

Place des anti-arythmiques dans la réduction du nombre de chocs des défibrillateurs

Summary

Role of antiarrhythmic drugs in reducing the number of defibrillation shocks

J.C. Deharo, F. Mouliom, A. Salamand et P. Djiane*

There is a logical basis for the prescription of antiarrhythmic therapy (AAT) in patients with an implanted automatic defibrillator (IAD): the prevention of supraventricular and ventricular arrhythmias, slowing the rate of a ventricular arrhythmia to improve the haemodynamic tolerance and better efficacy of anti-tachycardia stimulation.

Adjuvant therapy of this kind is used in 49 to 69% of cases. Forty six per cent of patients in the MADIT I trial had AAT at the last follow-up. In the AVID trial, despite recommendations to avoid the association of AAT and IAD, 18% of patients had this combination because of the large number of shocks in 64% of cases; AAT was associated with both a reduction in the number of shocks ($p < 0.05$) and in the delay to a recurrence of the arrhythmia ($p < 0.0001$). In the CASCADE trial, carried out in survivors of cardiac arrest, the prescription of amiodarone in patients with IAD significantly reduced the number of defibrillation shocks. Finally, almost 40% of patients with IAD have an "arrhythmia storm", sometimes during follow-up, usually requiring the association of AAT.

Despite the frequent association of AAT and IAD, the results of this combination have rarely been studied systematically. Only one randomised trial has been published comparing D,L-sotalol and placebo in patients with IAD. The treatment reduced the probability of a first defibrillation shock, whether appropriate or not. Amiodarone has often been proposed in association with IAD in isolated cases. The OPTIC trial (Optimal Pharmacological Therapy in Implantable Cardioverter), currently under way, has three sub-groups of IAD (betablocker, amiodarone and betablocker, sotalol), with the aim of determining the preventive value of each AAT with respect to the IAD performance.

In addition to the results of combined treatment, the interaction with the threshold of defibrillation is an important factor which is not clearly understood at present. Class I AAT increases the threshold of defibrillation whereas Sotalol reduced it. Amiodarone has a variable effect, neutral or deleterious. The OPTIC trial should provide valuable information via the sub-analysis of the effects of drugs on the threshold of defibrillation in each of the three arms of the trial.

In conclusion, combined treatment is a common clinical situation which appears to be effective and safe but which remains, as yet, empirical. Arch Mal Cœur 2004 ; 97 :

Résumé

Certaines bases rationnelles sous-tendent la prescription d'un traitement anti-arythmique (AAR) chez les patients ayant un défibrillateur (DAI) : prévention des arythmies ventriculaires ou supraventriculaires, ralentissement de la fréquence d'une arythmie ventriculaire en vue d'une meilleure tolérance hémodynamique et d'une plus grande efficacité de la stimulation antitachycardique.

Un tel traitement « adjuvant » est utilisé dans 49 à 69 % des cas. Quarante-six pour cent des patients de l'étude MADIT I recevaient un traitement AAR lors du dernier suivi. Dans l'étude AVID, malgré les recommandations de ne pas associer un traitement AAR au DAI, 18 % des patients avaient un traitement combiné, en raison de chocs trop fréquents dans 64 % des cas ; la prise d'un AAR était associée à une réduction à la fois du nombre de chocs ($p < 0,05$) et de l'intervalle avant une nouvelle arythmie ($p < 0,0001$). Dans l'étude CASCADE, chez les survivants d'un arrêt cardiaque, la prescription d'amiodarone chez les porteurs d'un DAI a eu pour conséquence une réduction significative du nombre de décharges de l'appareil. Enfin, près de 40 % des porteurs de DAI ont au cours de leur évolution un « orage rythmique », situation imposant souvent le recours à un traitement AAR.

(*) Département de cardiologie, CHU Timone, 13385 Marseille Cedex 05.

E-mail : jean-claude.deharo@ap-hm.fr

(Tirés à part : Dr J.C. Deharo).

Présentation aux XIV^{es} Journées européennes de la Société française de cardiologie, janvier 2004.

Malgré l'usage fréquent du traitement combiné, son intérêt et ses résultats n'ont que rarement été étudiés de façon systématique. Un seul travail randomisé est à notre disposition, comparant le D,L-sotalol et le placebo chez des porteurs de DAI. Le traitement réduit la probabilité de survenue d'un premier choc du défibrillateur, approprié ou non. L'amiodarone a souvent été proposée en association au DAI, dans des cas isolés. L'étude OPTIC (*Optimal Pharmacological Therapy in Implantable Cardioverter*), actuellement en cours, répartit les porteurs de DAI en 3 groupes (β -bloquants ; amiodarone associée aux β -bloquants ; sotalol) dans le but de connaître le rôle préventif de chacun de ces traitements vis-à-vis des thérapies appliquées par le DAI.

En dehors des résultats du traitement combiné, ses interactions avec le seuil de défibrillation constituent une importante préoccupation mais sont encore mal connues. Les AAR de classe I augmentent le seuil de défibrillation alors que le sotalol le diminue. L'amiodarone a des effets variables, neutres ou délétères. L'étude OPTIC apportera des renseignements précieux par une sous-analyse prévue de l'effet des médicaments sur le seuil de défibrillation dans chacun des 3 bras.

En conclusion, le traitement combiné est une éventualité fréquente qui paraît efficace et sûre mais demeure encore d'une utilisation empirique. Arch Mal Cœur 2004 ; 97 :

Le traitement des arythmies ventriculaires a été bouleversé ces dernières années par la reconnaissance du rôle prépondérant joué par le défibrillateur automatique implantable (DAI), tant en prévention primaire [1-3] que secondaire [4-6]. Même s'il paraît raisonnable d'envisager l'arrêt de tout traitement anti-arythmique chez les patients implantés d'un DAI, sa mise en place demeure un traitement palliatif qui peut nécessiter, dans un nombre non négligeable de cas, le recours à un traitement anti-arythmique adjuvant. Parmi les situations pouvant justifier l'utilisation d'un tel traitement combiné, les plus fréquentes sont :

- prévention de récurrences trop fréquentes d'arythmies ventriculaires ;
- ralentissement d'une arythmie ventriculaire en vue d'une meilleure tolérance hémodynamique et d'une plus grande efficacité de la stimulation antitachycardique ;
- prévention d'arythmies atriales ;
- ralentissement de la cadence ventriculaire en cours d'arythmie atriale, principalement dans le but d'éviter un traitement inapproprié par le DAI.

C'est ainsi que l'association d'un traitement anti-arythmique au DAI est nécessaire dans 40 à 50 % des cas [7].

FRÉQUENCE DE L'ASSOCIATION THÉRAPEUTIQUE

Dans une revue de la littérature publiée en 1996, Greene [8] rappelle que 40 à 70 % des patients recevant un défibrillateur sont également traités par les anti-arythmiques. Bien qu'aucune donnée précise ne soit disponible à ce sujet, la fréquence de l'utilisation des anti-arythmiques en association au DAI semble diminuer au fil du temps. Ainsi, l'analyse de la base de données CPI-Ventak montre une réduction significative de la fréquence d'utilisation des anti-arythmiques de 62 à 24 % entre 1987 et 1991 [8].

Dans l'étude MADIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) [1], qui était une étude évaluant l'intérêt d'un traitement prophylactique par le DAI chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche sévère et atteints de tachycardies ventriculaires non soutenues au holter, l'inclusion des patients s'est effectuée entre la fin de l'année 1990 et 1996. Un mois après leur enrôlement dans l'étude, ils recevaient un traitement anti-arythmique dans 44 % des cas. Lors du dernier suivi, un tel traitement était utilisé chez 56 % des patients. Il s'agissait d'un traitement β -bloquant dans 27 % des cas, d'un autre anti-arythmique dans 22 % des cas, et d'une association chez les autres. L'étude AVID (*Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator*) [7] était une étude de prévention secondaire concernant des patients ayant été victimes d'une arythmie ventriculaire maligne. Mille seize patients ont été répartis par randomisation en 2 groupes recevant un traitement anti-arythmique ou un DAI. Les patients du bras DAI étaient au nombre de 507. Bien que l'administration de médicaments anti-arythmiques ait été fortement déconseillée dans ce groupe, après une médiane de 135 jours, un tel

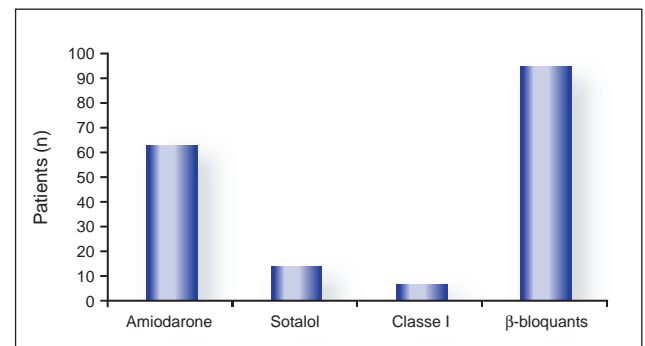


FIG. 1 – Répartition des médicaments anti-arythmiques utilisés chez 151 porteurs de défibrillateur suivis pendant $19,4 \pm 21,3$ mois.
FIG. 1 – The distribution of antiarrhythmic drugs used in 151 patients with implanted automatic defibrillators followed up for 19.4 ± 21.3 months.

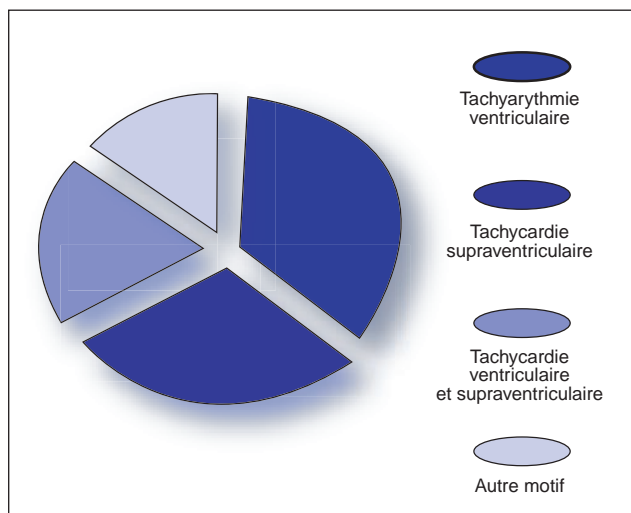


Fig. 2 – Motif de prescription des anti-arythmiques (à l'exclusion des β -bloquants) chez 151 porteurs de défibrillateur : tachycardie et fibrillation ventriculaires : 37 % ; tachycardie supra-ventriculaire : 30 % des cas ; association de tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires : 19 % ; autre cause : 14 %.

FIG. 2 – Indications of antiarrhythmic therapy (excluding betablockers) in 151 patients with implanted automatic defibrillators: ventricular tachycardia or fibrillation: 37%; supra-ventricular tachycardia: 30%; association of supra-ventricular and ventricular tachycardia: 19%; other indications: 14%.

traitement était reçu par 18 % des patients. La cause la plus souvent à l'origine de cette association était la survenue trop fréquente de chocs du DAI (64 % des cas) ; les autres motifs étaient : la récurrence d'arythmie ventriculaire dans 26 % des cas, une arythmie supra-ventriculaire dans 2 % des cas et une autre cause dans 8 % des cas. Les facteurs qui étaient le plus fortement associés à la prescription d'un traitement anti-arythmique adjuvant étaient l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'absence d'antécédent de fibrillation ventriculaire, les antécédents de syncope inexpliquée et de tachycardie ventriculaire non syncopale avec fraction d'éjection < 40 %. Dans une série personnelle de 151 patients implantés de DAI suivis pendant $19,4 \pm 21,3$ mois, un traitement anti-arythmique a été utilisé dans 55 % des cas. La figure 1 présente la répartition des médicaments utilisés et la figure 2 expose les raisons pour lesquelles ils ont été prescrits.

Les anti-arythmiques sont utilisés dans plus de 50 % des cas pour réduire le nombre d'épisodes d'arythmies ventriculaires [8]. Près de 40 % de porteurs de DAI sont confrontés au problème d'un « orage rythmique » défini comme la survenue de plus de 2 épisodes d'arythmie ventriculaire en 24 heures [9]. Il est indéniable que la qualité de vie des patients est fortement altérée par les chocs du DAI. Les investigateurs de l'étude AVID ont évalué la qualité de vie chez 905 patients (89 %) de l'étude [10]. Les patients ont été soumis à une évaluation de la qualité de vie sous 3 aspects : un score de santé physique émanant du « Short Form 36-item questionnaire » (SF-36) ; un

score de santé mentale développé à partir du SF36 ; un score de qualité de vie spécifique aux arythmies ventriculaires. À l'état de base, les 3 scores étaient significativement altérés de façon comparable, que les patients aient été traités par anti-arythmiques ou par un DAI. Trente-neuf pour cent des patients du groupe DAI ont reçu au moins un choc de défibrillation au cours de la première année de suivi, approprié dans 94 % des cas. La délivrance de chocs par l'appareil était associée à une nette altération de la qualité de vie, dans les 3 dimensions évaluées. La répétition des chocs au-delà de 3 était associée à une altération supplémentaire et équivalente de la qualité de vie.

RÉSULTATS

Malgré l'usage fréquent du traitement anti-arythmique adjuvant, ses résultats n'ont que rarement été étudiés de façon systématique. Les études non randomisées qui ont évalué l'efficacité des anti-arythmiques dans la prévention des chocs de DAI [8] n'ont pas montré de réelle efficacité des anti-arythmiques, qu'il s'agisse de l'amiodarone ou d'un autre médicament. Dans l'étude CASCADE [11], l'effet de l'amiodarone a été comparé à celui d'anti-arythmiques conventionnels guidés par holter ou exploration électrophysiologique chez des patients ayant survécu à un arrêt cardiaque. En cours d'étude, il a été décidé d'implanter un DAI chez tous les patients. Les patients traités par l'amiodarone ont reçu moins de chocs précédés d'une syncope et moins de chocs appropriés ou non. Cependant, ces résultats favorables pour l'amiodarone doivent être interprétés avec précaution du fait de l'éventuel effet proarythmique des autres anti-arythmiques et du manque de données sur le caractère approprié ou non des chocs. Les patients de l'étude AVID qui ont reçu un traitement anti-arythmique alors qu'ils se trouvaient dans le groupe DAI ont eu $1,4 \pm 3,7$ thérapies du DAI en moins ($p < 0,005$) [7]. Cette différence a porté sur le nombre de chocs et non de stimulations antitachycardiques [7]. Les auteurs insistent sur une grande variabilité interindividuelle, certains patients ayant eu plus d'événements sous traitement que sans traitement [7].

Une seule étude randomisée est à notre disposition pour évaluer l'intérêt d'un traitement anti-arythmique adjuvant : dans ce travail multicentrique, Pacifico et al. [12] ont réparti par randomisation 302 porteurs de DAI en 2 groupes, l'un recevant 160 à 320 mg de Sotalol et l'autre recevant un placebo. Au terme de 12 mois de suivi, le traitement par sotalol était associé à une diminution de la mortalité (3 vs 5 %) et de la délivrance d'un choc de défibrillation (30 vs 48 %), et à une diminution de l'incidence du premier choc approprié (27 vs 42 %) ou inapproprié (7 vs 19 %). Ce bénéfice était toujours présent lorsque les patients étaient stratifiés selon que leur fraction d'éjection était \leq ou $>$ 30 %. Une autre étude randomisée, l'étude OPTIC, est actuellement en cours pour évaluer l'effet de l'amiodarone associée aux β -bloquants ou du sotalol à celui des β -bloquants seuls sur la survenue de chocs appropriés

ou inappropriés. Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique qui a débuté en janvier 2001 et doit enrôler 700 patients dans 50 centres nord-américains et européens. L'indication de mise en place du DAI est une tachycardie ventriculaire spontanée ou induite. L'étude évaluera également l'effet des médicaments sur le seuil de défibrillation.

INTERFÉRENCES POSSIBLES AVEC LE BON FONCTIONNEMENT DU DÉFIBRILLATEUR

Une question très préoccupante est l'éventuel effet des anti-arythmiques sur les fonctions de défibrillation, de détection ou de stimulation du DAI. Peu d'études animales et humaines se sont intéressées à cette question [13, 14]. Les anti-arythmiques qui réduisent la durée du potentiel d'action ou bloquent le canal sodique augmentent le seuil de défibrillation alors que ceux qui prolongent le potentiel d'action le diminuent. Les effets de l'amiodarone sont plus complexes, liés aux cibles électrophysiologiques multiples de ce médicament. Les anti-arythmiques de classe IA, de mécanisme d'action complexe associant blocage du canal sodique et prolongation du potentiel d'action, ne semblent pas avoir d'effet sur le seuil de défibrillation. La quinidine a été étudiée chez l'animal [15] et n'a pas modifié significativement l'énergie permettant 50 % de succès de défibrillation ($6,3 \pm 3,3$ J et $6,2 \pm 2,9$ J respectivement sous quinidine et sous placebo). Les anti-arythmiques de la classe IB augmentent le seuil de défibrillation. Les études animales montrent que la lidocaïne l'augmente de 10 à 100 %. Chez l'homme, l'augmentation est de 30 % environ. L'effet des anti-arythmiques de classe IC a été moins bien étudié : le flécaïnide augmente le seuil de défibrillation chez l'animal, alors que la propafénone n'a pas d'effet sur le seuil chez l'homme lorsqu'elle est utilisée à la dose de 150 à 225 mg/24 heures) [16]. Les anti-arythmiques de classe III ont des effets variables. Dans une étude prospective non randomisée [17] l'effet d'un traitement de 160 à 320 mg de sotalol instauré au moins 72 heures avant la mise en place d'un DAI a été évalué par comparaison avec un groupe de patients « similaires » n'ayant pas reçu le même traitement. Les patients traités par sotalol avaient un seuil de défibrillation inférieur à celui des autres. Ces données ont été confirmées par une étude aiguë montrant que le seuil de défibrillation est significativement plus bas après

TABLEAU – EFFET DES ANTI-ARYTHMIQUES SUR LES SEUILS DE STIMULATION ET DÉFIBRILLATION

Drogue	Seuil de stimulation	Seuil de défibrillation
Quinidine	Augmentation	Augmentation
Lidocaïne	Pas de modification	Augmentation
Flecainide	Augmentation	Augmentation
Propafénone	Augmentation	Pas de modification
Sotalol	Pas de modification	Diminution
Amiodarone	Variable	Augmentation

l'injection intraveineuse de sotalol ($12,4 \pm 5$ J avant versus $8,4 \pm 4$ J après injection) [17]. L'effet de l'amiodarone a été évalué chez l'animal : une dose de charge intraveineuse d'amiodarone ne modifie pas le seuil de défibrillation alors qu'une prise orale chronique l'augmente de façon proportionnelle à la dose prise. Les données des études cliniques ne sont pas unanimes, montrant aussi bien une absence d'effet sur le seuil de défibrillation qu'une augmentation de celui-ci [13, 14].

Ces données, issues d'études utilisant une onde de défibrillation monophasique, doivent être interprétées avec précaution car ce type d'onde a été remplacé par des ondes biphasiques. Il est cependant recommandé de contrôler le seuil de défibrillation après introduction de tout nouveau traitement anti-arythmique en pratique clinique.

L'effet sur le seuil de stimulation [13] est également à prendre en considération, principalement pour ses interactions potentielles avec la longévité des appareils et l'efficacité de la stimulation antitachycardique. Le **tableau** résume les effets des principaux médicaments anti-arythmiques sur les seuils de stimulation et de défibrillation.

CONCLUSION

Un traitement anti-arythmique adjuvant est utilisé chez environ 50 % des porteurs de défibrillateurs. Son efficacité a été démontrée dans le cas du sotalol et est en cours d'investigation pour l'amiodarone et les β -bloquants. Lors de son utilisation, il convient de garder à l'esprit les interactions potentielles avec les fonctions du défibrillateur et principalement le seuil de défibrillation.

MOTS CLÉS : défibrillateur automatique implantable, anti-arythmiques, seuil de défibrillation.

Références

1. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al.** Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmias. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1933-40.
2. **Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al.** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 877-83.
3. **Buxton AE, Lee KL, Fischer JD et al.** A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1882-90.
4. **The antiarrhythmic versus implantable defibrillator (AVID) investigators.** A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from near-fatal sustained ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1576-83.
5. **Kuck KH, Cappato R, Sielens J et al.** Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000 ; 102 : 748-54.
6. **Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al.** Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000 ; 101 : 1297-302.
7. **Steinberg JS, Martins J, Sadanandan S et al.** Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator (AVID) study. *Am Heart J* 2001 ; 142 : 520-9.
8. **Greene HL.** Interactions between pharmacologic and nonpharmacologic antiarrhythmic therapy. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 (suppl 4A) : 61-6.
9. **Dorian P, Mangat I.** Role of amiodarone in the era of implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 ; 14 : S78-S81.
10. **Schron EB, Exner DV, Yao Q et al.** Quality of life in the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators Trial—Impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002 ; 105 : 589-94.
11. **The CASCADE investigators.** Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993 ; 72 : 280-7.
12. **Pacifico A, Hohnloser S, Williams JH et al.** Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1855-62.
13. **Manz M, Jung W, Lüderitz B.** Interaction between drugs and devices: experimental and clinical studies. *Am Heart J* 1994 ; 127 : 978-84.
14. **Page RL.** Effects of antiarrhythmic medication on implantable cardioverter-defibrillator function. *Am J Cardiol* 2000 ; 85 : 1481-5.
15. **Dorian P, Fain ES, Davy JM, Winkle RA.** Effect of quinidine and bretylium on defibrillation requirements. *Am Heart J* 196 ; 112 : 19-25.
16. **Stevens SK, Haffajee CI, Naccarelli GV et al.** Effects of oral propafenone on defibrillation and pacing thresholds in patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 418-22.
17. **Dorian P, Newman D.** Effect of sotalol on ventricular fibrillation and defibrillation in humans. *Am J Cardiol* 1993 ; 72 : 72A-79A.