

# Défibrillateurs implantables en prévention de la mort subite en cas d'insuffisance cardiaque non ischémique

## Référence

Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029

## Analyse de

Bert Vandenberk et Rik Willems, Dienst Hart- en Vaatziekten, Universitaire Ziekenhuizen Leuven; Departement Cardiovasculaire Wetenschappen, KU Leuven

## Question clinique

Quel est l'effet d'un défibrillateur cardiovertible implantable (DCI) sur la mortalité et la mort subite cardiaque, versus un traitement pharmacologique optimal seul, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque non ischémique ?

## Contexte

Divers guides de pratique clinique recommandent l'utilisation d'un défibrillateur cardiovertible implantable (DCI) en prévention de la mort subite cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque avec diminution de la fonction systolique du ventricule gauche (1-3). Une diminution de la mort subite cardiaque et de la mortalité globale est démontrée chez les patients qui ont une cardiopathie ischémique sous-jacente (4-8). Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque non ischémique, aucune étude n'a pu, à ce jour, montrer de diminution de la mortalité globale avec un DCI (9-11). Une étude a toutefois permis d'observer que le DCI réduisait la mort subite cardiaque (11).

## Résumé

### Population étudiée

- 1116 patients (âge médian de 64 ans avec écart interquartile de 56-72 ans) présentant une insuffisance cardiaque systolique non ischémique symptomatique (de classe NYHA II, III ou IV) (fraction d'éjection  $\leq 35\%$  et NT-proBNP  $> 200$  pg/ml), confirmée à la coronarographie, à l'angio CT ou à la scintigraphie de perfusion du myocarde, traités de manière optimale avec des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes de l'aldostérone (97% étaient sous IECA, et 92% prenaient un bêta-bloquant)
- critères d'exclusion : fibrillation auriculaire permanente avec réponse ventriculaire rapide, cardiopathie congénitale non corrigée, cardiomyopathie obstructive, myocardite active, péricardite constrictive, hypo ou hyperthyroïdie non traitée insuffisance surrénale, vascularite active, en liste d'attente d'« urgence » pour une greffe de cœur, antécédents de greffe d'organe, pathologie maligne récente à l'exception d'un cancer de la peau, du col de l'utérus ou de la prostate, dialyse rénale, VIH avec espérance de vie  $< 5$  ans, dépendance à l'alcool ou à d'autres substances, toute affection qui, de l'avis de l'investigateur, entraînerait un risque important pour le participant ou pourrait influencer les résultats de l'étude.

### Protocole de l'étude

- étude multicentrique (5 centres participants au Danemark) contrôlée randomisée en 2 groupes, menée en ouvert :
  - groupe DCI (n = 556) : implantation d'un DCI ou thérapie de resynchronisation cardiaque associée à un défibrillateur (cardiac resynchronization therapy-defibrillator, CRT-D) au cours des 4 semaines suivant la randomisation
  - groupe contrôle (n = 560) : éventuelle implantation d'un pacemaker-CRT (CRT-P) (sans défibrillateur) au cours des 4 semaines suivant la randomisation

- chez 58% des patients dans les 2 groupes, une CRT avait également été prévue avant la randomisation
- suivi : 2 mois après l'implantation, puis tous les 6 mois.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : mortalité globale
- critères de jugement secondaires : mort subite cardiaque, mortalité cardiovasculaire, réanimation cardiaque, tachycardie ventriculaire persistante, modification de la qualité de vie, effets indésirables
- analyses en sous-groupes préalablement planifiées pour l'âge, le sexe, le taux de NT-proBNP, la fraction d'éjection du ventricule gauche, le débit de filtration glomérulaire (DFG), la classe NYHA, la durée de l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, le diabète, la fibrillation auriculaire permanente, l'étiologie de l'insuffisance cardiaque (idiopathique, valvulaire, hypertensive), la présence d'un pacemaker, une CRT
- analyse en **intention de traiter**.

### Résultats

- le suivi médian était de 67,6 mois (écart interquartile 49 à 85 mois) ; il n'y a eu aucun retrait d'étude
- pas de différence statistiquement significative quant à la mortalité globale ni quant à la mortalité cardiovasculaire (*voir tableau*)
- 2 fois moins de cas de mort subite dans le groupe DCI que dans le groupe contrôle, ce qui est statistiquement significatif (*voir tableau*)
- aucune différence quant à la réanimation cardiaque et quant à la tachycardie ventriculaire persistante
- diminution significative de la mortalité globale chez les patients âgés de moins de 68 ans (rapport de hasards (hazard ratio) HR de 0,64 avec IC à 95% de 0,45 à 0,90 ; p = 0,01) et chez les patients avec un NT-proBNP < 1177 pg/ml (HR de 0,59 avec IC à 95% de 0,38 à 0,91 ; p = 0,02)
- pas de différence quant aux effets indésirables.

Tableau. Taux de mortalité globale, de mortalité cardiovasculaire et de mort subite dans le groupe DCI, versus groupe contrôle, avec rapport de hasards, intervalle de confiance à 95% et valeur de p.

	<b>Groupe DCI</b>	<b>Groupe contrôle</b>	<b>HR (IC à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Mortalité globale	21,6%	23,4%	0,87 (0,68 - 1,12)	0,28
Mortalité CV	13,8%	17,0%	0,77 (0,57 - 1,05)	0,10
Mort subite cardiaque	4,3%	8,2%	0,50 (0,31 - 0,82)	<b>0,005</b>

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, versus prise en charge habituelle, l'implantation préventive d'un DCI chez les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique systolique non ischémique n'était pas associée, sur le long terme, à une diminution statistiquement significative de la mortalité globale.

### Financement de l'étude

Medtronic, St. Jude Medical, TrygFonden, Danish Heart Foundation.

### Conflits d'intérêts des auteurs

Les promoteurs n'avaient pas d'influence sur la conception et la conduite de l'étude et n'ont pas été impliqués dans la collecte et l'analyse des données ni dans l'élaboration et la publication de l'article ; différents auteurs ont reçu des fonds pour la recherche de la part de ou ont été sollicités comme orateurs ou conseiller d'AstraZeneca, de Bayer, de Biosense Webster, de Biotronik, de Boehringer Ingelheim, de Boston Scientific, de Bristol-Myers Squibb, de Gilead Sciences, de Medtronic, de Novartis, de Pfizer, de Sanofi et de Servier.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Cette étude repose sur un protocole de recherche qui est dans l'ensemble correct. Les investigateurs voulaient montrer, avec une **puissance** de 80%, une différence de 25% quant à la mortalité globale entre les 2 groupes. La durée prévue pour l'étude a été prolongée parce que le nombre de participants inclus et les critères de jugement primaires étaient plus faibles qu'escomptés. Le traitement pharmacologique des patients avant et après la randomisation était conforme aux guides de pratique clinique actuels (12). L'utilisation de bêta-bloquants, d'IECA et de sartans était comparable avec les études antérieures (9). La randomisation a été correctement menée, et il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes au départ de la recherche. L'analyse a été effectuée en intention de traiter, et les analyses en sous-groupes avaient été préalablement prévues dans le protocole de l'étude.

### Interprétation des résultats

Les investigateurs n'ont pas trouvé de différence quant à la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire entre le groupe DCI et le groupe contrôle. Pourtant, il y avait bien une diminution statistiquement significative du nombre de cas de mort subite cardiaque dans le groupe DCI (la moitié). Les auteurs attribuent le manque d'effet pour le critère de jugement primaire au faible nombre de décès dans la population incluse dans la recherche. Cette faible mortalité était peut-être la conséquence d'un traitement médicamenteux optimal par bêta-bloquants, IECA et sartans. L'utilisation fréquente d'une CRT a sans doute également considérablement diminué le risque de mortalité cardiovasculaire. L'effet d'une CRT sur la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a déjà été montré dans les études COMPANION et CARE-HF (13,14). Dans l'étude COMPANION, 1520 patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et IV, dont 678 d'origine non ischémique, ont été randomisés en 3 groupes : avec traitement pharmacologique optimal, avec CRT-P (pacemaker) et avec CRT-D (défibrillateur) (13). Pour le critère de jugement secondaire de mortalité globale, on a observé, dans le sous-groupe de patients atteints de cardiomyopathie non ischémique, une diminution statistiquement significative (HR de 0,50 avec IC à 95% de 0,29 à 0,88 ;  $p = 0,015$ ) avec la CRT-D versus traitement pharmacologique optimal. Dans l'étude CARE-HF, 830 patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et IV, dont 370 d'origine non ischémique, ont été randomisés dans un groupe avec traitement pharmacologique optimal et un groupe avec CRT-P (14). Ici aussi, on a observé, dans le sous-groupe de patients atteints d'insuffisance cardiaque non ischémique, un risque significativement plus faible du critère de jugement primaire de mortalité totale et d'hospitalisation pour événement cardiovasculaire important (HR de 0,51 avec IC à 95% de 0,36 à 0,73) avec la CRT-P versus traitement pharmacologique seul.

Seulement 31% des décès dans la présente étude étaient d'origine cardiovasculaire. La diminution statistiquement significative de moitié du nombre de cas de mort subite cardiaque dans le groupe DCI conduit les chercheurs à conclure que les patients qui présentent un faible risque de mortalité non cardiovasculaire sont de bons candidats pour l'implantation d'un DCI ou pour une CRT associée à un défibrillateur. L'analyse en sous-groupe qui a montré un gain statistiquement significatif du DCI en termes de mortalité chez les patients jeunes (âgés de moins de 59 ans) vient soutenir ce raisonnement. Pour une réponse définitive à ce sujet, il sera toutefois nécessaire de mener une nouvelle étude, spécifiquement chez les patients âgés de moins de 59 ans.

## Autres études

L'étude CAT et l'étude AMIOVIRT n'ont pas montré de différence quant à la mort subite cardiaque et quant à la mortalité globale entre un groupe DCI et un groupe contrôle chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque non ischémique (9,10). Dans l'étude DEFINITE, 458 patients présentant une insuffisance cardiaque non ischémique ont été randomisés pour recevoir soit un traitement pharmacologique optimal soit un traitement pharmacologique optimal plus un DCI (11). Ici aussi, on n'a pas pu montrer de gain quant à la mortalité globale, mais bien une réduction significative de la mort subite cardiaque avec un DCI (HR de 0,20 avec IC à 95% de 0,06 à 0,71 ;  $p = 0,006$ ). Dans l'étude SCD-HeFT (7,8), 2521 patients présentant une insuffisance cardiaque, dont 1209 d'origine non ischémique, ont été randomisés pour recevoir un placebo, de l'amiodarone ou un DCI. Après un suivi de 4 ans, on a observé, avec le DCI versus placebo, une diminution significative de la mortalité globale (HR de 0,77 avec IC à 97,5% de 0,62 à 0,96 ;  $p = 0,007$ ). Le nombre de sujets à traiter (NST) était de 14. La réduction de la mortalité n'était statistiquement significative que pour la classe NYHA II, et pas pour la classe NYHA III. Dans le sous-groupe avec insuffisance cardiaque non ischémique, l'implantation d'un DCI n'était pas associée à une diminution statistiquement significative de la mortalité, versus placebo (HR de 0,73 avec IC à 97,5% de 0,50 à 1,07 ;  $p = 0,06$ ). Dans cette étude, la distinction entre ischémique et non ischémique se basait essentiellement sur les antécédents des patients. L'étude DEFINITE et l'étude SCD-HeFT n'ont pas utilisé de CRT.

## Conclusion de Minerva

Cette étude de bonne qualité méthodologique montre que l'utilisation préventive d'un défibrillateur cardiovertible implantable (DCI) chez des patients présentant une insuffisance cardiaque non ischémique symptomatique n'entraîne pas une diminution de la mortalité globale, mais bien une diminution de la mort subite cardiaque. Tous les patients recevaient toutefois un traitement pharmacologique optimal et, au besoin, une thérapie de resynchronisation cardiaque (cardiac resynchronization therapy, CRT), ce qui a pu masquer l'effet relatif spécifique du DCI.

## Pour la pratique

La plupart des guides de pratique clinique recommandent un traitement préventif avec DCI chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ischémique (FEVG  $\leq 35\%$  et classe NYHA II à III ; FEVG  $\leq 30\%$  et classe NYHA I) (1-3). Les avis sont partagés quant à l'insuffisance cardiaque non ischémique. Duodecim recommande un DCI en cas de FEVG  $\leq 35\%$  et classe NYHA II à III en présence d'une cardiomyopathie dilatée. Un guide de pratique clinique américain (1) recommande un DCI (niveau 1A) en s'appuyant sur l'étude SCD-HeFT, et un guide de pratique clinique européen recommande un DCI (niveau 1B) sur la base de l'étude DEFINITE. L'étude analysée ici n'apporte pas d'éclaircissements. Certains éléments indiquent cependant que, chez les patients jeunes qui sont atteints d'insuffisance cardiaque non ischémique (fraction d'éjection du ventricule gauche  $\leq 35\%$ ) et qui présentent peu de comorbidité et sont sous traitement pharmacologique optimal, il pourrait être utile d'implanter un défibrillateur en prévention de la mort subite cardiaque.

**Références** : voir site web