

# Chez quels patients les défibrillateurs cardioverters implantables sont-ils utiles en prévention primaire de la mort subite d'origine cardiaque ?

## Contexte

La mort subite cardiaque due à une arythmie ventriculaire serait la deuxième cause de décès à l'échelle mondiale<sup>1,2</sup>. Le défibrillateur cardioverteur implantable (DCI) détecte ces troubles du rythme qui peuvent mettre la vie en danger, et il y met fin en envoyant une forte décharge électrique. Plusieurs grandes études prospectives ont montré que les DCI réduisent le risque de mort subite d'origine cardiaque<sup>3</sup>. Toutefois, il ressort d'analyses de sous-groupes que l'efficacité des DCI est moindre chez les femmes<sup>4,5</sup> et chez les personnes âgées<sup>6</sup>.

## Résumé

### Analyse

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

### Référence

Earley A, Persson R, Carlitski AC, et al. Effectiveness of implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in subgroups a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:111-21.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- MEDLINE et le Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (jusqu'au 3 septembre 2013).

### Etudes sélectionnées

- 10 études randomisées, contrôlées et 4 études non randomisées
- 4 études non randomisées, longitudinales, comparatives, avec au moins 10 patients par groupe ; avec groupes comparatifs et avec une analyse à variables multiples
- 6 études menées aux États-Unis et au Canada, 1 étude menée en Allemagne et 3 études menées à la fois aux États-Unis et en Europe
- 1 étude portant sur un DCI et une thérapie par resynchronisation cardiaque (cardiac resynchronization therapy, CRT) interne.

### Population étudiée

- 14555 adultes (103 à 4685 par étude), âge moyen de 49 à 82 ans, 8 à 33% de femmes, entrant en ligne de compte pour un DCI pour la prévention primaire de la mort subite d'origine cardiaque et suivis depuis l'implantation (n = 4808) ; avec cardiopathie d'origine ischémique (N = 5) ou non ischémique (N = 4) ou les deux (N = 4), fraction d'éjection ventriculaire  $\leq 30\%$  à  $\leq 40\%$  et classe NYHA I à IV.

## Mesure des résultats

- critères de jugement primaires: différence entre les patients avec DCI et les patients sans DCI quant à la mortalité totale et la mort subite d'origine cardiaque
- analyses en sous-groupes selon les éléments suivants : âge, sexe, race, classe NYHA, fraction d'éjection du ventricule gauche, insuffisance cardiaque, bloc de branche gauche, durée de l'intervalle QRS, cardiopathie sous-jacente, durée depuis le premier infarctus du myocarde, revascularisation coronaire préalable et durée depuis la revascularisation, diabète sucré, fonction rénale
- analyse par modèle d'effet fixe et par modèle d'effets aléatoires en cas d'hétérogénéité statistique.

## Question clinique

Chez les patients présentant une cardiopathie d'origine ischémique et/ou non ischémique et une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire, l'efficacité des défibrillateurs cardioverters implantables (DCI) dans la prévention primaire de la mort subite d'origine cardiaque dépend-elle du sexe, de l'âge ou de la durée de l'intervalle QRS à l'ECG ?

## Résultats

- mortalité totale (voir tableau site web) : diminution de la mortalité totale de 31% (HR de 0,69 avec IC à 95% de 0,60 à 0,79 ;  $p < 0,001$  ;  $I^2 : 0\%$ ) (N = 14) 3 à 7 ans après l'implantation d'un DCI
- diminution du risque de mort subite cardiaque de 63% (voir tableau site web) (HR 0,37 avec IC de 0,26 à 0,52 ;  $p = 0,001$  ;  $I^2 : 0\%$ ) (N = 9) 2 à 6 ans après l'implantation d'un DCI
- pas de différence statistiquement significative quant à la diminution de la mortalité totale entre les patients de moins de 65 ans et ceux de plus de 65 ans (N = 6), entre les hommes et les femmes (N = 9), entre les patients dont l'intervalle QRS est d'une durée inférieure à 120 msec et ceux où elle dépasse 120 msec (N = 4) ; pour les autres analyses de sous-groupes, les données disponibles sont insuffisantes.
- pour la diminution de mort subite cardiaque, les données sont insuffisantes pour toutes les analyses en sous-groupes.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'étant donné la faiblesse des preuves, aucune différence de mortalité globale en fonction du sexe, de l'âge, de l'intervalle QRS ou de critères secondaires (définis dans les sous-groupes) ne peut être mise en évidence. Il en est de même quant à la mort subite cardiaque pour tous les sous-groupes.

Financement de l'étude Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Conflits d'intérêt des auteurs plusieurs auteurs bénéficient de subvention de l'AHRQ.

## Considérations sur la méthodologie

La stratégie de recherche et la sélection des études dans cette synthèse méthodique ont été clairement décrites. Une première sélection informatisée des titres et des abstracts a été suivie par une deuxième sélection, effectuée par 7 investigateurs formés. Ces derniers ont travaillé indépendamment les uns des autres, et, en cas de discordance, ils ont recherché un consensus. L'extraction des données a été effectuée par 2 investigateurs expérimentés. Nous pouvons faire deux remarques à propos de la recherche et de la sélection des études : il n'y a pas eu de recherche de données non publiées, et on ne connaît pas la raison de l'inclusion d'une étude portant sur la thérapie par resynchronisation cardiaque combinée à un défibrillateur cardiovertreur (CRT-D)<sup>7</sup>. L'absence d'analyse de sensibilité ne permet pas d'évaluer dans quelle mesure cette étude a influencé la sommation de la mortalité globale et de la mort subite. La qualité méthodologique des analyses en sous-groupes des différentes études a été évaluée sur la base de seulement 5 critères<sup>8</sup>, alors qu'actuellement, on en recommande un plus grand nombre<sup>9</sup>. Parmi les 10 études avec analyse en sous-groupes, les analyses de sous-groupes et les catégories de sous-groupes ont été reprises comme critères de jugement continu dans le protocole de res-

pectivement 7 et 5 études. Aucune étude n'a effectué un calcul de puissance pour les analyses de sous-groupes, et seulement 4 études ont corrigé les résultats pour tenir compte des caractéristiques de base. Toutes les études sauf une ont effectué des tests d'interaction. Il s'agit sans doute essentiellement d'analyses post hoc, la puissance des sous-groupes étant trop faible pour permettre une prise de décision statistique correcte.

## Interprétation des résultats

Cette analyse confirme l'effet statistiquement significatif et cliniquement pertinent d'un DCI en prévention de la mortalité totale et de la mort subite d'origine cardiaque chez les patients entrant en ligne de compte pour un DCI. Toutefois, il ressort du tableau des caractéristiques de base des différentes études que les critères actuels pour l'implantation d'un DCI n'ont pas été appliqués de manière stricte dans toutes les études. 5 études ont inclus des patients de classe NYHA I avec fraction d'éjection < 35% ou sans tachycardie ventriculaire. Dans 1 étude, les patients (âge moyen de 74 ans) n'avaient ni cardiopathie d'origine ischémique ni cardiopathie d'origine non ischémique, mais seulement une fraction d'éjection < 35%. Il ressort également des registres nationaux, tels que le National Cardiovascular Data Registry (NCDR) des États-Unis, que le profil des patients chez qui un DCI est mis en place dans la pratique clinique n'est pas le même que celui des sujets des études randomisées<sup>10-13</sup>. La proportion des patients de classe NYHA III est ainsi 10 à 15% plus importante, les femmes sont plus fréquemment concernées, et les patients sont presque toujours plus âgés.

D'après la présente synthèse méthodique avec méta-analyses, aucune différence d'effet sur la mortalité totale n'est observée en fonction du sexe ou de l'âge. Ce résultat va à l'encontre de la conclusion d'une méta-analyse publiée en 2009 qui montrait que, chez les femmes, aucune diminution significative n'était constatée après sommation de toutes les estimations ponctuelles<sup>4</sup>. Ce résultat pourrait toutefois s'expliquer par un biais de sélection, car la proportion de femmes était de 19,7% seulement, ce qui n'est pas représentatif de la population réelle. En revanche, dans la méta-analyse menée par Earley, la proportion de femmes est de 29,4%, ce qui est comparable aux 27% du registre NCDR. Une autre explication pourrait résider dans le fait que Earley a mieux appliqué les résultats des différentes analyses de sous-groupes des études incluses pour réaliser sa méta-analyse. D'ailleurs, si nous examinons séparément les différentes études de la méta-analyse de Chanbari<sup>3</sup>, il semble qu'aucune analyse de sous-groupe selon le sexe ne puisse montrer une différence statistiquement significative. Le problème est plus difficile pour l'âge et la comorbidité. Plus les patients vieillissent, plus est élevé le risque inhérent de mortalité totale. Ceci est dû au risque de décès par une autre maladie ou par insuffisance cardiaque, risque qui entre en concurrence avec le risque de mortalité par trouble du rythme. En conséquence, différentes études ont montré que la rentabilité d'un défibrillateur dépend de l'âge<sup>14,15</sup>. Les auteurs ont effectué une analyse en sous-groupe avec une valeur seuil de 65 ans pour rechercher une différence quant à la mortalité totale dans une population plus âgée. Dans la population totale de l'étude, 47% des patients étaient âgés de plus de 65 ans, alors que, dans le registre NCDR, ce chiffre est de 60%. Il semble donc que, d'un point de vue clinique, cette valeur seuil de 65 ans ne soit pas représentative. Plusieurs études remettent en cause l'utilité d'un défibrillateur au-delà de l'âge de 75 ans<sup>16-18</sup>.

Références: voir site web

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique confirme que l'implantation d'un défibrillateur cardiovertreur implantable (DCI) a un effet protecteur statistiquement significatif vis-à-vis de la mortalité totale et de la mort subite cardiaque dans différentes indications de DCI, qui ne suivent pas toujours les guides de bonne pratique actuels. L'effet sur la mortalité totale ne semble pas dépendre du sexe et de l'âge (moins de 65 ans versus plus de 65 ans).

## Pour la pratique

Différents guide de pratique dont celui de la RBP belge positionnent clairement l'utilisation des défibrillateurs cardiovertreurs implantables : en prévention secondaire après un arrêt cardiaque dû à une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire sans cause réversible (infarctus du myocarde ou ischémie, traumatisme, myocardite, déséquilibre électrolytique, consommation abusive de substances), en cas de tachycardie ventriculaire persistante, en cas de syncope inexplicite et de tachycardie ventriculaire persistante durant une exploration électrophysiologique. Les défibrillateurs implantables sont également utilisés pour la prévention primaire de la mort subite d'origine cardiaque  $\geq 40$  jours après un infarctus du myocarde, avec une FEVG  $\leq 35\%$  et des symptômes de classe NYHA II-III ou avec une FEVG  $\leq 30\%$  et des symptômes de classe NYHA I, ainsi que chez les patients ayant une tachycardie ventriculaire de courte durée (ou persistante durant une exploration électrophysiologique) après un infarctus du myocarde et avec une FEVG  $\leq 40\%$  et des symptômes de classe NYHA I. Entrent également en ligne de compte pour un DCI les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique, une FEVG  $\leq 35\%$  et des symptômes de classe NYHA II-III, les patients atteints de cardiopathie structurale (cardiomyopathie dilatée et hypertrophique) et ceux ayant une anomalie héréditaire du fonctionnement des canaux pouvant mettre la vie en danger (comme le syndrome du QT long)<sup>19</sup>.

La présente méta-analyse ne modifie pas ces critères, mais elle ajoute que ni l'âge ni le sexe ne doivent être utilisés comme critères pour l'indication d'un DCI. L'implantation d'un DCI, certainement chez les personnes âgées, reste une décision individualisée qui doit être prise après concertation entre le patient, le cardiologue, l'électrophysiologiste et le médecin généraliste, l'âge n'étant pas le seul élément examiné, mais la présence d'une comorbidité et, bien sûr, le souhait du patient étant également pris en compte. À cet effet ont été développés des scores de risque, simples et complexes, qui peuvent être utiles<sup>20,21</sup>.