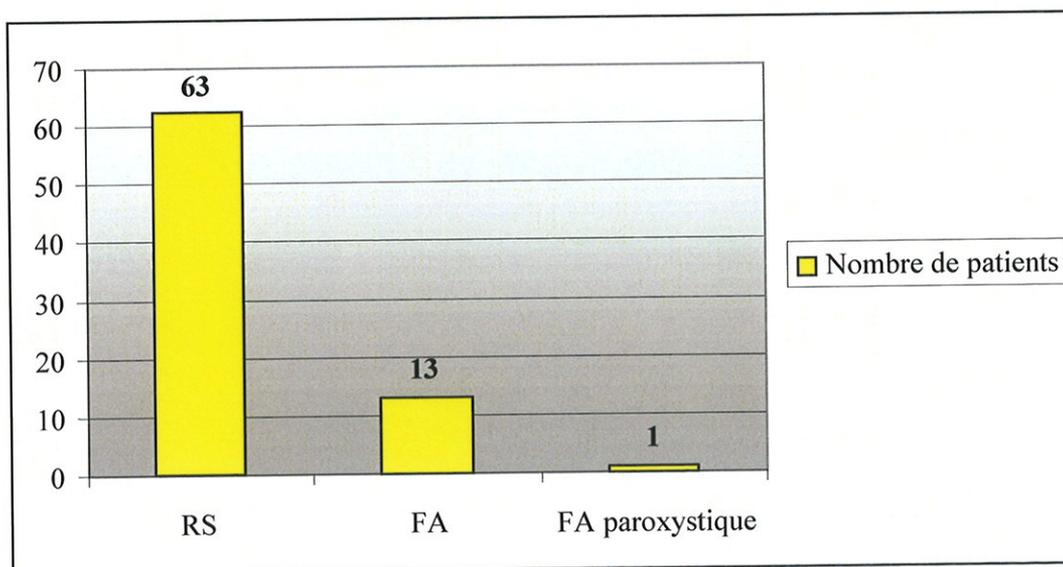


Figure 9 : Répartition des patients en fonction du stade NYHA

b - Rythme cardiaque

Il est sinusal pour la grande majorité des patients (82%). Treize patients (17%) présentent une FA permanente et un seul (1%), une FA paroxystique (Figure 10).



RS : rythme sinusal, FA : fibrillation auriculaire

Figure 10 : Rythme cardiaque des patients à l'implantation

c - Durée du QRS

La moyenne de largeur du QRS mesuré est de 157,4 ms (extrêmes : [86 – 257]). La majorité des patients (88%) présentent un QRS d'une durée ≥ 120 ms (Figure 11).

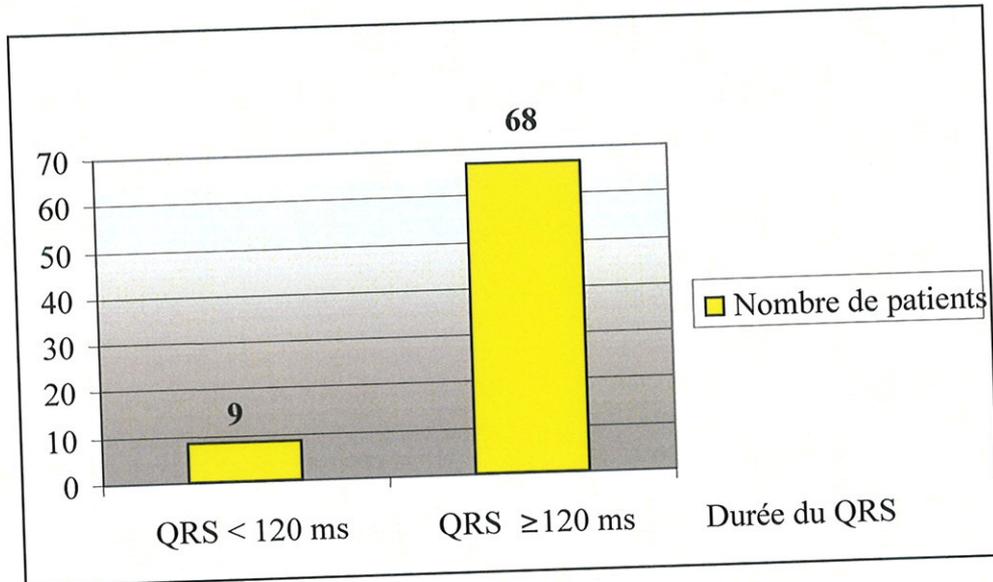


Figure 11 : Répartition des patients en fonction de la durée du QRS

Neuf patients ont été candidats à la RC associée à un DAI, alors qu'ils présentaient des QRS fins pour les raisons suivantes :

- deux patients étaient déjà porteurs de PM avec une indication à la pose d'un DAI avec une stimulation intermittente. En dehors des stimulations, la largeur des QRS est normale,

- une sonde épicaudique avait été implantée lors d'un pontage aorto-coronarien par le chirurgien chez une patiente en vue d'une stimulation triple chambre,

- un patient présentait une alternance bloc de branche gauche/bloc de branche droite. L'ECG a été effectué dans une fenêtre où les QRS étaient fins,

- un patient présentait à l'échocardiographie un asynchronisme auriculo-ventriculaire et intraventriculaire gauche malgré des QRS fins,

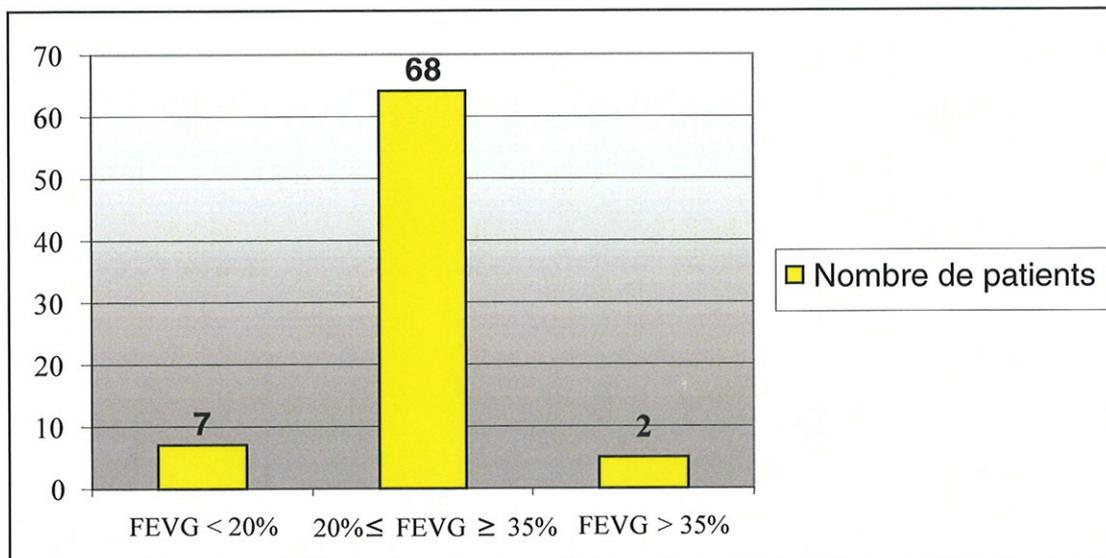
- trois patients avec une indication de stimulation cardiaque (dysfonction sinusale, troubles conductifs) chez qui l'absence de stimulation multisite aurait entraîné un asynchronisme entre les deux ventricules et donc une aggravation de l'IC,

- un patient se trouvait, avant l'implantation, en FA rapide réfractaire au traitement. Une ablation du nœud auriculo-ventriculaire par radiofréquence lui a été proposée après l'implantation.

d - Fraction d'éjection ventriculaire gauche

La moyenne est de 26,6% et les extrêmes [10 – 42%].

Soixante-huit patients (88 %) présentent une FEVG comprise entre 20 et 35%. Sept patients (9%) ont une FEVG très altérée, inférieure à 20%. Enfin, il a été mesuré chez 2 patients (3%) une FEVG supérieure à 35% (Figure 12).



FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

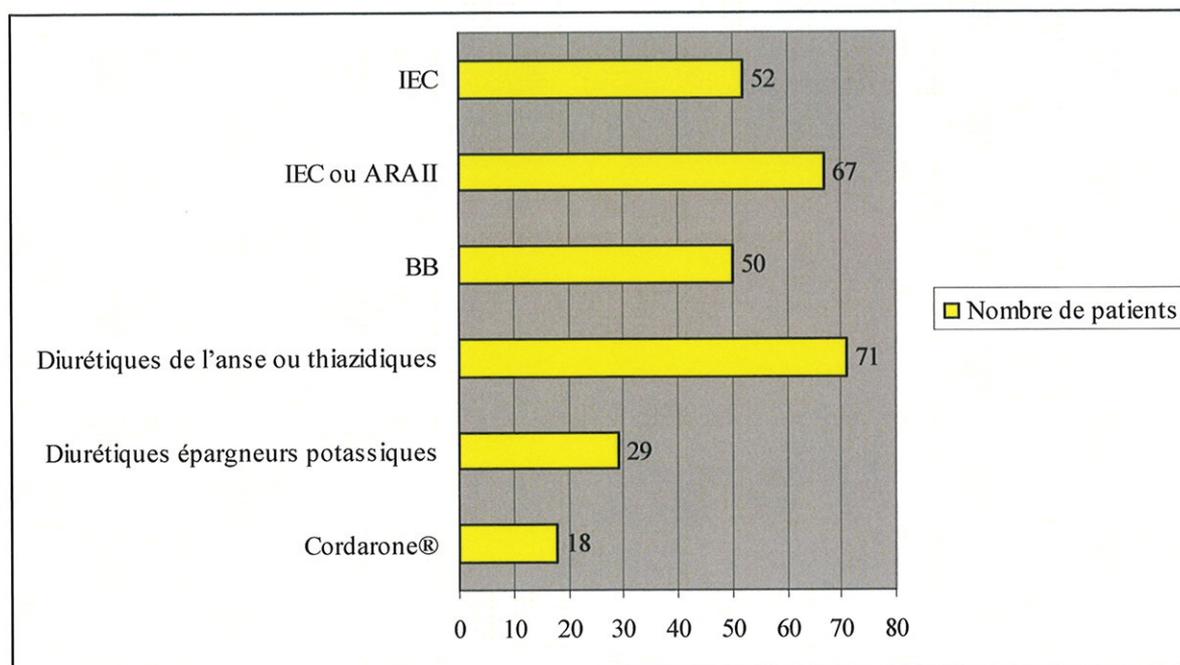
Figure 12 : Fractions d'éjection ventriculaire gauche des patients à l'implantation

Il a été décidé d'implanter un DAI multisite chez 2 patients malgré une FEVG > 35%. Un patient avait un PM en fin de vie, un asynchronisme interventriculaire et intraventriculaire gauche et une FEVG mesurée à 41%. L'autre avait été implanté avec un PM en 2003 et présentait des QRS très larges et une FEVG à 42%.

Les valeurs de la FEVG sont essentiellement mesurées par échocardiographie. Cependant, nous disposons aussi de mesures par angiographie et scintigraphie.

e - Traitement optimal

Avant l'implantation, les patients suivent un traitement optimal. En effet, les diurétiques de l'anse ou thiazidiques (92%), les IEC ou les ARAII (87%) et les β -bloquants (65%) sont essentiellement prescrits. Les diurétiques épargneurs potassiques se retrouvent dans environ 1/3 des prescriptions (Figure 13).



ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, BB : β -bloquant, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Figure 13 : Classes thérapeutiques prescrites avant implantation

Dans les antécédents, 30 patients présentent des troubles du rythme ventriculaire. Dix-huit patients (23%) sont sous Cordarone® et 13 ont présenté un effet indésirable. Dans 9 cas sur 13, l'effet indésirable imputé à l'amiodarone est une dysthyroïdie. D'autres effets indésirables, moins fréquents, sont regroupés dans le tableau VII. A noter qu'un traitement par Cordarone® peut être poursuivi lorsque le patient présente une hypothyroïdie (avec un traitement substitutif), ce qui n'est pas le cas pour une hyperthyroïdie.

Type d'effets indésirables	Nombre de patients
Dysthyroïdie	9
Cardioversion médicamenteuse mal tolérée	1
Trouble du sommeil	1
Photosensibilisation	1
Pneumopathie	1

Tableau VII : Effets indésirables imputés à la Cordarone®

8 - Evolution du statut et des caractéristiques cardiaques des patients après implantation du DAI

a - Stade NYHA

Les stades NYHA relevés après l'implantation du DAI ne sont retrouvés dans les dossiers que pour 34 patients. Environ 2/3 des patients (65%) sont estimés stade II. Huit patients (23%) sont en stade III. Les 4 autres patients se répartissent dans les stades I, I à II et II à III.

Les valeurs du stade NYHA post-implantation sont meilleures et cela, de façon significative ($p < 10^{-5}$) (Figure 14).

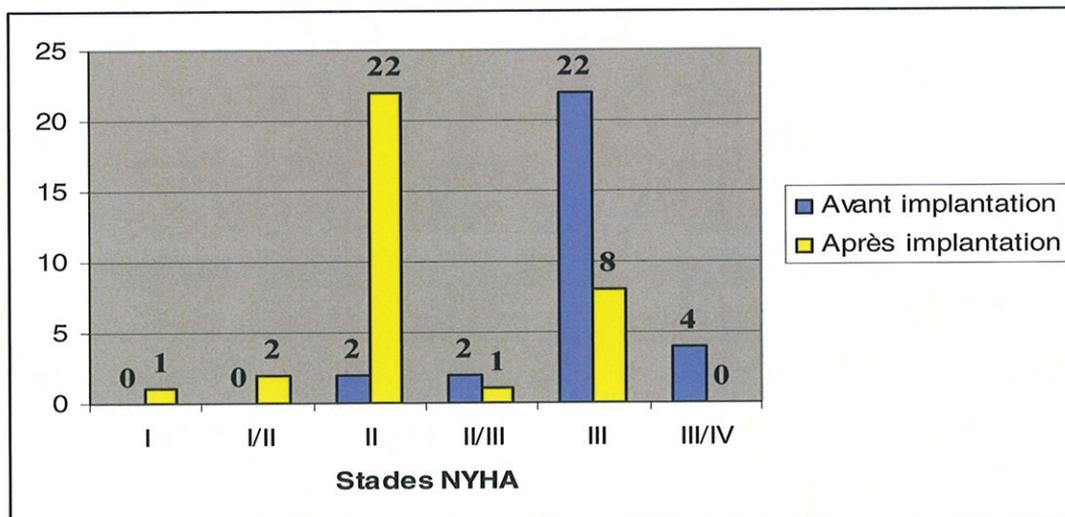


Figure 14 : Comparaison des stades NYHA avant et après implantation

b - Durée du QRS

La durée moyenne des QRS post-implantation a été calculée sur un effectif de 76 patients. Elle est de 152,1 ms (extrêmes [98 – 230 ms]). Soixante-sept patients présentent toujours un QRS large ≥ 120 ms.

Après l'implantation, il n'y a pas de diminution significative de la largeur des QRS pour l'ensemble des patients.

Pour les 49 patients présentant des QRS larges ≥ 150 ms avant implantation, il existe une amélioration significative ($p < 0,01$) de la durée des QRS après l'implantation avec des durées moyennes des QRS pré- et post-implantation qui sont respectivement de 177,6 et 156,3 ms (Figure 15).

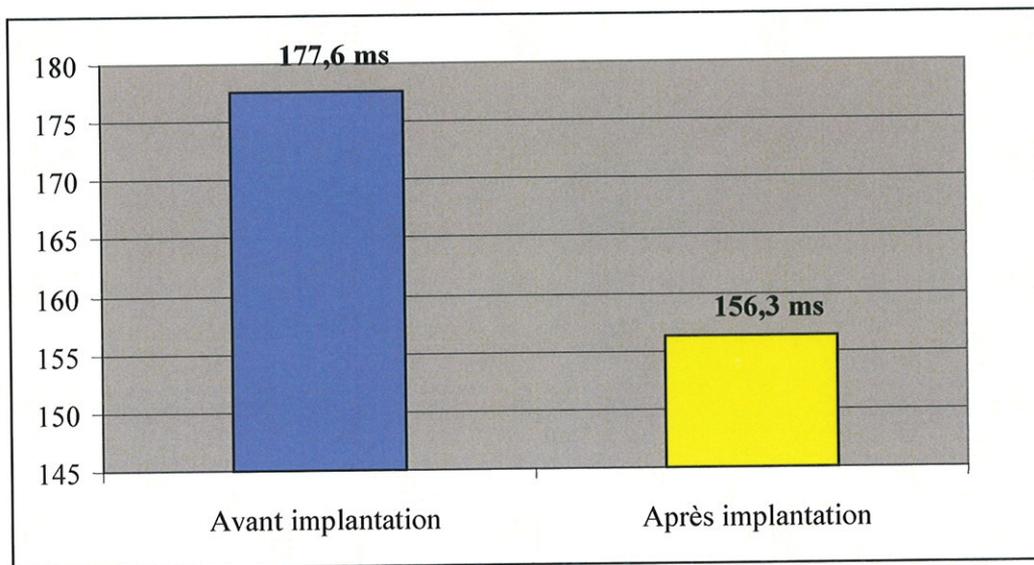


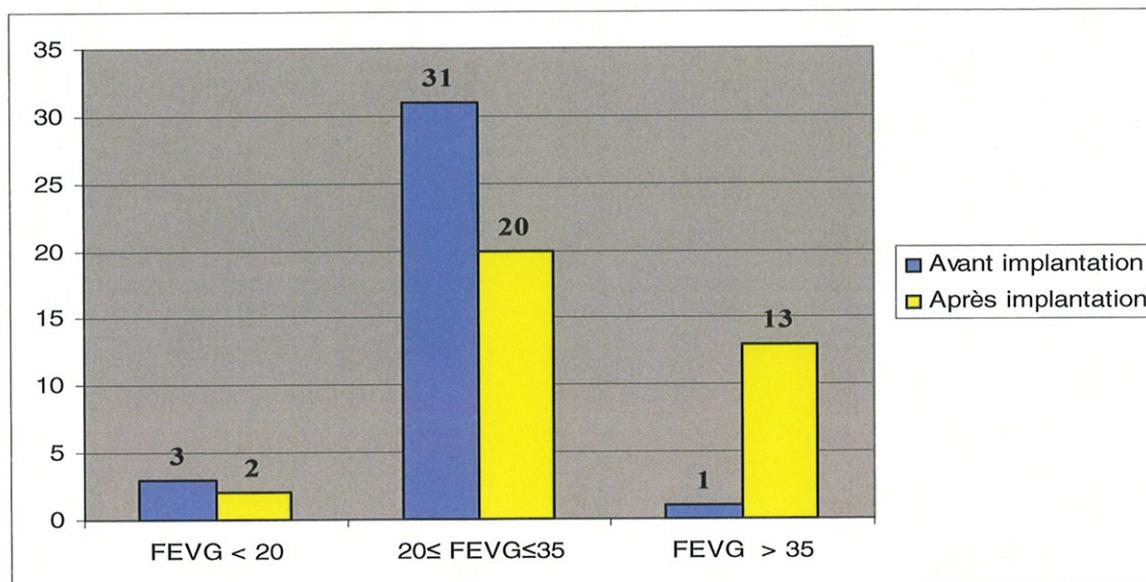
Figure 15 : Evolution de la durée moyenne des QRS chez les patients présentant, avant implantation, une durée du QRS ≥ 150 ms

c - Fraction d'éjection ventriculaire gauche

Au cours du suivi post-implantation du DAI, une (ou plusieurs) valeur de la FEVG est renseignée pour 35 patients. Les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ont un suivi échographique de contrôle de la FEVG en général une fois par an. Or la grande majorité des patients (32 sur 42) pour lesquels il n'a pas été possible de retrouver une valeur de la FEVG, ont été implantés il y a moins d'un an.

La FEVG moyenne est de 34% (extrêmes [12-57%]). Vingt patients (57%) présentent une FEVG comprise entre 20 et 35% et 13 patients (37%) une FEVG $> 35\%$. Enfin, 2 patients (6%) ont encore une fonction ventriculaire très altérée.

Il existe une nette amélioration de la FEVG des patients après l'implantation d'un DAI multisite et cela, de façon significative ($p < 0,001$) (Figure 16).



FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

Figure 16 : Comparaison des valeurs de la FEVG avant et après implantation

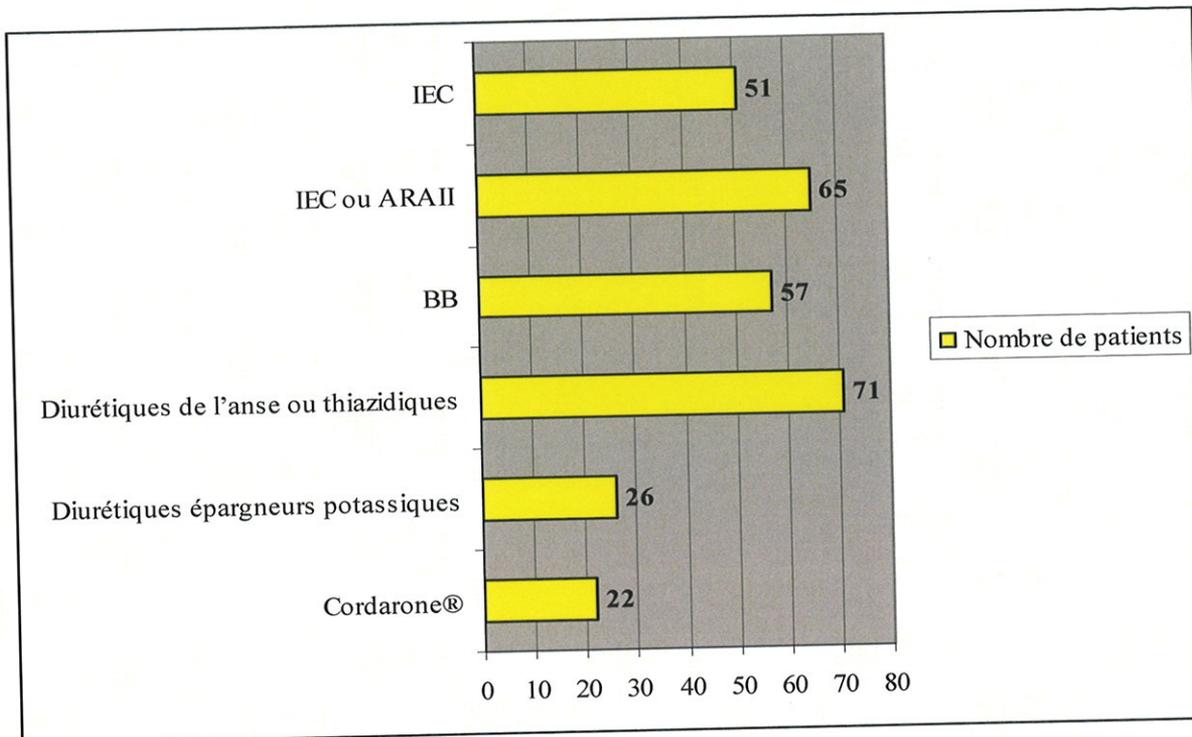
d - Chocs de défibrillation

Au cours de l'étude, 14 patients ont reçu 21 thérapies appropriées : 14 pour une TV et 7 pour une FV. En revanche, 2 patients ont reçu 10 chocs inappropriés :

- un patient a reçu 7 chocs résultant d'un problème de détection du DAI qui a nécessité le changement de boîtier,
- 3 chocs déclenchés après détection d'une FA rapide. Le patient ne prenait ni son β -bloquant, ni son amiodarone.

e - Traitement optimal

Comme avant l'implantation, les diurétiques de l'anse ou thiazidiques (92%), les IEC ou les ARAII (84%) sont majoritairement prescrits. Il en est de même avec les β -bloquants (74%) dont le nombre de patients passe de 50 à 57. La prescription de diurétiques épargneurs potassiques se retrouve pour environ 1/3 des patients (Figure 17).



ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, BB : β -bloquant, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Figure 17 : Classes thérapeutiques prescrites après implantation

f - Stimulation ventriculaire

La valeur moyenne de stimulation ventriculaire réalisée par le DAI s'élève à 95,7%. Une valeur supérieure à 90% s'avère très satisfaisante.

9 - OptiVol

a - Statut de l'alarme OptiVol

Sur les 77 patients inclus dans notre étude, le statut de l'alarme est connu pour 71 d'entre eux, se répartissant en 36 patients (51%) en « observation seule » et 35 (49%) en « marche, élevée ou basse ».

Nous ne sommes pas en mesure de connaître le statut de l'alarme pour tous les patients. Cette donnée est accessible sur le rapport édité lors de l'interrogation du DAI par le programmeur mais n'est pas imprimée par défaut et est conditionnée à la volonté de l'opérateur.

b - Nombre d'événements et alertes

L'événement est défini comme tout franchissement du seuil OptiVol sans tenir compte du statut de l'alarme, « observation seule » ou « marche ». Un événement survenant chez un patient dont le statut de l'alarme est sur « marche » sera considéré comme une alerte.

Du 1^{er} janvier 2006 au 30 juin 2008, 75 événements ont été recensés chez 71 patients. Ils se répartissent en 53 (71%) chez 36 patients en « marche » et 22 (29%) chez 35 patients en « observation seule ».

Ces premiers résultats permettent de déterminer en fonction du suivi moyen, le nombre d'événements par an et par patient : 1,52 pour les patients « marche » vs 1,09 pour les patients en « observation seule » (Tableau VIII).

Statut de l'alarme	Nombre de patients	Suivi moyen (mois)	Nombre d'événements	Nombre d'événements par patient	Nombre d'événements par an et par patient
Tout statut	71	9,43	75	1,06	1,35
Observation seule	36	7,02	22	0,61	1,04
Marche	35	11,9	53	1,51	1,52

Tableau VIII : Répartition des événements OptiVol

Après l'implantation, l'appareil est laissé en « observation seule » selon les recommandations du constructeur pendant 34 jours en étalonnage jusqu'à la première visite de contrôle du DAI. Par la suite, le médecin rythmologue décide de laisser le statut « observation seule » ou de basculer en statut « marche ».

Pour 15 patients en « observation seule », le suivi est réalisé pendant la période d'étalonnage de l'appareil. Le suivi étant trop court pour ces patients, nous les avons exclus, dans un deuxième temps, du calcul du nombre d'événements par patient et par an (Tableau IX).

Statut de l'alarme	Nombre de patients	Suivi moyen (mois)	Nombre d'événements	Nombre d'événements par patient	Nombre d'événements par an et par patient
Observation seule	21	11,8	22	1,05	1,07
Marche	35	11,9	53	1,51	1,52

Tableau IX : Répartition affinée des événements OptiVol

La comparaison statistique du nombre d'événements par an et par patient des patients « marche » vs « observation seule » ne met pas en évidence de différence significative.

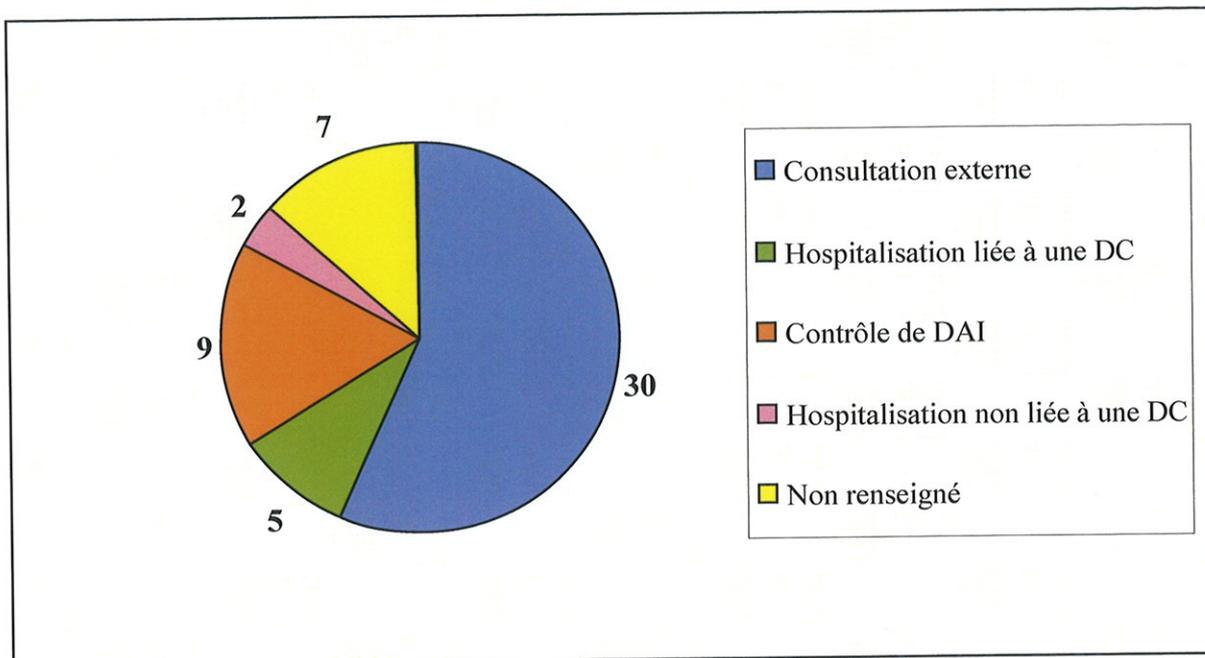
c - Gestion des alertes OptiVol chez les patients en statut « marche »

Cinquante-trois alertes sont survenues chez les patients avec un algorithme en position « marche ». En effet, 30 alertes (57%) ont conduit les patients à consulter rapidement un cardiologue ou un rythmologue de l'hôpital. Cinq autres alertes (9%) ont été suivies d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.

Neuf dépassements de seuil (17%) ont été diagnostiqués en consultation de contrôle de DAI. Les alertes ayant précédé de quelques jours la consultation, les patients n'ont pas consulté avant un autre médecin.

Deux alertes (4%) ont été relevées au décours d'une hospitalisation dont le motif n'était pas une décompensation cardiaque (hospitalisations pour amputation et hypotension artérielle).

Enfin, sept alertes (13%) sont passées inaperçues par le patient. Il n'y a eu aucune prise en charge en consultation externe ou en hospitalisation. L'âge des patients et le faible niveau sonore de l'alarme expliquent que celle-ci passe parfois inaperçue (Figure 18).



DC : décompensation cardiaque, DAI : défibrillateur automatique implantable

Figure 18 : Gestion des alertes OptiVol

Les 5 hospitalisations pour décompensation cardiaque ayant succédé à une alerte concernent 3 patients (Tableau X). La durée moyenne d'hospitalisation est de 6,4 jours. Le délai qui s'écoule entre le déclenchement de l'alerte et l'hospitalisation est de 5,6 jours. Enfin, le délai moyen entre l'implantation du DAI et le déclenchement de l'alerte est de 7,1 mois (extrêmes [2,8 ; 12,6]). Le taux d'hospitalisation est de 0,15 par patient-année.

Patient	Motif d'hospitalisation	Durée d'hospitalisation (en jours)	Délai alerte – hospitalisation (en jours)	Délai implantation – alerte (en mois)
n°1	OAP massif	7	6	12
n°2	Décompensation cardiaque	4	10	3,7
	OAP	5	2	4,5
	Décompensation cardiaque	13	0	12,6
n°3	Décompensation cardiaque	3	10	2,8
		Moyenne = 6,4	Moyenne = 5,6	Moyenne = 7,1

OAP : Œdème aigu du poumon

Tableau X : Description des hospitalisations liées à une décompensation cardiaque

d - Gestion des événements chez les patients en statut « observation seule »

Vingt-deux événements sont survenus pour 21 patients.

Une hospitalisation pour décompensation cardiaque s'est produite 20 jours après le franchissement du seuil OptiVol.

Un événement a donné lieu à une consultation externe.

Cinq événements ont été découverts lors d'une visite de contrôle de DAI.

Enfin, pour 15 événements, nous n'avons pas connaissance des suites données.

e - Faux positifs

Les faux positifs ne concernent que les alertes survenues chez les patients en statut «marche».

Sur les 53 alertes recensées, 11 événements peuvent être considérés comme faux positifs. Ainsi, le taux de faux positif est de 0,32 par patient-année.

Pour 6 événements (3 patients), il n'y avait pas de signes d'IC et les taux de BNP étaient normaux. Pour 2 patients, le seuil OptiVol a été réévalué de 60 (valeur par défaut) à 80 ou 100 Ω .jour. Pour ce dernier, cela s'est avéré inefficace et l'alarme a été désactivée.

Pour les 5 autres événements (5 patients), les motifs de la positivité à tort retrouvés sont :

- un boîtier enfoui récemment avec défaut de cicatrisation (à 2 reprises),
- une infection bronchitique (à 2 reprises),
- une très probable interférence avec le dispositif HEARTMATE® II implanté chez un patient déjà porteur d'un DAI triple chambre.

A noter qu'un patient dit avoir entendu retentir l'alarme alors que le seuil OptiVol n'a pas été franchi.

f - Faux négatif

Trois faux négatifs ont été recensés chez une même patiente dont l'alarme était en « observation seule ». Elle a présenté trois épisodes de décompensation cardiaque ayant nécessité une hospitalisation à chaque reprise, sans avoir été détectés par l'algorithme.

g - Taux de BNP

Sur les 53 alertes déclenchées, nous disposons des taux de BNP ou de NT-pro-BNP à 15 reprises (28%).

Les taux sont normaux à 6 reprises et permettent de confirmer, en accord avec la clinique, 6 faux positifs.

Les 9 autres taux de BNP ou de NT-pro-BNP sont au-delà des normes : entre 145 et 1053 pg/mL pour 5 taux de BNP (moyenne : 499 pg/mL) et entre 148 et 7730 pg/mL pour 4 taux de NT-pro-BNP (moyenne : 3640 pg/mL). Pour ces 9 cas, les taux sont corrélés à la clinique et correspondent à une décompensation cardiaque.

IV - Discussion

A - Les bénéfices de la resynchronisation cardiaque

Notre étude confirme ce qui est décrit dans la littérature sur la RC [1, 8, 15, 72]. Nos patients insuffisants cardiaques ont, au cours du suivi, présenté une amélioration clinique et symptomatique. En effet, des critères tels que le stade NYHA, la FEVG et la durée des QRS se sont significativement améliorés.

Malgré les recommandations actuelles en matière de RC fixant la valeur des QRS à 120 ms comme limite inférieure, en pratique, ce sont des patients avec des QRS ≥ 150 ms qui sont préférentiellement implantés. Ces patients voient leurs QRS s'affiner de façon significative après implantation et sont « répondeurs » à une stimulation biventriculaire.

B - Détecter la décompensation cardiaque

Les épisodes de décompensation cardiaque sont associés à une morbidité, une mortalité et des coûts très élevés. Ces conséquences pourraient être amenuisées en anticipant ces épisodes. C'est l'une des problématiques de la décompensation cardiaque car les symptômes ne sont pas toujours reconnus cliniquement par le praticien [75]. De même, une éducation thérapeutique performante ne permet pas toujours aux patients de détecter les signes de décompensation cardiaque, tels que la prise de poids, la diminution de la tolérance à l'effort et la constitution d'œdème des membres inférieurs. L'œdème pulmonaire peut être asymptomatique et précéder l'hospitalisation [70].

C - Intérêt du monitoring de l'impédance intrathoracique

Pour anticiper ces épisodes de décompensation, une des solutions consiste à détecter un état de décompensation infra-clinique en monitorant l'IIT. La relation entre l'IIT et l'accumulation de fluides dans les poumons, signes de décompensation cardiaque, est prouvée et validée cliniquement par des essais sur l'animal et sur l'Homme [53].

L'étude MIDHeFT [76], menée par Yu *et al.*, a montré que la détection automatique de la diminution de l'IIT pouvait être un outil fiable et précoce de décompensation, en

moyenne 15 jours avant un épisode de décompensation, et d'éviter ainsi une hospitalisation en intervenant plus tôt, en majorant le traitement diurétique et en corrigeant les écarts de régime.

D - Algorithme OptiVol

C'est dans cette optique que la firme Medtronic a développé le concept de monitoring de l'IIT dans les PM et les DAI. Celui-ci, ainsi que l'analyse des données, s'effectuent par l'algorithme OptiVol.

Les résultats de l'étude MIDHeFT [76] ont été confirmés grâce à une étude cas/témoin réalisée par Maines *et al.* [53]. Celle-ci a comparé le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque entre les cas (porteurs d'OptiVol statut « marche » associé à un INSYNC SENTRY 7298[®]) et les témoins (porteurs d'un DAI triple chambre non équipé de l'OptiVol). Le taux d'hospitalisation est diminué chez les patients porteurs de l'algorithme et a des conséquences intéressantes sur la qualité de vie des patients, sur leur espérance de vie et un impact économique important.

E - Limites d'OptiVol

1 - Faux positifs

Dans notre étude, le taux de faux positifs est de 0,32 événement par patient-année. Notre taux de faux positifs est plus faible que ceux de la littérature. Il est cependant difficile de le comparer aux taux retrouvés dans la littérature. En effet, la définition du faux positif diffère selon les études.

La définition que nous avons souhaité retenir pour notre étude est la suivante : toute alerte engendrée par le franchissement du seuil OptiVol (fixé à 60 Ω .jour), alors qu'il n'y a pas de signe clinique d'IC. Pour confirmer un éventuel faux positif, il faut que le taux de BNP ou de NT-pro-BNP soit normal et/ou qu'une cause possible soit mise en évidence : un hématome de loge, une infection pulmonaire ou un épanchement liquidien.

Dans les premiers résultats qui ont permis de définir le seuil OptiVol à 60 Ω .jour, Small décrit un taux de faux positif de 0,5 événement patient-année [69] et le définit par un franchissement du seuil OptiVol sans signes ni symptômes de décompensation.

Dans l'étude MIDHeFT [76], un faux positif correspond à un franchissement du seuil Optivol non suivi d'hospitalisation. En effet, certains patients présentaient un seuil franchi pour diverses raisons y compris pour non observance des règles hygiéno-diététiques. Les patients n'étaient pas hospitalisés car le médecin intervenait en majorant le traitement diurétique. Le taux de 1,5 faux positif par patient-année est calculé pour un seuil 60 Ω .jour.

2 - Intérêt du dosage des peptides natriurétiques

L'étude menée par Lüthje *et al.* [52] sur 115 patients a montré qu'il existait une corrélation entre le taux de NT-pro-BNP et l'impédance intra-thoracique d'une part et le taux de NT-pro-BNP et les alertes OptiVol d'autre part. Le dosage de NT-pro-BNP est désormais réalisé en routine dans un centre hospitalier et dans les laboratoires d'analyses biologiques et médicales. Devant une alerte OptiVol, il semble donc intéressant en cas d'incertitude ou en cas d'absence de symptômes manifestes d'IC, de réaliser un dosage plasmatique de peptides natriurétiques. Si le taux est normal, il est fort possible que le clinicien se trouve face à un faux positif.

Dans notre étude, 1/3 des patients avaient eu un dosage de leurs BNP ou NT-pro-BNP au moment de l'alerte.

3 - Niveau sonore

Dans notre étude, 7 alertes sont passées inaperçues par le patient.

Lors de la consultation, il est toujours effectué un test de sonnerie au niveau élevé lors de l'éducation du patient et de sa famille. De même, des explications concernant le fonctionnement d'OptiVol et la conduite à tenir lorsque l'alarme se déclenche sont dispensées.

En cas de trouble de l'audition, si le patient a un conjoint, des explications lui sont données, sinon l'algorithme est mis en statut « observation seule ». Le niveau sonore de l'alarme et l'âge des patients peut expliquer cela.

Il s'agit là de l'une des limites de cet algorithme qui est en général destiné à une population d'un certain âge. Dans notre étude, l'âge moyen des patients est de 68,7 ans, avec un maximum de 81 ans.

F - Utilisation optimale de l'OptiVol

1 - Un outil intéressant et utile

Même si, comme l'indiquent de nombreux auteurs [52, 53, 75, 76, 73], l'algorithme OptiVol est un outil intéressant, il doit être utilisé, comme toute aide électronique, avec précaution.

En effet, un diagnostic de décompensation cardiaque ne doit pas être posé à la seule lecture de cet indicateur. Il doit au contraire être considéré comme un outil interpellant le patient et le clinicien de la possible survenue, dans un délai restreint, d'une décompensation cardiaque. Il ne dispense en aucun cas la réalisation de l'auscultation et d'autres examens (échographiques, biologiques) pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

Dans notre étude, l'alarme de 36 patients sur 71 (51%) était en mode « observation seule ». L'enclenchement de l'alarme peut être discuté :

- chez les patients sourds ou malentendants qui vivent seuls. Toutefois, s'ils sont entourés, une personne peut signaler l'alarme,
- chez les patients fragiles psychologiquement qui pourraient être bridés ou obsédés par le déclenchement de l'alarme.

Hormis ces rares cas, il paraît judicieux de basculer l'OptiVol en mode « marche ». L'IIT est un outil important dans la prise en charge globale du patient insuffisant cardiaque. Chez les patients non implantés, elle peut être mesurée en externe et permettre en association avec l'examen clinique, l'échographie cardiaque et le taux de BNP, un suivi optimal du patient.

D'autres firmes développent à l'heure actuelle des systèmes similaires pour équiper leurs PM et DAI.

2 - Maintien ou modification du seuil OptiVol à 60 Ω .jour?

Ypenburg [75] s'est focalisé en partie sur les alertes et la présence ou l'absence de symptômes de décompensation relevés lors de la consultation de patients pour lesquels ce niveau de seuil avait été programmé. Les auteurs précisent qu'un nombre important d'alertes surviennent en absence de symptômes d'IC et proposent d'augmenter ce seuil à 120 Ω .jour pour obtenir une meilleure spécificité.

Dans notre étude, nous obtenons un taux de faux positifs de 0,32 événement par patient-année, inférieur au taux retrouvé par Small [69] ou par Yu [76], avec un seuil de 60 Ω .jour. Cette proposition émise par Ypenburg [75] est discutable. En effet, l'intérêt d'OptiVol est d'anticiper l'apparition de signes cliniques de décompensation. Il semble donc normal de ne pas toujours les détecter à l'auscultation.

3 - Réduction des hospitalisations

Après implantation et sur un suivi moyen d'un an, le taux d'hospitalisation tout patient confondu que nous obtenons de 0,16 par patient-année est comparable à celui de 0,17 obtenu dans l'étude de Maines *et al.* [53]. Dans cette étude cas/témoin, le taux d'hospitalisation du groupe porteurs d'OptiVol en statut « marche » est de 0,04 vs 0,14 dans notre étude alors que dans le groupe porteur d'un DAI triple chambre non équipé d'OptiVol, ce taux est de 0,26 vs 0,19 dans notre groupe de patients en « observation seule ». L'effectif global de cette étude (n=54) est plus réduit que celui de notre étude mais la population est comparable, avec un suivi des patients plus long que celui des patients à Limoges. En revanche, le suivi moyen observé pour chaque sous groupe est quasiment identique : 12 mois (Tableau XI).

Critère étudié		Etude au CHU de Limoges	Etude de Maines [53]
Type d'étude		rétrospective	cas/témoin
Nombre de patients		71 (avec un statut OptiVol connu)	54 (2 groupes de 27)
Âge moyen (ans)		68,7	70,1
Fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne (%)		27,5	25,3
Suivi total (mois)		30	24
Suivi moyen (mois)	tout patient	9,4	12
	patient avec Optivol en statut « marche »	11,9	12
	patient avec Optivol en statut « observation seule » ou sans Optivol	11,8	12
Taux d'hospitalisation (par patient-année)	tout patient	0,16	0,17
	patient avec Optivol en statut « marche »	0,14	0,04
	patient avec Optivol en statut « observation seule » ou sans Optivol	0,19	0,29

Tableau XI : Comparaison de notre étude à celle de l'étude de Maines *et al.* [53]

4 - Gestion des consultations

Trente alertes sur 53 ont donné lieu à une consultation au CHU. Il apparaît tout à fait compréhensible qu'il faille un temps d'adaptation au patient. Dès qu'il entend l'alarme, le réflexe est d'appeler l'hôpital et de prendre un rendez-vous proche pour une consultation. Il est actuellement toujours demandé au patient de prendre rendez-vous dans un premier temps avec son médecin généraliste pour majoration de son traitement diurétique.

A moyen terme, le but est de transférer une partie de ces consultations vers le médecin généraliste. Cela sous-entend que ce dernier est correctement informé de la présence et de l'utilité de cet algorithme.

5 - Renforcer l'éducation du patient

Certaines consultations et hospitalisations surviennent quelques semaines ou peu de mois après l'implantation. Cela peut s'expliquer en partie par les conséquences de la RC. En effet, les patients chez lesquels il est décidé d'implanter un DAI triple chambre sont des patients avec un stade NYHA élevé et une FEVG altérée.

Comme les résultats de notre étude l'ont confirmé, la FEVG augmente et le stade NYHA diminue, signant une amélioration de la qualité de vie du patient. Certains patients retrouvent « goût à la vie », relâchent leur attention et l'observance de leur régime sans sel et consomment des aliments qui leur étaient proscrits (fruits de mer, charcuteries etc...), aboutissant à une surcharge hydrosodée. Pour ces patients, il apparaît indispensable d'insister sur l'importance des règles hygiéno-diététiques, même en cas d'amélioration clinique.

Lorsqu'ils sont hospitalisés pour IC, les patients ont la possibilité d'intégrer des réseaux de santé comme ICARLIM (Insuffisant CARDiaque LIMousin) pour une meilleure prise en charge de leur pathologie. Grâce à ces réseaux composés de plusieurs professionnels de santé tels que des infirmières, des diététiciennes, les patients insuffisants cardiaques apprennent à mieux observer les règles hygiéno-diététiques, à repérer les premiers signes d'IC et même à adapter, pour certains, leur traitement diurétique.

De même, chez certains patients, l'OptiVol est peut-être considéré comme un garde-fou. Tant que l'appareil ne sonne pas, le patient estime qu'il peut se permettre quelques écarts. En revanche, si l'OptiVol est en « observation seule », les patients font peut-être plus attention, consultent moins et sont moins hospitalisés pour des décompensations cardiaques.

G - Limites de l'étude

Comme toute étude rétrospective, la grande difficulté est de recueillir les données dans un but d'exhaustivité. Les patients étaient certes implantés dans un seul et même centre, le CHU de Limoges, mais le suivi se faisait à plusieurs endroits, publiques, privés, y compris parfois, pour un même patient. La première difficulté a donc été de rassembler les données.

Notre étude porte sur un échantillon de 77 patients. Cependant, malgré un effectif relativement restreint, il n'a pas toujours été possible de renseigner certains critères. Cela peut s'expliquer par :

- un suivi trop court des patients. La moyenne de 10,7 mois de suivi semble, à première vue, intéressante. Mais il faut mentionner que le suivi était inférieur à 4 mois pour 1/3 des patients. Par conséquent, le recul n'est pas assez important pour juger de l'efficacité en terme d'amélioration de certains paramètres tels que la FEVG par exemple,

- une absence dans le dossier de certaines mentions comme l'évaluation du stade NYHA (il est noté une amélioration ou une aggravation de la dyspnée sans la quantifier en stade NYHA).

Pour analyser l'utilisation d'OptiVol, nous n'étions pas en mesure de connaître le statut de l'alarme pour tous les patients. Cette donnée est accessible sur le rapport édité lors de l'interrogation du DAI par le programmeur, mais n'est pas imprimée par défaut et est conditionnée à la volonté de l'opérateur. Il serait intéressant de la faire imprimer par défaut, au même titre que l'état du dispositif ou le résumé des paramètres du dispositif.

Enfin, en ce qui concerne les calculs statistiques réalisés, certains tests comparant la durée des QRS, le stade NYHA ou la FEVG en pré- et post-implantation ont montré une différence significative très forte. Cependant, il est nécessaire de mesurer ces conclusions car, sur des petits échantillons, le manque de puissance est un biais.

CONCLUSION

Notre étude a permis tout d'abord de confirmer les bénéfices attendus de la RC sur nos patients insuffisants cardiaques. Elle a en effet amélioré le stade NYHA, la FEVG et la durée des QRS.

De plus, le monitoring automatique de l'IIT apparaît comme un levier essentiel dans l'anticipation des décompensations cardiaques et leur prise en charge précoce.

A ce titre, l'utilisation de l'algorithme OptiVol revêt un intérêt dans le suivi des patients. Ce suivi devient optimal lorsqu'il peut s'appuyer sur des dosages de peptides natriurétiques.

A moyen et long termes, OptiVol devrait permettre de diminuer le nombre de consultations externes et les hospitalisations et améliorer par conséquent la qualité de vie des patients.

De plus, au vu de certains résultats, il semble nécessaire de renforcer l'éducation des patients quant au strict respect des règles hygiéno-diététiques afin d'éviter tout écart de régime.

Enfin, l'avenir proche sera certainement le théâtre de développement et de mise sur le marché d'algorithmes similaires dans le but d'atteindre deux objectifs : améliorer la qualité de vie des insuffisants cardiaques et réduire les coûts inhérents aux hospitalisations.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABRAHAM W., FISHER W., SMITH A. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronisation in chronic heart failure (MIRACLE trial). N Engl J Med 2002, 346, p.1845-1853
- [2] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Les défibrillateurs cardioverters implantables ventriculaires : actualisation. Paris, janvier 2001. Disponible sur le site : <http://www.has-sante.fr> (consulté le 30/08/2008)
- [3] ALIOT E., CHAUVIN M., DAUBERT J.-C., et al. Indications du défibrillateur automatique implantable ventriculaire. Mise à jour de la version française. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux 2006, 99, 2, p.141-154
- [4] ARTIGOU J.-Y., MONSUEZ J.-J. Cardiologie et maladies vasculaires. Paris : Elsevier Masson, 2007, 1639 p.
- [5] AURICCHIO A., STELLBRINK C., SACK S, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patient with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol, 2002, 39, p.2026-2033
- [6] BARDY G., LEE K., MARK D., et al. For the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med, 2005, 352, p.225-237
- [7] BOUYER J. Méthodes statistiques Médecine-Biologie. Paris : Editions INSERM, 2004, 351 p.
- [8] BRISTOW R, SAXON L., BOEHMER J., et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart-Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization

therapy with or without an implantable defibrillator in advanced heart failure. N Engl J Med, 2004, 350, p.2140-2150

[9] BROUSTET J.-P. L'insuffisance cardiaque. Paris: John Libbey Eurotext, 1998, 159 p.

[10] BUXTON A., LEE K., FISHER J., 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, p.1882-1890

[11] CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES. Liste des produits et prestations. Disponible sur le site : <http://www.codage.ext.cnamts.fr/> (consulté le 06/09/2008)

[12] CAZEAU S., LECLERCQ C., LAVERGNE T., et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J med, 2001, 344, p.873-880

[13] CHARNIOT J.-C. Cardiologie. Paris : Estem, 2002, 288 p.

[14] CHAUVIN M., FRANK R., LE HEUZEY J.-Y., et al. Recommandations concernant l'implantation et les surveillance des défibrillateurs automatiques implantables. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, 2004, 97, 9, p.915-919

[15] CLELAND J., DAUBERT J.-C., ERDMANN E., et al. Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronisation on Morbidity and Mortality in Heart Failure. N Engl J Med, 2005, 352, p.1539-1549

[16] COHEN A., BELMATOUG N. Coeur et médecine interne. Tome I. Paris : Estem, 2002, 1402 p.

[17] COHEN-SOLAL A., ALONSO C. Quand faut-il implanter un pacemaker multisite à un insuffisant cardiaque chronique? Cardiologie pratique, 2003, 642, p.5-7

- [18] COLLECTIF DALLOZ. Code de la sécurité sociale. 31^{ème} édition. Paris : Dalloz, 2007, 3180 p.
- [19] CONNOLY S., GENT M., ROBERTS R., et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 2000, 101, p.1297-1302
- [20] CONNOLY S., HALLSTROM A., CAPPATO R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmic vs implantable defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*, 2000, 21, p.2071-2078
- [21] CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES. Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. *Journal officiel* n° L 169 du 12/07/1993
- [22] CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES. Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs. *Journal officiel* n° L 189 du 20/07/1990
- [23] DARONDEL J.-L., SEBBAH J. Quand doit-on associer un défibrillateur implantable à la resynchronisation cardiaque ? *MT Cardio*, 2008, 4, 1, p.25-37
- [24] DAUBERT J.-C. Recommandations de l'ESC sur les indications cliniques de la resynchronisation cardiaque. *Consensus cardio pour le praticien*, 2007, 34, p.6-9
- [25] DE FORGES J.-M., TRUCHET D., PENEAU D., et al. Code de la santé publique. 22^{ème} édition. Paris : Dalloz, 2008, 2639 p.
- [26] DELAHAYE F., DE GEVIGNEY F. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque, *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 2001, 50, p.6-11
- [27] DELAMARE J. *Décision en Cardiologie*, 2^{ème} édition Paris: Vigot, 2002, 504 p.
- [28] DICTIONNAIRE VIDAL. 84^{ème} édition. Paris : Vidal, 2008, 2980 p.

- [29] DOLGIN M. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9^{ème} édition. New York: Little, Brown & Co, 1994, 334 p.
- [30] DONAL E. La resynchronisation améliore le pronostic. *Cardiologie pratique*, 2005, 726, p.4-5
- [31] DOROSZ P. Guide pratique des médicaments. 27^{ème} édition Paris : Maloine, 2007, 1893 p.
- [32] DOUNA F. Distinction entre insuffisance cardiaque et affection pulmonaire dans la population générale se plaignant de dyspnée par le pro-B peptide natriurétique plasmatique (NT-Pro-BNP), *MT Cardio*, 2008, 4, 1, p.47-50
- [33] DUFAITRE G. Facteurs de risque associés à la survenue d'infection après l'implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur automatique implantable. *MT Cardio*, 2008, 4, 1, p.51-53
- [34] ECOLLAN P. Historique de la défibrillation. Décembre 2006. Disponible sur le site <http://www.urgences-serveur.fr> (site consulté le 30/08/2008)
- [35] ELBAZ N. La resynchronisation cardiaque chez l'insuffisant cardiaque. *Cardinale*, 2005, 17, 4, p.18-24
- [36] EUROPHARMAT avec la collaboration de l'AFSSAPS. Guide de traçabilité des dispositifs médicaux. Toulouse, octobre 2007. Disponible sur le site : <http://www.europharmat.com> (consulté le 03/09/2008)
- [37] GIMENEZ F. Pharmacie clinique et thérapeutique. 2^{ème} édition Paris : Masson, 2002, 1204 p.
- [38] GRAS D. Traitement par resynchronisation dans l'insuffisance cardiaque réfractaire. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 2001, 94, II, p.39-44

[39] HAUTE AUTORITE DE SANTE. Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique (hors dispositifs légers). Saint-Denis la Plaine, janvier 2008. Disponible sur le site <http://www.has-sante.fr> (consulté le 02/09/2008)

[40] HIGGINS S., HUMMEL J., NIAZI I., et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42, p.1454-1459

[41] HOUGHTON A., GRAY D. Maîtriser l'ECG. De la théorie à la pratique. 2^{ème} édition, Paris : Masson, 2005, 274 p.

[42] JAN F. Cardiologie. Paris: Masson, 2005, 509 p.

[43] JONDEAU G. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 2006, 99, 2 (suppl), p. 13

[44] JOURDAIN P. BNP : est-ce utile ? *Cardiologie pratique*, 2003, 642, p.8

[45] KADISH A., DYER A., DAUBERT J.-P., et al. For the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2004, 350, p.2151-2158

[46] KUCK K.-H., CAPPATO R., SIBELS J. et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000, 102, p.748-754

[47] LAFITTE S. Diagnostic des asynchronismes en échocardiographie. *MT Cardio*, 2008, 4, 1, p.17-24

[48] LASKAR M., LE GUYADER A, MICHELET S. L'assistance circulatoire : de l'attente de récupération ou de transplantation à l'implantation définitive. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, 2005, 1, p.24-36

- [49] LECLERCQ C, WALKER S., LINDE C., et al. Comparative effects of permanent biventricular and right uni-ventricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2002, 23, p.1780-1787
- [50] LOGEART D. Asynchronisme ventriculaire : mieux sélectionner les patients. *MT Cardio*, 2008, 4, 1, p.3-5
- [51] LÜTHJE L., DRESCHER T., ZENKER D., et al. Detection of heart failure decompensation using intrathoracic impedance monitoring by a triple-chamber implantable defibrillator. *Heart rhythm*, 2005, 2, p.997-999
- [52] LÜTHJE L., VOLLMANN D., DRESCHER T., et al. Intrathoracic impedance monitoring to detect chronic heart failure deterioration: relationship to changes in NT-proBNP. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9, p.716-722
- [53] MAINES M., CATANZARITI D., CEMIN C. Usefulness of intrathoracic fluids accumulation monitoring with an implantable biventricular defibrillator in reducing hospitalizations in patients with heart failure : a case-control study. *J Interv Card Electrophysiol*, 2007, 19, 3, p.201-207
- [54] MEDTRONIC (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, US). Documentation technique de l'INSYNC SENTRY® 7298, 2007
- [55] MEDTRONIC (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, US). Documentation technique du CONCERTO® C174AWK, 2007
- [56] MEHRA MR., VENTURA HO. Obesity and B-type natriuretic peptide levels in heart failure: Reply, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, p.967
- [57] MINISTERE DE LA SANTE, DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPEES. Arrêté du 20 novembre 2002 portant création d'une mission opérationnelle pour l'expérimentation et la mise en place de la tarification à l'activité. *Journal Officiel de la République Française* n°282 du 4 décembre 2002

[58] MINISTERE DE LA SANTE, DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPEES. LOI n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 de financement de la sécurité sociale pour 2003. Journal Officiel de la République Française n°299 du 24 décembre 2002

[59] MINISTERE DE LA SANTE, DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPEES. Loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004. Journal Officiel de la République Française n°293 du 19 décembre 2003

[60] MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES. Arrêté du 26 janvier 2007 relatif aux règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux, pris en application de l'article L.5212-3 du code de la santé publique. Journal Officiel de la République Française n°35 du 10 février 2007

[61] MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES. Décret n° 2006-1497 du 29 novembre 2006 fixant les règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel de la République Française n°278 du 1^{er} décembre 2006

[62] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DE LA VILLE. Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale. Journal Officiel de la République Française n°15 du 19 janvier 1994

[63] MOSS A., HALL W., CANNOM D., 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, p.1933-1940

[64] MOSS A., ZAREBA W., HALL W, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med, 2002, 346, p.877-883

[65] NEWBY D. GRUBB N. Cardiologie. Paris : Elsevier Masson, 2006, 170 p.

- [66] RITTER P. La défibrillation cardiaque implantable. La France rattrape son retard. *Cardiologie pratique*, 2006, 771, p.10-12
- [67] SAUDUBRAY T., SAUDUBRAY C., VIBOUD C., et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles, *La revue de médecine interne*, 2005, 26, p.845-850
- [68] SELKE B, BRUNOT A, LEBRUN T. Economic repercussions of cardiac insufficiency in France. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 2003, 96, 3, p.191-196
- [69] SMALL R. Integrating Device-Based Monitoring into Clinical Practice: Insights from a Large Heart Failure Clinic, *Am. J. Cardiol*, 2007, 99, p.17-22
- [70] STEVENSON L., PERLOFF J. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*, 1989, 261, p.884-888
- [71] THE ANTIARRHYTHMICS VERSUS IMPLANTABLE DEFIBRILLATORS (AVID) INVESTIGATORS. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*, 1997, 337, p.1576-1583
- [72] WAINTRAUB X., CHACHOUA K., LEPILLER A., et al. Resynchronisation cardiaque : les grands essais. *MT Cardio*, 2008, 4, 1, p.6-16
- [73] WANG L. Fundamentals of Intrathoracic Impedance Monitoring in Heart Failure, *Am. J. Cardiol*, 2007, 99, p.3-10
- [74] YOUNG J., ABRAHAM W., SMITH A., et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined Cardiac Resynchronisation and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure : The MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, 2003, 289, p.2685-2694
- [75] YPENBURG C., BAX J., VAN DER WALL E., et al. Intrathoracic impedance monitoring to predict decompensated heart failure. *Am J Cardiol*, 2007, 99, p.554-557

[76] YU C., WANG L., CHAU E., et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure : correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization, *Circulation*, 2005, 112, 6, p.841-848

LISTE DES FIGURES

- Figure 1a Tracé ECG avant implantation : rythme sinusal et élargissement des QRS dû à un bloc de branche gauche
- Figure 1b Tracé ECG après implantation : rythme sinusal et affinement des QRS grâce à la resynchronisation cardiaque
- Figure 2a Défibrillateur automatique implantable triple chambre INSYNC SENTRY® 7298
- Figure 2b Défibrillateur automatique implantable triple chambre CONCERTO® C174 AWK
- Figure 3a Mesure de l'impédance intrathoracique en situation physiologique (sans surcharge pulmonaire)
- Figure 3b Mesure de l'impédance intrathoracique en situation pathologique (avec surcharge pulmonaire)
- Figure 4 Graphiques représentant les différentes courbes obtenues grâce à l'algorithme OptiVol
- Figure 5 Nombre et type de défibrillateurs implantés
- Figure 6 Evolution des implantations de défibrillateurs automatiques implantables triple chambre de la société Medtronic par quadrimestre à partir de janvier 2006
- Figure 7 Etiologies de l'insuffisance cardiaque
- Figure 8 Antécédents et terrain cardio-vasculaires
- Figure 9 Répartition des patients en fonction du stade NYHA
- Figure 10 Rythme cardiaque observé
- Figure 11 Répartition des patients en fonction de la durée du QRS
- Figure 12 Fractions d'éjection ventriculaire gauche observées.
- Figure 13 Classes thérapeutiques prescrites avant implantation
- Figure 14 Comparaison des stades NYHA avant et après implantation
- Figure 15 Evolution de la durée moyenne des QRS chez les patients présentant, avant implantation, une durée du QRS ≥ 150 ms
- Figure 16 Comparaison des valeurs de la FEVG avant et après implantation
- Figure 17 Classes thérapeutiques prescrites après implantation
- Figure 18 Gestion des alertes OptiVol

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u>	Evolution des taux normaux de BNP et de NT-Pro-BNP en fonction de l'âge
<u>Tableau II</u>	Essais étudiant la resynchronisation cardiaque seule
<u>Tableau III</u>	Essais étudiant la resynchronisation cardiaque associée à un PM ou un DAI
<u>Tableau IV</u>	Classes et niveaux de preuves d'une indication
<u>Tableau V</u>	Etudes de prévention primaire de la mort subite cardiaque ayant montré une réduction de mortalité avec le DAI
<u>Tableau VI</u>	Indications du défibrillateur automatique implantable, 2006 (Société Française de Cardiologie)
<u>Tableau VII</u>	Effets indésirables imputés à la Cordarone®
<u>Tableau VIII</u>	Répartition des événements OptiVol
<u>Tableau IX</u>	Répartition affinée des événements OptiVol
<u>Tableau X</u>	Description des hospitalisations liées à une décompensation cardiaque
<u>Tableau XI</u>	Comparaison de notre étude à celle de l'étude de Maines <i>et al.</i> [53]

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 Fiche de recueil de données

EEVG : - à l'implantation : Angio (A) Echo (E) : Scinti (S)
→ Critères échographiques d'asynchronisme :
..... Date :/...../.....

- suivi :, le/...../..... A E S, le/...../..... A E S
....., le/...../..... A E S, le/...../..... A E S
....., le/...../..... A E S, le/...../..... A E S
....., le/...../..... A E S, le/...../..... A E S
....., le/...../..... A E S, le/...../..... A E S
....., le/...../..... A E S, le/...../..... A E S

NYHA : - à l'implantation :

- suivi :, le/...../..... , le/...../.....
....., le/...../..... , le/...../.....

ECG : → rythme : sinusal FA

→ durée QRS : - Avant implantation : le/...../..... :ms
- Après implantation : le/...../..... :ms le/...../..... :ms
le/...../..... :ms le/...../..... :ms

→

% de stimulation ventriculaire : du/...../..... au/...../..... :% du/...../..... au/...../..... :%
du/...../..... au/...../..... :% du/...../..... au/...../..... :%
du/...../..... au/...../..... :% du/...../..... au/...../..... :%
du/...../..... au/...../..... :% du/...../..... au/...../..... :%
du/...../..... au/...../..... :% du/...../..... au/...../..... :%

Nombre de chocs depuis implantation : appropriés : (date :)
 inappropriés : (date :)

Ablation du Nœud A-V : NON OUI, le/...../.....

- Alerte 3 : le/...../..... → patient vu en consult, le/...../..... urgences, le/...../.....

→ Clinique :

→ H° pour OAP autres : (durée H°:j)

→ Faux + : cause :

- Alerte 4 : le/...../..... → patient vu en consult, le/...../..... urgences, le/...../.....

→ Clinique :

→ H° pour OAP autres : (durée H°:j)

→ Faux + : cause :

- Alerte 5 : le/...../..... → patient vu en consult, le/...../..... urgences, le/...../.....

→ Clinique :

→ H° pour OAP autres : (durée H°:j)

→ Faux + : cause :

- Alerte 6 : le/...../..... → patient vu en consult, le/...../..... urgences, le/...../.....

→ Clinique :

→ H° pour OAP autres :..... (durée H°:j)

→ Faux + : cause :.....

- Alerte 7 : le/...../..... → patient vu en consult, le/...../..... urgences, le/...../.....

→ Clinique :.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....

→ H° pour OAP autres :..... (durée H°:j)

→ Faux + : cause :.....

- Alerte 8 : le/...../..... → patient vu en consult, le/...../..... urgences, le/...../.....

→ Clinique :.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....

→ H° pour OAP autres :..... (durée H°:j)

→ Faux + : cause :.....

- Alerte 9 : le/...../..... → patient vu en consult, le/...../..... urgences, le/...../.....

→ Clinique :.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....

→ H° pour OAP autres :..... (durée H°:j)

→ Faux + : cause :.....

- Alerte 10 : le/...../..... → patient vu en consult, le/...../..... urgences, le/...../.....

→ Clinique :.....

.....
.....

.....
.....
.....
→ H° pour OAP autres :..... (durée H°:j)
→ Faux + : cause :.....

- **Ressenti niveau sonore** : Insuffisant Moyen Correct → Commentaires :.....

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- **d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;**
- **d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**
- **de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3335

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

TITRE : Intérêt de l'algorithme OptiVol dans la prévention de l'insuffisance cardiaque chez les patients porteurs de défibrillateur automatique implantable triple chambre avec resynchronisation cardiaque.

RESUME

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) triple chambre est indiqué chez certains patients (pts) insuffisants cardiaques (IC) car il assure une resynchronisation des ventricules (RV). Medtronic a intégré à ce type de DAI l'algorithme OptiVol qui permet le monitoring permanent de l'impédance intra-thoracique. Cet outil permet de prévenir le pt par une alarme sonore (possibilité de la programmer sur marche «M» ou observation seule «OS») de la survenue possible d'un œdème pulmonaire avant l'apparition de signes cliniques d'IC. Le déclenchement en cas de dépassement d'un seuil est appelé événement.

Une étude rétrospective nous a permis d'analyser l'utilisation d'Optivol et évaluer son intérêt. Elle a inclus 77 pts implantés avec ce type de DAI au CHU de Limoges du 01/01/06 au 30/04/08. L'âge moyen est de 68,7 ans [42–81], le sex-ratio de 4,5 (63 H/14 F) et le suivi moyen de 10,2 mois [0,03–28,17]. Avant implantation, les pts présentent pour la plupart une dyspnée stade III de la NYHA, une FEVG moyenne de 26,6% et une durée moyenne des QRS de 157,4 ms. Ces 3 paramètres sont améliorés par la RV. OptiVol est en mode «M» chez 35 pts. Le nombre d'événements par pt-année n'est pas significativement différent selon le statut de l'alarme. Le taux d'hospitalisation global est de 0,16 par pt-année, de 0,14 et 0,19 respectivement pour les pts en statut «M» et «OS». Le taux de faux positif est de 0,32 par pt-année.

Pour améliorer la spécificité d'OptiVol, le dosage du BNP peut être utile. Bien éduquer les pts est important. A terme, OptiVol devrait permettre de mieux gérer les pts porteurs d'une IC chronique, de diminuer les hospitalisations et améliorer ainsi leur qualité de vie.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES : Insuffisance cardiaque, resynchronisation cardiaque, algorithme OptiVol, étude rétrospective

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

Faculté de Pharmacie 2, rue du Docteur Marcland 87 025 LIMOGES cedex