

## COMMUNICATION

# L'avenir des dispositifs électriques implantables à visée cardiaque

MOTS-CLÉS : DISPOSITIFS DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

## *Future of implantable electrical cardiac devices*

KEY-WORDS (Index medicus): CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY DEVICES

Jean-Claude DAUBERT \*, Albin BEHAGHEL, Christophe LECLERCQ, Philippe MABO

**L'auteur déclare être consultant pour les sociétés EBR, Medtronic, Sorin Group, S' Juge Medical et avoir bénéficié de crédits de recherche de Medtronic et Sorin Group.**

## RÉSUMÉ

*Grâce au développement de concepts nouveaux (défibrillateur implantable pour la prévention de la mort subite rythmique, resynchronisation cardiaque pour assister le cœur défaillant désynchronisé, etc.), les dispositifs électriques implantables cardiaques ont connu un remarquable essor au cours des vingt dernières années. Ils s'imposent comme une thérapie majeure en cardiologie. Leur développement récent a été plus dynamique que celui du médicament.*

*La période à venir sera celle des révolutions technologiques et d'une possible extension des indications cliniques. Dans les domaines de la stimulation cardiaque et de du défibrillateur implantable, la principale évolution attendue est la suppression des sondes endocavitaires. Elles sont la principale source des complications actuelles, avec un risque qui croît avec le temps et les ré-interventions. Les nanotechnologies ont permis la mise au point de stimulateurs miniaturisés totalement implantables dans les cavités cardiaques, supprimant le besoin de sondes, de poche pour le boîtier et même d'incision. De même, il est déjà possible de défibriller le cœur avec des systèmes implantables totalement sous-cutanés.*

*Optimiser la thérapie de resynchronisation est indispensable pour améliorer la réponse clinique et réduire le nombre de non-répondeurs (environ 30 % avec les systèmes actuels).*

\* Service de Cardiologie et maladies vasculaires, CHU Rennes — 35033 Rennes ;  
e-mail : jean-claude.daubert@chu-rennes.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Claude DAUBERT, même adresse.  
Article reçu le 1<sup>er</sup> février 2014, accepté le 3 février 2014

*La solution pourrait venir de la stimulation endocardique du ventricule gauche sous réserve d'un rapport risque-bénéfice acceptable. À côté de la resynchronisation, la neuromodulation en particulier par stimulation vagale, apparait très prometteuse pour le traitement de l'insuffisance cardiaque réfractaire.*

*L'avenir des dispositifs électriques implantables cardiaques est à l'évidence souriant.*

## SUMMARY

*Major improvements in implantable electrical cardiac devices have been made during the last two decades, notably with the advent of automatic internal defibrillation (ICD) to prevent sudden arrhythmic death, and cardiac resynchronisation (CRT) to treat the disorganized failing heart. They now constitute a major therapeutic option and may eventually supersede drug therapy.*

*The coming era will be marked by a technological revolution, with improvements in treatment delivery, safety and efficacy, and an expansion of clinical indications. Leadless technology for cardiac pacemakers and defibrillators is already in the pipeline, endovascular leads currently being responsible for most long-term complications (lead failure, infection, vein thrombosis, etc.). Miniaturized pacemakers based on nanotechnology can now be totally implanted inside the right ventricle through the transvenous route, thus eliminating leads, pockets and scarring. In the same way, totally subcutaneous ICD systems are now available, although they are currently only capable of delivering shocks, without pacing (including antitachycardia pacing).*

*In CRT, optimised delivery is important to improve clinical responses and to reduce the non-response rate (around 30 % with current technology). Endocardial left ventricular pacing could be a solution if it can be achieved at an acceptable risk. Multisite ventricular pacing is an alternative.*

*Besides CRT, neuromodulation, especially by vagal stimulation, is another important field of device research for heart failure. Preliminary clinical results are encouraging.*

La période qui vient de s'écouler a été celle des grands concepts cliniques : défibrillateur implantable pour la prévention de la mort subite rythmique, resynchronisation cardiaque pour aider le cœur défaillant désynchronisé. Partant de ces concepts, les prothèses électriques implantables cardiaques ont connu un essor remarquable et s'imposent aujourd'hui comme une thérapie majeure en cardiologie. Leur développement récent a été plus dynamique que celui du médicament.

La période qui vient sera différente, dominée par l'évolution (ou la révolution) des technologies et une meilleure définition des indications cliniques, ce qui ne signifie pas obligatoirement extension du champ d'application.

Cet article passe en revue les progrès à venir tels qu'on peut les entrevoir à ce jour dans quatre domaines thérapeutiques : la stimulation anti-bradycardie, le défibrillateur automatique implantable, la resynchronisation cardiaque et la neuromodulation cardiaque, seule vraie nouveauté.

## STIMULATION CARDIAQUE ANTI-BRADYCARDIE

Le premier stimulateur cardiaque intracorporel a été implanté en Suède à l'hôpital Karolinska en 1958. Depuis, cette technologie a connu un extraordinaire développement. Chaque année, 60 à 65 000 *pacemakers* sont implantés en France et environ un million à travers le monde. L'indication principale est représentée par les bradycardies symptomatiques, essentiellement les blocs atrio-ventriculaires de haut degré et les dysfonctions sinusales. Aujourd'hui, la technologie des *pacemakers* a atteint un très haut degré d'efficacité et de sécurité. La technique garde néanmoins un « tendon d'Achille » : la ou les sondes endocavitaires qui relient le boîtier au cœur. Elles sont à l'origine de la plupart des complications dont le risque augmente avec le temps et les ré-interventions : fractures du conducteur, altérations de l'isolant, thromboses veineuses, infections, etc., sans compter les interférences pour lesquelles les sondes jouent le rôle d'antennes, notamment l'IRM.

La principale évolution attendue est le stimulateur sans sonde qui permet de s'affranchir des sondes endocavitaires. Implanté directement dans les cavités cardiaques, il dispense du boîtier sous-cutané, de la poche et de la cicatrice. Un rêve de plus de 40 ans (première expérimentation animale en 1970 [1]) est devenu réalité en 2011 avec la première implantation chez l'homme d'un dispositif miniaturisé (nanotechnologies) Il se présente comme un petit cylindre dont le volume est de 1 cm<sup>3</sup> et le poids de 2 g (figure 1). Après abord veineux fémoral, Il est largué dans le ventricule droit au travers d'une gaine 18F et son extrémité (électrode active) est vissée à l'apex. Le dispositif contient une pile dont la longévité est estimée à 7 ans (100 % stimulation à 2.5V) et une puce électronique qui permet toutes les fonctionnalités d'un pacemaker classique en mode VVIR.

Une étude multicentrique de faisabilité technique et de sécurité chez 33 patients (LEADLESS study-Nanostim, ST Jude Medical, Sylmar, CA, USA) a été rapportée par V Reddy et al au congrès HRS à Denver en Mai 2013 [2] avec des résultats encourageants. Le dispositif a pu être implanté chez 32 patients avec un temps moyen de procédure de 28 mn. En aigu, la vis peut être rétractée en cas de position inadéquate et l'appareil repositionné. Il y a eu un cas léthal de perforation avec tamponnade. Les performances électriques semblent identiques à celles d'un appareil traditionnel tant à l'implantation (seuil : 0.8+0.6V ; impédance : 837+226 ohms ; amplitude de l'onde R : 10.8+2.0 mV) qu'à 3 mois. Ce dispositif a obtenu le marquage CE et devrait être commercialisé prochainement. La plupart des constructeurs développent des appareils de technologie voisine. Un deuxième dispositif est en évaluation clinique depuis peu.

Au-delà de la prouesse technologique, il faut s'interroger sur le bénéfice clinique réel et l'utilité pratique de ces nouveaux dispositifs intra-cavitaires totalement intégrés et autonomes. Les bénéfices théoriques sont principalement liés à l'absence de sonde et plus accessoirement, de nature cosmétique. Les limites sont connues. La technologie actuelle ne permet qu'une stimulation mono-chambre ventriculaire à fréquence asservie. Ainsi, les indications cliniques seront celles de ce mode simple, mais elles

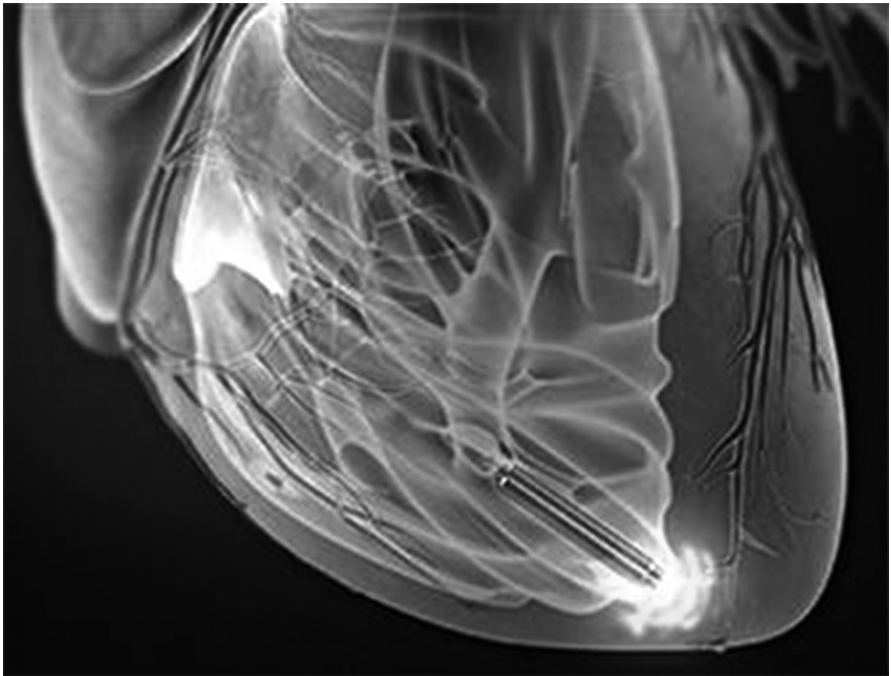


FIG. 1. — Stimulateur sans-sonde miniaturisé implanté à l'apex du ventricule droit (Courtesy of ST Jude Medical, Inc)

peuvent couvrir bon nombre des blocs atrio-ventriculaires de haut degré chez les patients en fibrillation atriale ou chez les sujets âgés [3] ainsi que les patients avec bradycardie paroxystique. Par ailleurs, ce dispositif devrait apporter une solution élégante à des situations cliniques difficiles tels les impossibilités d'abord veineux supérieur (thrombose cave, irradiation thoracique massive, etc.), les infections chroniques de paroi thoracique, etc.

Une autre limitation est la durée de vie de la batterie, même si une longévité de 7 ans peut apparaître satisfaisante en première analyse. Mais que faire si le patient vit plus longtemps que sa batterie : implanter un deuxième dispositif contigu au premier ? Même si le volume est réduit, la place est limitée dans des cavités cardiaques de taille normale ; tenter d'explanter pour faire la place à un nouveau dispositif ?... Ces interrogations sans réponse invitent à la prudence chez les sujets jeunes. On peut aussi continuer à rêver de batteries rechargeables, avec des concepts séduisants comme la récupération de l'énergie cardiaque !

D'autres incertitudes demeurent concernant les risques infectieux, thrombo-embolique, mécanique (perforation, obstruction, déplacement, migration, etc.) et les possibilités d'extraction tardive après endothélialisation. Des études sur de grandes populations et un suivi suffisamment long s'imposent.

Il n'en reste pas moins que cette technologie intégrée est très séduisante et devrait supplanter d'autres technologies sans sondes, imaginées et testées ces dernières années telles les ultrasons pour délivrer l'énergie à distance [4]. Le dispositif est complexe associant une batterie implantée dans une poche abdominale, un émetteur d'ultrasons sous-cutané placé dans un espace intercostal en face du cœur et réuni à la batterie par un câble, et un transducteur implanté sur l'endocarde qui convertit l'énergie ultrasonique en énergie électrique permettant de stimuler le cœur. Le système d'abord testé dans le ventricule droit [5] a secondairement été utilisé dans le ventricule gauche [5]. La lourdeur du dispositif et les difficultés pour obtenir une fenêtre acoustique stable en limitent l'intérêt clinique.

Une autre voie pourrait être les pacemakers biologiques utilisant la thérapie génique ou la thérapie cellulaire [6], mais aucune avancée concrète n'est intervenue récemment qui permette d'espérer une utilisation clinique prochaine. Il en va de même de l'utilisation de l'énergie produite par les mouvements du cœur pour le stimuler.

## LE DÉFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) a été introduit en 1980 par Michel Mirowski. Depuis, il a été validé comme le seul traitement préventif efficace de la mort subite arythmique, à la fois en prévention secondaire (prévention des récurrences chez des patients déjà victimes d'arrêt cardiaque ressuscité avec succès) et en prévention primaire chez les patients à haut risque d'arythmies ventriculaires malignes (post-infarctus avec fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 30\%$  ; insuffisance cardiaque systolique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 35\%$  ; cardiopathies génétiques, etc.). Dans toutes ces indications, le DAI a démontré qu'il réduisait le risque de mort subite mais aussi celui de mortalité de toutes causes. Chaque année, 10 000 DAI sont implantés en France et plus de 300 000 à travers le monde.

Les systèmes actuels gardent deux limites importantes : — la grande fragilité des sondes de défibrillation dont la technologie est beaucoup plus complexe que celle des sondes de stimulation. La dernière décennie a été marquée par des défaillances en séries, source d'accidents graves incluant des décès et d'un taux élevé de thérapies inappropriées [7, 8] — des algorithmes de détection et de traitement des arythmies imparfaits, source de chocs électriques trop fréquents et répétitifs. Outre leur caractère douloureux, les chocs répétés sont cause de détérioration de la fonction myocardique avec un risque accru de mortalité.

La priorité pour le proche futur est d'améliorer la fiabilité des sondes ou d'évoluer vers une technologie « sans sondes ». Le problème est beaucoup plus complexe que pour les stimulateurs car plusieurs composants ne peuvent être facilement miniaturisés, en particulier la pile et les condensateurs.

Une première avancée a été la mise au point de défibrillateurs totalement sous-cutanés, supprimant le besoin de sondes endocavitaires. Ce dispositif a été approuvé

par la *Food and Drug Administration (FDA)* en 2012. Il est maintenant disponible en France. Il est composé d'un générateur implanté en région latéro-thoracique gauche près de la ligne axillaire moyenne et d'une sonde tunnelisée sous la peau le long du bord gauche du sternum. Deux électrodes permettent en combinaison avec le boîtier, le choix de 3 vecteurs de détection (Figure 2). L'appareil est doté d'algorithmes puissants pour discriminer tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires, compensant l'éventuelle limite de la sonde unique. Son avantage majeur est l'élimination de la sonde endocavitaire, particulièrement apprécié des patients qui ont déjà été victimes de complications graves liées à ce type de matériel. Les limites ne sont pas négligeables : — impossibilité de stimulation anti-bradycardie (sauf en *back-up* sur une courte période de 30 sec), ils ne peuvent donc être utilisés chez les patients avec indication conventionnelle de stimulation — impossibilité de stimulation anti-tachycardie (ATP) ; la seule thérapie est le choc de défibrillation à énergie plus élevée que le choc endocavitaire (65-80 J) — l'impossibilité actuelle de télésurveillance — le volume et la position du boîtier peuvent être gênants pour le patient et favoriser des complications locales — l'incertitude sur la fiabilité à long-terme des sondes sous-cutanées en rappelant les déboires connus avec ce type de matériel au début des défibrillateurs implantables.

Les résultats encourageants des premières études [10] viennent d'être confirmés dans un essai multicentrique non-randomisé qui a inclus 330 patients avec indication standard de DAI, mais un âge moyen inhabituellement bas ( $52 \pm 16$  ans) et une large majorité d'indications de prévention primaire (79 %). Le système a pu être implanté avec succès dans 97 % des cas. Le taux de complications liées au fonctionnement du système n'a été que de 1 % à 6 mois. Des complications infectieuses locales sont survenues chez 18 patients (3 %), nécessitant l'explantation du matériel chez 4 ce qui correspond aux taux habituels observés avec les implants endocavitaires. Lors du test d'induction aigu, 99,8 % des épisodes de TV/FV ont été correctement détectés et ont été tous réduits par un choc de 65J après un délai moyen encore long de  $14,6 \pm 2,9$  sec (100 %). Pendant le suivi (11 mois en moyenne), 119 épisodes de TV/FV ont été traités dont 38 seulement en dehors d'orages rythmiques. Tous les chocs appropriés ont été efficaces. Le faible nombre de patients traités (N=21) et d'évènements démontre qu'il s'agit d'une population sélectionnée à bas risque. Enfin, l'incidence des chocs inappropriés reste élevée (13,1 %). Ils sont dus à des arythmies supra-ventriculaires rapides ou à une sur-détection (onde T).

Au total, une technologie prometteuse mais encore très limitée dans ses performances, dont il reste difficile de définir la place en dehors d'indications évidentes telles les impossibilités d'abord veineux ou les complications graves de la voie endocavitaire.

Une autre voie de progrès pour le DAI est et sera l'optimisation des algorithmes de détection et de traitement des arythmies. Plusieurs études récentes dont MADIT RIT [11] ont montré que des modifications simples telles l'augmentation du seuil de détection des TV rapides à 200 bpm et un délai accru avant l'application de l'ATP, réduisaient de 80 % le risque de chocs inappropriés ainsi que la mortalité. Ces innovations d'apparence banale sont en réalité majeures pour l'efficacité et la

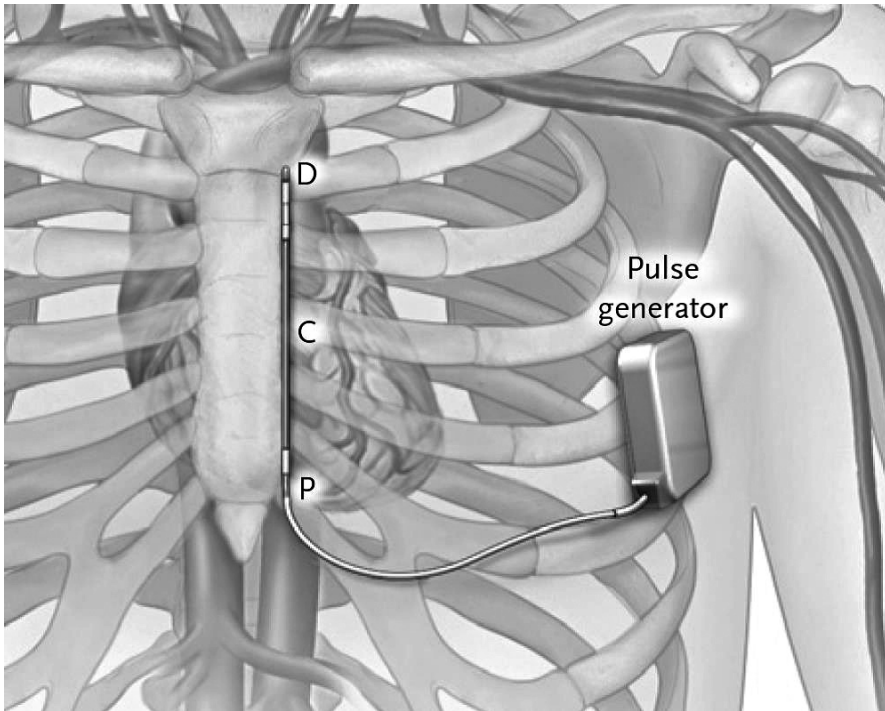


FIG. 2. — Système de défibrillation implantable totalement sous-cutané (with permission of the *New England Journal of Medicine* ; voir ref.9) D et P : électrodes de détection distale et proximale ; C = coil de défibrillation.

sécurité de cette thérapie, et le confort des patients. Elles doivent être encouragées et poursuivies.

Reste le problème des indications cliniques du DAI. Si elles sont à peu près claires dans le post-infarctus (encore que de nombreuses incertitudes demeurent sur la phase précoce) et l'insuffisance cardiaque à FE abaissée, elles demeurent très imprécises dans les autres situations, ne reposant que sur des consensus d'experts fragiles. De grands registres prospectifs internationaux sont en cours et devraient apporter une réponse dans les pathologies où les études randomisées ne sont pas possibles pour des raisons éthiques ou d'effectifs. C'est en particulier le cas des canalopathies où les indications prophylactiques de DAI ont probablement été trop nombreuses ces dernières années.

## LA RÉSYNCHRONISATION CARDIAQUE

La resynchronisation électrique est le seul traitement connu de la désynchronisation cardiaque qu'elle soit spontanée ou induite. Apparue au début des années 90 sous

l'impulsion des équipes françaises, la thérapie de resynchronisation a connu ses plus grands succès dans l'insuffisance cardiaque systolique. Elle est aujourd'hui reconnue comme un traitement majeur de l'insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA II-IV) chez les patients sous traitement médical optimal avec fraction d'éjection abaissée (< 35 %) et complexes QRS larges sur l'ECG. La resynchronisation est délivrée par un boîtier sous-cutané relié à trois sondes endocavitaires dont une sonde ventriculaire gauche placée dans le réseau veineux coronaire. Chez les patients avec fibrillation atriale, la sonde auriculaire n'est pas systématiquement implantée. L'appareil est doté ou non d'une fonction de défibrillation. En 2012, 10 000 appareils ont été implantés en France et plus de 200 000 à travers le monde.

En pratique, des problèmes techniques demeurent dont la définition de configuration optimale de stimulation. Depuis sa conception il y a 20 ans, la resynchronisation utilise une configuration biventriculaire en deux sites, un site endocardique dans le ventricule droit et un site épicaudique pour le ventricule gauche, idéalement en paroi postéro-latérale mais en pratique variable selon l'anatomie veineuse coronaire. Cette configuration est probablement acceptable pour une majorité de patients, mais elle ne l'est certainement pas pour tous. Une configuration non-optimale est probablement un facteur important de non-réponse ou de réponse imparfaite. La recherche de configurations plus performantes avec un rapport risque-efficacité favorable est une priorité actuelle. Plusieurs voies sont explorées :

- L'identification pré- ou péri-opératoire d'un site ventriculaire gauche optimal qu'il faudra ensuite tenter d'atteindre par cathétérisme [14]. Cela nécessite des techniques de cartographie électrique pour repérer la zone d'activation la plus retardée, ou plus complexes d'imagerie avancée (ultrasons, IRM, imagerie multimodalités) pour identifier la zone de contraction la plus tardive, voire la combinaison des deux. Il n'est pas certain que cette technique très opératoire — et patient-dépendant connaisse un grand développement.
- La stimulation ventriculaire gauche multisite utilisant plusieurs sondes (Figure 3) ou plus simplement, une sonde unique avec électrodes multiples. Des sondes quadripolaires ont été récemment commercialisées. Elles permettent la sélection de multiples vecteurs de stimulation par programmation externe. Leur principal bénéfice est une meilleure stabilité autorisée par un positionnement plus distal dans la veine et une réduction du risque de stimulation phrénique. Il n'est pas encore démontré qu'elles améliorent l'efficacité hémodynamique et clinique de la resynchronisation.
- La stimulation endocardique du ventricule gauche est la solution la plus séduisante, au moins en théorie. Des études expérimentales récentes sur un modèle de cœur défaillant et désynchronisé [15], ont confirmé des connaissances anciennes. Par le réseau de Purkinje, la stimulation endocardique permet une activation plus rapide et beaucoup plus homogène du myocarde ventriculaire gauche comparée à une stimulation épicaudique réalisée en vis-à-vis. La réponse mécanique évaluée par les indices de contractilité et les courbes pression-volume est



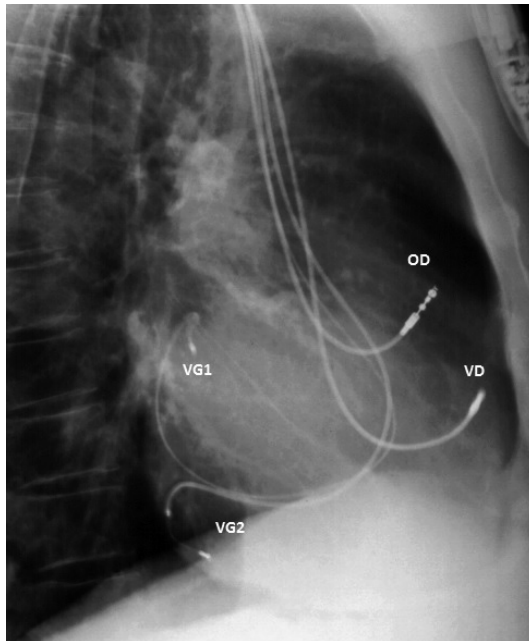


FIG. 3. — Radiographie thoracique de profil. Système de resynchronisation cardiaque avec deux sondes de stimulation ventriculaire gauche introduites via le sinus coronaire : l'une placée sur la paroi latérale haute (VG1), l'autre sur la postéro-latérale basse (VG2). Les deux autres sondes sont placées dans le ventricule droit (VD) et dans l'oreille droite servant à piloter le système (OD).

constamment de meilleure qualité ; de plus elle est relativement indépendante du site de stimulation endocardique. Chez l'homme, on sait de longue date réaliser une stimulation endocardique permanente du ventricule gauche. Les premiers cas ont été rapportés par des équipes françaises à la fin des années 90. Depuis, plusieurs méthodes ont été décrites : voie transseptale avec abord bas et haut combinés, ou par voie haute exclusive ; voie artérielle rétrograde avec largage d'un transducteur (système de pilotage par ultrasons [5]) sur la paroi latérale du VG ... En fait, le problème n'est pas tellement technique. Il est surtout de sécurité car toutes ces techniques comportent le risque intrinsèque de complications. Elles sont essentiellement au nombre de trois : — un risque thrombo-embolique, en particulier d'AVC chez ces patients insuffisants cardiaques avec cavités dilatées et hypokinétiques ; on sait déjà qu'une anticoagulation efficace et continue sera nécessaire — un risque valvulaire avec des insuffisances mitrales induites ou aggravées par le passage de la sonde à l'instar de ce qu'on connaît dans le cœur droit avec les insuffisances tricuspides induites ou majorées [16] , mais on se trouve ici dans le cœur gauche ! — infectieux avec un risque possiblement accru d'endocardite dans le cœur gauche. Il faut en rapprocher les difficultés et dangers attendus d'une extraction de sonde.

En résumé, le développement espéré de la stimulation endocardique du ventricule gauche ne sera possible qu'au terme d'études multicentriques démontrant un rapport risque-bénéfice favorable sur une période d'observation suffisamment longue.

En ce qui concerne les indications cliniques dans l'insuffisance cardiaque systolique, plusieurs indications restent à valider. Ainsi, chez les patients en fibrillation atriale, la resynchronisation bénéficie d'un classement particulièrement avantageux dans les recommandations internationales [12] (classe IIa), qui a permis une croissance rapide des implantations. Dans le registre européen de 2009, 30 % des patients implantés étaient en FA permanente ! Pourtant, aucune preuve clinique solide ne permet de supporter un tel niveau de recommandation. De plus, les patients en FA sont plus âgés, ont plus de comorbidités et un pronostic plus sévère que les patients en rythme sinusal. La réalisation d'un vaste essai clinique de morbi-mortalité est nécessaire. Dans l'idéal, il devrait comparer les diverses stratégies de traitement actuellement disponibles : traitement pharmacologique, ablation de FA, et resynchronisation, avec ou sans interruption de conduction atrio-ventriculaire. Il ne faut toutefois pas sous-estimer les obstacles pour mettre en œuvre une telle étude : absence de soutien de l'industrie satisfaite de la situation présente, réserves du corps médical...

D'autres indications potentielles ont récemment été évaluées avec des résultats négatifs (patients avec QRS « fins » sélectionnés sur des critères échographiques de désynchronisation mécanique) ou non-conclusifs (patients avec indication classique de stimulation pour bloc atrio-ventriculaire de haut degré). L'étude Block-HF [13] est certes positive sur son critère primaire mais il était pour le moins composite, tiré par sa composante la plus faible (échocardiographique). De plus, le rapport bénéfice-risque est incertain avec un taux de complications liées à la procédure deux à trois fois plus élevé que celui habituellement rapporté dans les essais sur la stimulation double-chambre. Il faudra attendre les résultats de l'étude BIOPACE (2014 ?), étude de mortalité de plus grande ampleur pour conclure ce chapitre et savoir si la stimulation biventriculaire constitue ou non le mode de choix pour ces patients. Rappelons qu'en France, l'âge moyen des patients implantés pour bloc atrio-ventriculaire de haut degré est de 80 ans !

Les prochains essais s'intéresseront à la prévention de l'insuffisance cardiaque plus en amont que dans les précédentes études (Reverse, MADIT CRT et Raft). L'étude MIRACLE EF a débuté, recrutant des patients symptomatiques avec fraction d'éjection peu ou moyennement altérée (36-50 %) et un bloc de branche gauche typique. Les résultats ne sont pas attendus avant 2017. Il n'est pas exclu que entre-temps, d'autres études soient entreprises dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ainsi que dans le post-infarctus...

Ainsi, la resynchronisation cardiaque garde de très larges perspectives de développement.

## LA NEUROMODULATION CARDIAQUE

L'ère de la neuromodulation cardiaque est en voie de s'ouvrir. Les perspectives sont très intéressantes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, mais également pour la prévention des arythmies chez les patients à haut risque ou pour prévenir les effets délétères de l'ischémie/reperfusion. La neuromodulation est une idée ancienne puisque la première description en cardiologie date des années 1970 dans le traitement de l'angor réfractaire. Elle a été à cette époque abandonnée pour des contraintes techniques. Depuis elle s'est développée en neurologie dans le traitement des épilepsies réfractaires avec un recul d'environ 15 ans, et plus récemment dans le traitement de la dépression.

L'objectif de la neuromodulation dans l'insuffisance cardiaque est de modifier la balance sympathico-vagale (en augmentant le tonus parasympathique) afin de rompre le cercle vicieux de cette pathologie chronique. Elle se décline en quatre approches principales : la stimulation vagale, la dénervation rénale utilisée par ailleurs dans le traitement de l'HTA réfractaire, la stimulation médullaire et la stimulation des barorécepteurs. Les différents constructeurs de prothèses implantables ont investi dans l'une ou l'autre des approches, mais le dispositif le plus abouti reste la stimulation vagale qui consiste en une stimulation sélective de certaines fibres du nerf vague, principal composant du système parasympathique [17].

Les mécanismes d'action qui contribuent aux effets bénéfiques de la stimulation vagale sont encore mal compris. Outre les modestes variations du rythme cardiaque qui ne jouent probablement pas un rôle important dans la réponse clinique, il pourrait s'agir d'une action anti adrénergique par modification de la balance sympathico-vagale ou encore une action anti-inflammatoire. De nombreuses études expérimentales et cliniques ont démontré l'étroite association entre la diminution du tonus parasympathique et l'augmentation de la mortalité cardio-vasculaire. Dans le même temps, les résultats encourageants des tentatives expérimentales et cliniques pour moduler l'activité parasympathique ont conduit à des études expérimentales dans l'insuffisance cardiaque. Sur des modèles animaux de cardiopathie ischémique, la stimulation vagale améliore de façon significative la survie en prévenant l'altération de la pompe cardiaque et le remodelage négatif du ventricule gauche [18]. On peut observer une amélioration significative des paramètres de fonction systolique (fraction d'éjection, diamètres télé-systolique et télé-diastolique du ventricule gauche), une diminution significative des biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque et de l'inflammation.

Les résultats d'une première étude de faisabilité chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, publiée en 2008 ont autorisé la réalisation d'une étude multicentrique plus large [19]. Au total 32 patients insuffisants cardiaques en classe NYHA II — III malgré un traitement médical optimal, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\leq 35\%$  ont été recrutés dans une étude préliminaire parue en 2011. Les résultats sont encourageants avec une

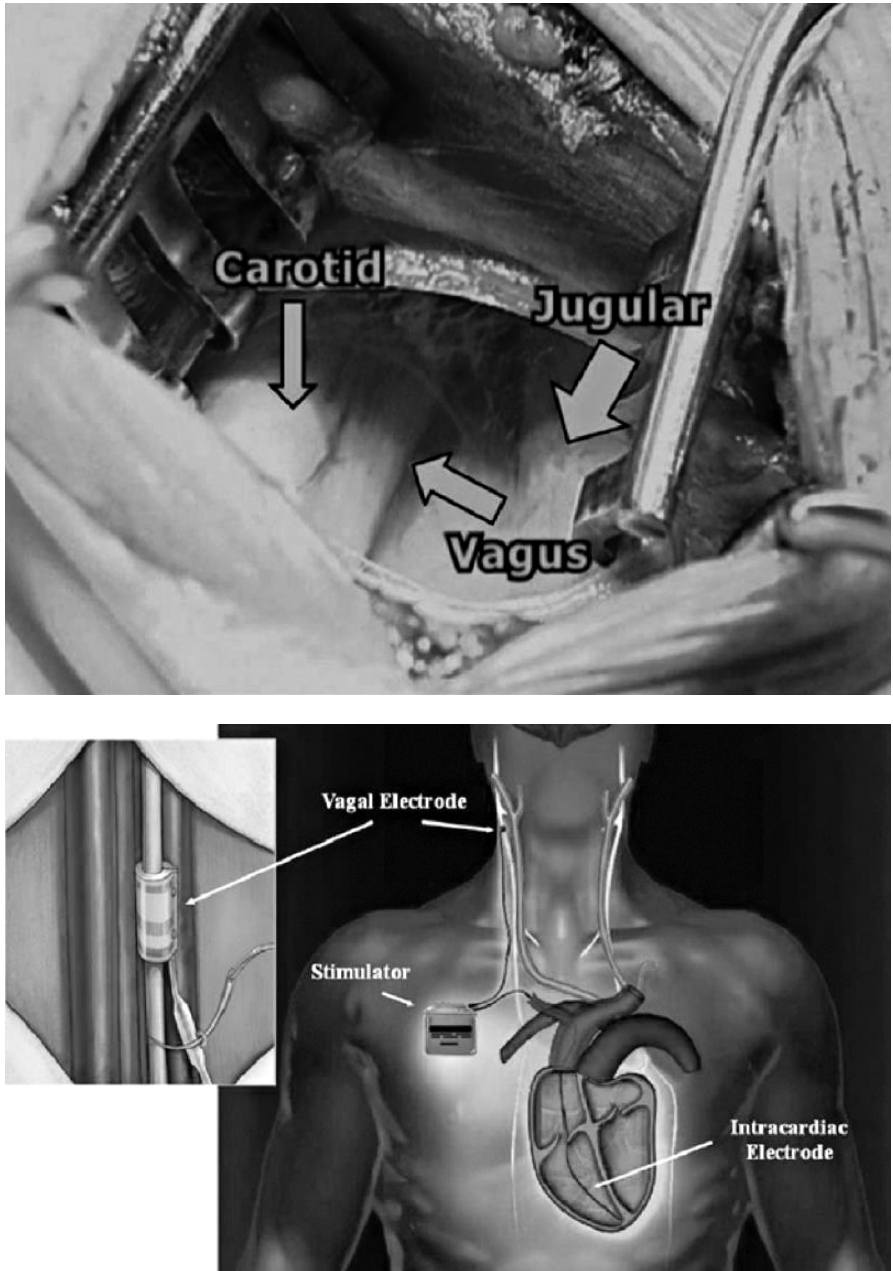


FIG. 4. — Système implantable de stimulation vagale pour l'insuffisance cardiaque (with permission of the *European Journal of Heart Failure* ; cf. ref. 19)

amélioration de l'ensemble des paramètres mesurés à 6 mois, dont la classe NYHA, la distance de marche de 6 min, les scores de qualité de vie, le diamètre télé systolique ventriculaire gauche et la fraction d'éjection du ventricule gauche [20]. Reste à confirmer ces bons résultats sur des études multicentriques de grande envergure. Plusieurs essais dont les résultats devraient être connus dans les prochaines années sont actuellement en cours et tentent de valider cette nouvelle approche thérapeutique.

D'un point de vue technique, la stimulation vagale consiste à délivrer des impulsions électriques à courant faible au niveau des fibres parasympathiques carotidiennes. Certains systèmes comportent une sonde intraventriculaire droite pour détecter la fréquence cardiaque afin d'une part de stopper la stimulation vagale en cas de bradycardie excessive et de stimuler le cœur si besoin, et d'autre part de délivrer une stimulation vagale avec un retard déterminé à partir de l'onde R dans les systèmes dits en boucle fermée. L'implantation de ces stimulateurs se déroule en deux temps. Après implantation de l'électrode intracardiaque, il est nécessaire de recourir à une équipe chirurgicale pour isoler le nerf vague à travers une incision latéro-cervicale et insérer le dispositif de stimulation vagale qui engaine le nerf (Figure 4). Après tunnelisation de la sonde, le boîtier est implanté en position habituelle dans la région sous claviculaire.

L'engouement pour cette nouvelle approche ne doit pas occulter les limites. En effet outre les complications liées à l'implantation (hématome, infection de matériel, lésions nerveuses ou vasculaires...) ou au matériel de stimulation (rupture, dysfonctionnement ou déplacement de sonde...), la stimulation vagale peut générer ses propres effets secondaires : dysphonie, toux chronique, douleur chronique, dyspnée, nausées, bradycardie, syndrome d'apnée du sommeil...

Enfin de nombreuses questions restent à résoudre notamment sur le type et les algorithmes de stimulation à appliquer. En effet, le nerf vague est composé de différentes fibres nerveuses ayant des propriétés différentes de dépolarisation et de conduction, sa stimulation s'avère très complexe, en tous les cas non comparable à la stimulation cardiaque. L'étape ultérieure, si le bénéfice clinique est validé, sera l'intégration de cette technologie dans les appareils de resynchronisation, stimulateurs ou défibrillateurs, dans une stratégie de thérapies combinées.

## CONCLUSION

Les thérapies basées sur les dispositifs électriques implantables ont connu un essor considérable en cardiologie depuis vingt ans. Les progrès maintenant attendus sont à la fois technologiques, et de validation ou d'extension des indications cliniques. Mais peut-être aura-t-on l'heureuse surprise de voir émerger de nouveaux concepts qui viendront bouleverser les acquis ?

Cet article s'est volontairement concentré sur les aspects thérapeutiques, excluant les applications diagnostiques et de suivi des patients. La télésurveillance des

prothèses et le télé-suivi des patients via leur prothèse font déjà partie de notre quotidien. Ces applications vont-elles aussi connaître un formidable développement dans le futur, mais c'est une autre histoire !

## REFERENCES

- [1] Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P, et al. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *JW J Electrocardiol.* 1970;3:325-31.
- [2] Reddy VY, Khairkahan A, Ligon D, Miller MA, Neuzil P. Percutaneous *in vivo* placement of a novel leadless cardiac pacer: a first-in-man report. *Heart Rhythm.* 2013.
- [3] Toff WD, Camm AJ, Skehan D, et al. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med.* 2005;353:145-55.
- [4] Lee KL, Lau CP, Tse HF, et al. First human demonstration of cardiac stimulation with transcatheter ultrasound energy delivery : implications for wireless pacing with implantable devices. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:877-83.
- [5] Auricchio A, Delnoy PP, Regoli F, Seifert M, Markou T, Butter C. First-in-man implantation of leadless ultrasound-based cardiac stimulation pacing system: novel endocardial left ventricular resynchronization therapy in heart failure patients. *Europace.* 2013;15:1191-7.
- [6] Gard JG, Cha Y-M, Friedman PA. Leadless pacing and defibrillation systems. *Card Electrophysiol Clin.* 2013;5:327-35.
- [7] Birnie DH, Parkash R, Exner DV et al. Clinical presentation of Fidelis lead failure: a report from the Canadian Heart Rhythm Society Device Committee. *Circulation.* 2012;125:1217-25.
- [8] Hauser RG, Abdelhadi R, McGrill D, Kalinen Retel L. Deaths caused by the failure of Riata and Riata ST implantable cardioverter-defibrillator leads. *Heart Rhythm.* 2012;9:1227-35.
- [9] Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med.* 2010;363:36-44.
- [10] Weiss R, Knight BP, Gold MR, et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Circulation.* 2013;128:944-53.
- [11] Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 2012;367:2275-83.
- [12] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2013;34:2281-329.
- [13] Curtis A, Worley SJ, Adamson P, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368:1595-3.
- [14] Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1509-18.
- [15] Strik M, Rademakers L, van Deursen CJM, et al. Endocardial Left Ventricular Pacing Improves cardiac resynchronization therapy in chronic asynchronous infarction and heart failure models ; clinical perspectives. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:1191-200.
- [16] Lin G, Nishimura R, Connolly HM, et al. Severe symptomatic tricuspid valve regurgitation due to permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillators leads. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1672-5.

- [17] Singh JP, Kandala J, John Camm A. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. Eur Heart J. 2013 [En ligne].
- [18] Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. Circulation. 2004; 109:120-4.
- [19] Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, Landolina M, Rordorf R, Raineri C, et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. Eur J Heart Fail. 2008;10:884-91.
- [20] de Ferrari GM, Crijns HJGM, Borggreffe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. Eur Heart J. 2011;32:847-55.

## DISCUSSION

### M. André VACHERON

*Vous avez parfaitement souligné que le talon d'Achille des pacemakers actuels était la vulnérabilité des sondes endocavitaires d'entraînement électro-systolique et démontré l'intérêt des stimulations monoventriculaires intraventriculaires par sonde. Ne comporte-t-il pas un risque de perforation myocardique comme cela a été le cas dans l'étude de faisabilité de Reddy ? Comment pourra-t-on le retirer quand il sera arrivé à l'épuisement de son stock d'électricité ?*

*Que pensez-vous de l'optimisation automatique de la resynchronisation par un capteur de contractibilité myocardique fixé dans l'oreillette droite (système GOWR) ?*

L'implantation directe dans le ventricule droit d'un microstimulateur totalement autonome comporte un risque de perforation de la paroi ventriculaire. Un cas a été rapporté par Reddy *et coll.* dans l'expérience initiale sur 32 patients. Mais ce risque existe aussi avec la technologie classique utilisant une ou plusieurs sondes endocavitaires. Il reviendra aux larges études multicentriques en cours de déterminer le rapport risque-bénéfice-des deux technologies et en particulier de préciser si l'implantation intracardiaque directe comporte ou non un risque plus élevé de perforation.

Le retrait tardif d'un dispositif chroniquement implanté est théoriquement possible. Le système est doté d'un mécanisme qui permet le retrait au cours de l'implantation lorsque le dispositif n'a pu être correctement positionné. Ce mécanisme qui fonctionne en aigu, sera-t-il aussi efficace plusieurs mois ou plusieurs années après l'implantation lorsque la fibrose endocardique se sera développée ? Cela reste à démontrer.

De nombreux systèmes d'optimisation automatique de la resynchronisation cardiaque ont été développés et évalués, les uns basés sur l'analyse en temps réel du signal ECG, d'autres sur la mesure d'indices de contractilité dont le PEA par un capteur situé en bout de sonde (analyse des intervalles de temps systoliques). Malheureusement, aucun de ces algorithmes ne s'est montré supérieur à la programmation standard traditionnelle pour prédire la réponse à la resynchronisation cardiaque.

**M<sup>me</sup> Dominique LECOMTE**

*Auriez-vous un intérêt pour l'évaluation des dispositifs implantables en post-mortem ?*

À l'évidence. Tous les dispositifs électriques implantables, stimulateurs, défibrillateurs et appareils de resynchronisation sont dotés de mémoires très puissantes. Les appareils analysent l'activité électrique du cœur cycle après cycle, dans l'oreillette et le ventricule. Les troubles du rythme cardiaque sont stockés épisode après épisode, avec indication de leur date et heure de survenue, de leur durée et de leur nature. Le diagnostic fait par l'appareil peut être aisément validé par l'analyse de L'ECG endocavitaire, enregistré pour tout épisode. Un défaut de fonctionnement de l'appareil et des sondes peut aussi être diagnostiqué. On peut enfin noter que nombre de ces appareils sont munis de capteurs physiologiques qui renseignent en permanence sur l'activité physique (accéléromètre), la ventilation-minute, l'impédance thoracique (diagnostic de l'œdème pulmonaire)... L'interrogation post-mortem des dispositifs implantables peut être riche d'informations à condition qu'elle soit précoce. Une mort subite ou suspecte chez un patient appareillé, devrait justifier l'interrogation du boîtier.