

A monsieur le Professeur P Coumel

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse
Soyez assuré de notre respect et de notre grande considération

A monsieur le Professeur A Leenhardt

Vous avez inspiré et guidé ce travail
Veuillez accepter toute ma gratitude

A madame le Professeur D Le Guludec

Vous nous faites l'honneur et l'amabilité de juger ce travail

A monsieur le Docteur F Extramiana

Pour le précieux soutien que vous nous avez apporté durant ce travail

INTRODUCTION	4
A – La mort subite d'origine cardiaque	4
1. Définition	4
2. Epidémiologie	4
3. Etiologies	5
4. Facteurs de risque	10
5. Physiopathologie	13
6. Pronostic / Evaluation du risque de récidence	13
7. Traitement	15
B – Cas Particulier : la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde	18
C – Objectif de l'étude	19
 MATERIEL ET METHODES	 20
1. Prise en charge initiale des patients	20
2. Exploration rythmologique	21
3. Suivi des patients	23
4. Recueil des données	23
5. Analyses statistiques	24
 RESULTATS	 25
1. Population de l'étude	25
2. Coronarographie et revascularisation	27
3. Causes des morts subites	28
4. Exploration électrophysiologique	29
5. Caractéristiques des patients implantés	30
6. Suivi	32
 DISCUSSION	 34
1. Population de l'étude. Comparaison avec CASH, CIDS et AVID	34
2. Insuffisance coronaire	35
3. Cardiopathies non ischémiques	38
4. Résultats de la stimulation ventriculaire	39
5. Limites de l'étude	41
 CONCLUSION	 41
 BIBLIOGRAPHIE	 42

INTRODUCTION

A – LA MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE

1. Définition

La mort subite d'origine cardiaque est généralement définie comme une mort d'origine cardiaque survenue de façon inattendue dans l'heure suivant l'apparition de nouveaux symptômes (85). Cette définition a pour corollaire la présomption que le mécanisme de la mort est une arythmie ventriculaire maligne.

Cependant, la référence au temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la mort peut être prise en défaut lorsque le décès est survenu en l'absence de témoin, ce qui est le cas dans plus de 40% des morts subites (35,86). Par ailleurs, certaines causes non cardiaques peuvent entraîner une mort subite (embolie pulmonaire massive, rupture d'anévrisme de l'aorte, accident vasculaire cérébral entre autres), et en l'absence d'autopsie, la cause réelle du décès pourra rester méconnue. Ainsi, dans une étude rétrospective réalisée à partir d'un registre de 834 patients porteurs d'un défibrillateur automatique implantable (DAI), Pratt et coll. (86) ont constaté que le nombre de morts subites attribuées à une origine cardiaque pouvait varier d'un facteur 4 selon que les critères retenus pour la définition étaient plus ou moins restrictifs.

2. Epidémiologie

L'incidence de la mort subite chez l'adulte dans les pays occidentaux est d'environ 0,1 à 0,2% par an (35,108). On estime qu'elle représente environ 10% de la mortalité globale et 20 à 25% de la mortalité cardio-vasculaire (60), généralement secondaire à une insuffisance coronaire. Une étude (42) menée de 1985 à 1992 dans 2 départements français et portant uniquement sur les décès secondaires à une insuffisance coronaire chez des patients âgés de 25 à 64 ans révélait un taux de morts subites de 48% chez les hommes et de 43% chez les femmes.

Son incidence augmente avec l'âge. Cependant la proportion de morts subites sur l'ensemble des morts de cause cardiaque est plus importante dans les classes d'âge les plus jeunes (80).

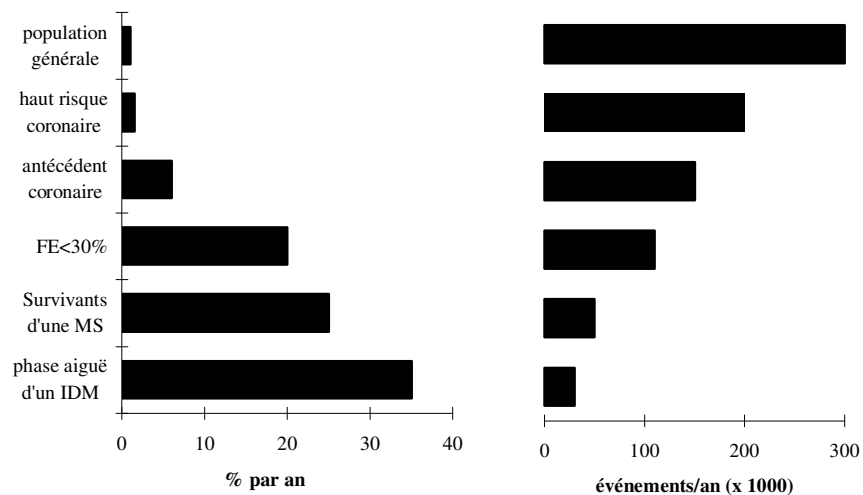
Les sous-groupes les plus à risque ne représentent pas la majorité des morts subites en termes de valeur absolue d'événements (fig.1), ce qui implique que les mesures de prévention

primaire concernant uniquement ces derniers n'auront qu'une faible incidence sur le nombre total de morts subites.

Par ailleurs, le risque de mort subite varie en fonction du temps dans une population à risque : il est maximal dans les mois qui suivent un événement cardiaque, et diminue progressivement par la suite (47,80).

Les données épidémiologiques concernant la mort subite en France sont rares et parcellaires. Nicolas et coll. (84) ont estimé que son incidence était de l'ordre de 10 à 12000 par an, en se basant sur la mortalité cardio-vasculaire totale et sur l'incidence de la mort subite dans les pays occidentaux. Mais ce chiffre est à prendre avec une grande prudence, comme le souligne son auteur.

Figure 1 : mort subite – incidence et nombre d'événements



3. Etiologies

. Cardiopathies ischémiques

Il existe un lien étroit entre mort subite et insuffisance coronaire puisque cette dernière représente environ 80% des causes de mort subite. Les études anatomiques réalisées chez les victimes de mort subite ont permis de révéler que 40 à 75% des cœurs étudiés portaient des cicatrices d'infarctus du myocarde (108). Récemment, une étude portant sur 270 patients décédés subitement retrouvait que 65% des cœurs examinés présentaient des lésions coronaires (25). L'analyse anatomique effectuée par Davis et coll. portant sur 100 victimes de mort subite ischémique (34) retrouvait dans 74 cas la présence d'un thrombus intraluminal, et dans 21 cas une fissuration de la plaque d'athérome.

Il existe 2 mécanismes pouvant être à l'origine d'une arythmie ventriculaire dans une cardiopathie ischémique, qui sont généralement associés (76). Il s'agit d'une part de l'ischémie aiguë, prédominant dans l'infarctus du myocarde et induisant plutôt une fibrillation ventriculaire, et d'autre part le substrat myocardique, qui correspond à la séquelle de nécrose, prédominant à la phase chronique et induisant plutôt une tachycardie ventriculaire dont le mécanisme est une réentrée.

A côté de l'insuffisance coronaire proprement dite, il faut signaler le risque spécifique, bien que faible, lié à la naissance ectopique d'une artère coronaire.

Le spasme coronaire, associé ou non à des lésions d'athérosclérose, est également responsable de mort subite. Il peut entraîner des épisodes d'ischémie silencieuse qui ne seront révélés que par les troubles du rythme ventriculaires induits (81).

. Cardiomyopathies

Elles représentent la deuxième cause de mort subite. Nous verrons plus particulièrement la cardiomyopathie hypertrophique, la cardiomyopathie dilatée et la dysplasie ventriculaire droite arythmogène.

La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie du myocarde génétiquement déterminée, dont la prévalence est de 2‰ dans la population des adultes jeunes (72). Son évolution naturelle est très variable, mais elle est marquée par un risque de mort subite évalué à 4 à 6% par an. Il s'agit de la première cause de mort subite chez l'adulte jeune, qui survient fréquemment chez des sujets asymptomatiques, d'où l'importance de quantifier le risque.

Les facteurs prédictifs d'un haut risque de mort subite sont (75) : un antécédent familial de mort subite en rapport avec une cardiomyopathie hypertrophique, la survenue de syncopes, en particulier chez l'enfant et l'adolescent, ou à l'effort chez l'adulte. Les renseignements obtenus par l'échographie permettent le dépistage, la quantification et la classification de la cardiomyopathie hypertrophique mais n'ont pas une bonne valeur prédictive. Les facteurs prédictifs d'un faible risque de mort subite sont : une réponse tensionnelle à l'effort normale et l'absence de tachycardie ventriculaire non soutenue sur l'enregistrement Holter. Les patients à haut risque bénéficient de la mise en place d'un DAI (98).

La cardiomyopathie dilatée est un syndrome caractérisé par une dilatation des cavités cardiaques associée à une diminution de la fonction systolique de l'un ou des 2 ventricules (106). Bien qu'elle apparaisse le plus souvent primitive, de nombreuses pathologies spécifiques du myocarde peuvent aboutir à la constitution d'une cardiomyopathie dilatée.

L'histoire naturelle se fait habituellement vers une dégradation de la fonction systolique et l'apparition d'une insuffisance cardiaque, bien que la stabilité voire une régression soient possibles, en particulier sous traitement. La mortalité globale est d'environ 50% à 5 ans, avec un taux de morts subites de 28% à 47% (100,101). Son mécanisme est variable et semble être influencé par l'étiologie. La survenue d'une syncope inexplicée est un facteur de mauvais pronostic chez les patients de classe fonctionnelle II à IV, la probabilité de mort subite à 1 an étant de 45% dans une étude réalisée par Middlekauff et coll. (78)

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène est une cardiomyopathie ayant une transmission héréditaire dans un tiers des cas, l'anomalie génétique étant portée par les chromosomes 1 et 14 (44). Son mécanisme correspond à une dégénérescence des myocytes qui sont remplacés par un tissu fibro-adipeux. Elle est localisée le plus souvent au ventricule droit sous forme de placards, mais peut s'étendre au ventricule gauche dans plus de la moitié des cas, ce qui aggrave le pronostic (71). Son diagnostic repose sur des éléments électriques, échographiques et angiographiques. Son évolution est marquée par la survenue de tachycardies ventriculaires habituellement déclenchées par l'effort (facteur adrénérgique) pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire, ce qui explique une mortalité d'environ 2% par an. Le traitement repose sur les β -bloquant associés à la mise en place d'un DAI en présence de facteurs de mauvais pronostic (31).

. Hypertrophie ventriculaire gauche

L'hypertrophie ventriculaire gauche, définie sur des critères électriques ou échographiques, est un facteur de risque indépendant de mortalité cardio-vasculaire et en particulier, de mort subite chez les patients ayant un antécédent d'hypertension artérielle (108). La survenue d'arythmies ventriculaires peut être favorisée par la prolongation de l'intervalle QT, l'ischémie et la fibrose interstitielle.

. Valvulopathies

Elles sont rarement responsables de mort subite. Ce sont les sténoses aortiques qui semblent être associées à une augmentation de ce risque, qui diminue sans disparaître complètement après un remplacement valvulaire.

Le prolapsus valvulaire mitral est une anomalie primaire du tissu constituant les feuillets mitraux ainsi que l'appareil sous-valvulaire (15). Il semble s'accompagner d'une augmentation du risque de mort subite, en particulier lorsqu'il est associé à une insuffisance

mitrale et à une dysfonction ventriculaire gauche (109). Certains travaux font état d'une augmentation de ce risque également en présence de modifications du segment ST et de prolongation de l'intervalle QT.

. Cardiopathies congénitales

La mort subite est une complication survenant principalement dans 4 malformations : la tétralogie de Fallot, la transposition des gros vaisseaux, la sténose aortique et les obstructions vasculaires pulmonaires (51). Elle peut survenir également tardivement après une réparation chirurgicale d'anomalies complexes telles que la tétralogie de Fallot ou la transposition des gros vaisseaux, et chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire primaire ou secondaire. Dans la tétralogie de Fallot, l'élargissement des QRS, en rapport avec la taille du ventricule droit, est un facteur prédictif du risque de mort subite (48).

. Myocardites

Elle se définit comme une inflammation du muscle cardiaque, le plus souvent causée par un agent infectieux. Son évolution pouvant être silencieuse, ce sont les études autopsiques qui nous permettent de connaître son épidémiologie. Elles suggèrent (37) que la myocardite est une cause majeure de mort subite chez l'adulte de moins de 40 ans (comptant pour environ 20% des cas) ; de plus, une inflammation du myocarde est retrouvée dans 1 à 9% des examens autopsiques réalisés dans la population générale (14,53). La biopsie endomyocardique, permettant de faire un diagnostic *in vivo*, donne des résultats très différents en fonction des études, malgré l'utilisation consensuelle des critères de Dallas (6), et semble sous-estimer la véritable incidence de la myocardite. L'inflammation pourrait jouer un rôle dans l'apparition d'une arythmie ventriculaire, ou bien intervenir comme un facteur déclenchant sur une cardiopathie sous-jacente. Il n'existe pas actuellement de consensus concernant l'évaluation du risque de mort subite dans la myocardite (87).

. Anomalies électrophysiologiques primaires

Le syndrome du QT long congénital est une maladie à transmission héréditaire (autosomique dominante pour le syndrome de Romano-Ward et autosomique récessive pour le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen), les gènes responsables étant portés par les chromosomes 1 (LQT1), 7 (LQT2), 3 (LQT3), 4 (LQT4) et 21 (LQT5 - LQT6) (107). Ces gènes codent certaines sous-unités des canaux potassiques et du canal sodique. Les mutations ont pour effet un allongement du potentiel d'action, ce qui peut entraîner l'apparition de post-

potentiels précoces qui sont responsables de la survenue de torsades de pointes. L'ECG de surface se caractérise par un allongement de l'intervalle QT, une morphologie anormale de l'onde T, et une bradycardie sinusale. Ces anomalies sont variables chez un même patient en fonction du temps. Les épisodes de torsades de pointes, déclenchés par un stress physique ou psychique sont habituellement spontanément régressifs, se manifestent par des syncopes. Ils peuvent cependant dégénérer en fibrillation ventriculaire et être responsables de morts subites.

Le syndrome de Wolff-Parkinson-White est dû à la présence d'un faisceau accessoire entre les oreillettes et les ventricules, qui peut se manifester par la survenue de tachycardies par rythme réciproque. Le risque de mort subite, évalué à moins d'1‰ par patient et par an, est lié au passage en fibrillation auriculaire avec une conduction aux ventricules par le faisceau accessoire. La fréquence ventriculaire très rapide peut alors dégénérer en fibrillation ventriculaire. Ce risque dépend de la période réfractaire antérograde du faisceau accessoire (17).

La fibrillation ventriculaire idiopathique survient habituellement chez les hommes d'âge moyen et compte pour environ 1% des morts subites survenant en dehors de l'hôpital. Les explorations morphologiques et électrophysiologiques sont généralement normales. Compte tenu du risque de récurrence, le traitement repose sur la mise en place d'un DAI. La torsade de pointes à couplage court est une entité électrocardiographique spécifique décrite par Leenhardt et coll. (66). Elle se rencontre chez les adultes d'âge moyen et semble avoir une prédisposition familiale. La particularité de ce syndrome réside dans l'absence de facteur reconnu comme favorisant la survenue de torsade de pointes et dans le couplage inhabituellement court de la première extrasystole. Ces patients présentent par ailleurs une diminution de la composante parasympathique de la variabilité sinusale. Le traitement par vérapamil diminue la fréquence de récurrence de torsades de pointes, mais ne prévient pas la mort subite.

Dans la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique (32,67), des salves de tachycardie ventriculaire (habituellement bidirectionnelle) surviennent lors d'un effort ou d'un stress. Elles peuvent également être déclenchées par la perfusion d'isoprénaline, mais sont rarement induites par la stimulation ventriculaire. Elles semblent être liées à une mutation du gène codant pour le récepteur de la ryanodine, situé sur le chromosome 1 (87).

Le syndrome de Brugada se caractérise par un bloc de branche droit associé à un sus-décalage du segment ST chez des patients ayant un cœur apparemment sain (18,19). Il est lié à une mutation du gène codant pour le canal sodique (SCN5A – chromosome 3), différente de celles rencontrées dans le LQT3 (55). Les anomalies caractéristiques de la repolarisation

peuvent être transitoires, mais sont démasquées par les bloqueurs des canaux sodiques (anti-arythmiques de classe I). La prévalence exacte du syndrome de Brugada n'est pas encore bien établie mais elle est plus fréquente en Asie du Sud-Est. Le risque de mort subite est lié à la survenue d'épisodes de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire polymorphe, parfois spontanément régressifs et n'entraînant alors qu'une syncope ou qu'un malaise. Ces troubles du rythme apparaissent plutôt en période nocturne ou au repos. Actuellement, le DAI est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité dans la prévention de la mort subite chez ces patients.

. Médicaments

L'effet pro-arythmique des médicaments anti-arythmiques est bien connu et l'effet délétère des anti-arythmiques de classe IC a été démontré dans le post-infarctus dans l'étude CAST (2,3). Il en est de même des arythmiques de classe IA et des médicaments prolongeant l'intervalle QT qui peuvent être responsables de torsades de pointes. Les agents inotropes (inhibiteurs des phosphodiesterases et amines vasoactives), en augmentant la concentration de calcium intracellulaire, ont un effet pro-arythmique majorant le risque de mort subite. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie pouvant être induites par les diurétiques ont également un rôle favorisant dans la survenue d'arythmies ventriculaires.

4. Facteurs de risque

. Age

L'incidence de la mort subite marque 2 pics en fonction de l'âge : de la naissance à 6 mois (mort subite du nourrisson) et de 45 à 75 ans (108). Chez l'adulte, la mortalité subite liée à l'insuffisance coronaire augmente avec l'âge. Cependant, la proportion de morts subites par rapport à la mortalité totale due à l'insuffisance coronaire diminue lorsque l'âge augmente.

. Sexe

Il existe une forte prépondérance masculine de la mort subite, principalement liée à la protection qu'apportent les hormones féminines sur l'athérosclérose. Le suivi à 20 ans de l'étude de Framingham (59) a retrouvé une augmentation de 3,8 du risque de mort subite d'origine coronaire chez l'homme par rapport à la femme. Il semble que cette différence de risque liée au sexe s'estompe avec l'âge.

. Hérité

Dans la mesure où l'insuffisance coronaire représente la principale cause de mort subite, les facteurs héréditaires intervenant dans la maladie athéromateuse contribuent au risque de mort subite. Par ailleurs, dans une étude prospective menée à Paris par Jouven et coll. (58), la survenue d'une mort subite chez l'un des parents représentait un facteur de risque indépendant de mort subite chez les hommes d'âge moyen (Odds Ratio : 1,8 après ajustement des facteurs confondants). Un résultat similaire avait été rapporté par Friedlander (46) dans une étude cas-témoin portant sur 235 arrêts cardiaques (Odds Ratio : 1,56).

Parmi les autres causes de mort subite, l'hérité joue un rôle dans la transmission de syndromes tels que le QT long congénital, la cardiomyopathie hypertrophique, le syndrome de Brugada et la dysplasie arythmogène du ventricule droit.

. Facteurs de risque biologiques

Les facteurs de risque d'athérosclérose que sont l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie augmentent parallèlement la mortalité totale et subite.

. Mode de vie et facteurs psycho-sociaux

Le tabagisme et l'obésité augmentent de façon plus importante la mortalité subite que la mortalité cardiaque totale. En cas de persistance de la consommation de tabac après une première mort subite, Hallstrom et coll. (56) ont montré que le risque de récurrence passait de 19% à 27%. Dans l'étude de Framingham (59), la mortalité subite augmentait avec l'index de masse corporelle.

Par ailleurs, il semble exister une augmentation du risque de mort subite en cas d'effort important chez une personne ayant habituellement un bas niveau d'activité physique. L'examen autopsique effectué par Burke et coll.(21) chez 25 hommes dont le décès était survenu à l'effort retrouvait une rupture de plaque dans 68% des cas, alors que ce taux était de 23% lorsque le décès était survenu au repos, ce qui plaide pour une cause ischémique aux morts subites liées à l'effort.

A la suite d'un infarctus du myocarde, le risque de mort subite est plus important en cas d'isolement social, de stress important et de syndrome dépressif (90). Un faible niveau d'éducation constitue également un facteur de risque.

. Facteurs de risque transitoires

Ils correspondent à un événement ou un état limité dans le temps et imprévisible qui est susceptible d'initier ou de permettre l'initiation d'une situation électrophysiologique instable (82). Ils peuvent être répartis en 4 groupes :

- Ischémie et reperfusion : La survenue d'un épisode ischémique, en particulier s'il existe une cicatrice d'infarctus, est un puissant facteur susceptible de déclencher un trouble du rythme ventriculaire. La reperfusion induit une instabilité électrique pouvant s'accompagner de post-dépolarisations.
- Facteurs systémiques : Ce sont les troubles électrolytiques (surtout l'hypokaliémie), ainsi que l'instabilité hémodynamique, qui ont un rôle favorisant dans l'apparition des arythmies ventriculaires, en particulier en cas de cardiopathie sous-jacente.
- Système nerveux autonome : il existe une relation étroite entre les anomalies de tonus du système nerveux autonome et la mort subite (7,92). L'innervation sympathique est susceptible de déclencher des arythmies ventriculaires malignes, alors que l'innervation parasympathique a au contraire un effet protecteur. Il existe 2 tests permettant d'évaluer l'activité du système nerveux sympathique : la sensibilité du baroréflexe et la variabilité sinusale, qui ont été évalués de façon conjointe dans le post-infarctus (62,63). Les résultats montrent qu'une diminution de la valeur de ces 2 critères correspond à une augmentation du risque de mort d'origine cardiaque. Leur valeur prédictive augmente lorsqu'ils sont associés entre eux, et à la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Toxiques : ce sont principalement les médicaments anti-arythmiques ou non, ayant un effet pro-arythmique, ou bien qui interviennent comme inhibiteurs enzymatiques (cytochrome P450 hépatique) et augmentent la toxicité d'autres molécules.

5. Physiopathologie

Les causes rythmiques de mort subite peuvent être divisées en 3 groupes : celles associées à une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire survenant d'emblée, celles associées à une tachycardie supra-ventriculaire avec une réponse ventriculaire très rapide (en présence d'un faisceau accessoire), et celles associées à une bradycardie ou une asystolie (9,82). Il faut rajouter à ces causes la dissociation électromécanique qui survient en cas d'altération très sévère du myocarde. Les arythmies ventriculaires sont de loin les plus fréquentes, et ce d'autant plus qu'une bradycardie peut provoquer l'apparition d'une fibrillation ventriculaire ou d'une torsade de pointes.

Le mécanisme à l'origine de la survenue de ces arythmies ventriculaires repose sur 3 facteurs (69) : la présence d'un substrat arythmogène, un facteur déclenchant et une variation dans le tonus du système nerveux autonome.

Le substrat arythmogène correspond à une zone de myocarde à l'intérieur duquel les temps de conduction et les périodes réfractaires sont inhomogènes. L'exemple typique est représenté par la cicatrice de nécrose, sur laquelle va pouvoir se créer un circuit de réentrée.

Le facteur déclenchant est classiquement une extrasystole ventriculaire dont l'intervalle de couplage est suffisamment court pour qu'elle survienne durant la période vulnérable de l'onde T du complexe QRS précédent. Ce couplage est sous la dépendance du facteur adrénergique et de la fréquence cardiaque.

Les extrasystoles ventriculaires apparaissent entre 2 seuils de fréquence cardiaque qui dépendent du tonus du système nerveux autonome(33). Ce dernier joue donc un rôle dans la probabilité de survenue du facteur déclenchant.

6. Pronostic / Evaluation du risque de récurrence

Deux études centrées sur la région de Miami (79) et de Seattle (26) retrouvaient un taux de récurrence de morts subites à 1 an de 10 et 12% respectivement. Les morts subites survenues à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde n'étaient pas prises en compte dans l'étude de Miami. Les taux de mortalité à 1 et 5 ans étaient de 17 et 43% respectivement dans l'étude de Cobb et coll. (26).

Dans le cas particulier des morts subites secondaires à une cardiopathie ischémique et bénéficiant d'un traitement associant revascularisation et β -bloquant, Furukawa et coll. (47) constataient un taux de récurrence de 14,5% à 1 an et de 21,1% à 2 ans, la majorité des événements survenant dans les 12 premiers mois.

Le risque de récurrence après un premier épisode de mort subite varie considérablement en fonction de la cause de celle-ci. Dans le cas d'un facteur favorisant transitoire (ischémie aiguë, dyskaliémie, médicament pro-arythmique), ce risque est faible dans la mesure où la cause peut être traitée ou supprimée. A l'inverse, lorsque aucune cause transitoire n'a pu être identifiée, le risque de récurrence est supérieur à 20%, ce qui justifie une exploration approfondie comportant plusieurs aspects (8,85).

. Recherche d'une cardiopathie sous-jacente

Compte tenu de la forte association existant entre l'insuffisance coronaire et la mort subite, la coronarographie est un élément fondamental, y compris chez les patients jeunes indemnes de cardiopathie connue.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche, est un élément important dans l'évaluation du risque tant dans la cardiopathie ischémique (11) que dans la cardiomyopathie dilatée (100). Elle pourra être quantifiée par angiographie ou par des méthodes non invasives.

En cas d'insuffisance coronaire, un test d'ischémie sera réalisé afin de juger l'intérêt d'effectuer un geste de revascularisation, qui devra précéder l'exploration rythmologique.

Dans le cas contraire, l'échographie permettra de dépister les cardiomyopathies dilatées, hypertrophiques et les Valvulopathies. En cas de suspicion de dysplasie arythmogène du ventricule droit, une angioscintigraphie cavitaire sera effectuée (71).

. Exploration rythmologique

Holter : de nombreuses études ont démontré le lien existant entre l'hyperexcitabilité ventriculaire (nombre et morphologie des extrasystoles ventriculaires ; tachycardie ventriculaire non soutenue) sur l'enregistrement des 24 heures et le risque de mort subite, notamment après un infarctus du myocarde (11,91). Par ailleurs, plusieurs études sont concordantes sur le fait qu'une fréquence cardiaque élevée et une diminution de la variabilité sinusale, sont 2 critères indépendants de risque de mort subite, par un mécanisme qui serait la diminution de l'activité parasympathique.

ECG haute amplification : cette méthode permet de rechercher la présence de potentiels tardifs ventriculaires, témoignant d'une inhomogénéité de conduction dans les ventricules. Les critères utilisés pour définir la présence de potentiels tardifs sont : la durée du QRS filtré (QRSd), la durée de la partie terminale du QRS dont l'amplitude reste inférieure à 40 μ volts (LAS40) et la racine carrée de l'amplitude des 40 dernières millisecondes du QRS (RMS40). La positivité pour les 3 critères représente un facteur de risque indépendant dans la survenue d'arythmies ventriculaires, en particulier à la suite d'un infarctus du myocarde (16,36,105).

L'exploration de la dynamique de l'intervalle QT, qui est un reflet de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire, s'est développée plus récemment que les méthodes précédentes. La durée de l'intervalle QT varie avec l'équilibre électrolytique, l'effet de certains médicaments, la fréquence cardiaque et le tonus du système nerveux autonome(68,70). Elle permet d'identifier des patients à risque d'arythmies ventriculaires malignes, notamment dans

le post-infarctus et dans la cardiomyopathie dilatée. Le critère qui semble être le plus informatif est la fréquence-dépendance de l'intervalle QT (38,70).

Stimulation ventriculaire programmée : elle a pour objectif de démasquer la présence d'un substrat arythmogène et d'évaluer le bénéfice d'un traitement anti-arythmique sur la récurrence d'une arythmie ventriculaire maligne. Ses limites tiennent aux variations de sensibilité et de spécificité en fonction du protocole et des critères de positivité utilisés. Cependant, pour ces derniers, il est généralement admis que l'induction d'une tachycardie ventriculaire soutenue ou d'une fibrillation ventriculaire chez un patient victime d'une mort subite sont des critères de mauvais pronostic, et que leur suppression par un traitement anti-arythmique est un bon indicateur de faible risque de récurrence (43,94).

7. Traitement

Les premières études se rapportant à la prévention secondaire de la mort subite se sont attachées principalement à évaluer l'efficacité respective des différents médicaments anti-arythmiques.

L'étude ESVEM (73,74) a ainsi comparé 7 anti-arythmiques (dont ne faisait pas partie l'amiodarone) dans une population de 296 patients dont l'âge moyen était de 65 ans et dont 80% avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, ayant présenté une arythmie ventriculaire maligne (responsable d'une mort subite dans seulement 22,6% des cas). Elle avait conclu à une supériorité du sotalol sur les anti-arythmiques de classe I : réduction du risque de mortalité totale et de mortalité de cause cardiaque d'un facteur 2.

La même année est parue l'étude CASCADE (4) dont l'objectif était de comparer le traitement empirique par l'amiodarone à un traitement anti-arythmique (classe I) guidé par une exploration électrophysiologique et/ou un enregistrement Holter, chez des patients à haut risque de récurrence de mort subite. Deux cent vingt-huit patients ont été inclus, âgés en moyenne de 62 ans, dont 82% présentaient une cardiopathie ischémique et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 35%. Il est à noter que seuls 6% avaient un traitement β -bloquant à leur sortie de l'hôpital alors que 37% étaient traités par un digitalique. Environ la moitié des patients inclus avaient par ailleurs bénéficié de la mise en place d'un DAI. Au terme du suivi, qui était de 6 ans, les patients traités par amiodarone avaient un taux de survie (exempt de mort subite ressuscitée et de choc délivré par le DAI) supérieur à celui des patients traités par anti-arythmique de classe I (53% contre 40%, respectivement ; $p=0,007$).

Parallèlement, les études de prévention primaire ont contribué à établir la supériorité de l'amiodarone dans le traitement préventif de la mort subite, qui est devenu le médicament de référence(24,28,93).

Le DAI est utilisé chez l'homme depuis 1980. Sa mise en place, qui nécessitait au début une thoracotomie, a été rendue possible par la suite par voie endovasculaire, ce qui a permis de limiter les complications liées à l'implantation. Plusieurs grandes études ont permis d'établir la supériorité du DAI sur les médicaments anti-arythmique dans la prévention primaire de la mort subite.

La première étude comparant le DAI aux médicaments anti-arythmiques avait pour critères de jugement, outre la mortalité globale et la survenue d'événements cardiaques, le rapport coût / efficacité (103,104). Les patients devaient avoir présenté une mort subite secondaire à une cardiopathie ischémique. La randomisation permettait de leur attribuer soit un DAI en première intention, soit un médicament anti-arythmique (classe I ou amiodarone) guidé par une exploration électrophysiologique. Soixante patients ont été inclus et au terme d'un suivi moyen de 27 mois, la mortalité était significativement plus faible dans le groupe DAI (14%) que dans le groupe anti-arythmique (35%), avec de plus un cross-over de 16 patients du groupe anti-arythmique vers le groupe DAI. Le rapport coût/efficacité était également en faveur du DAI en première intention.

Par la suite, 3 grandes études prospectives contrôlées ont été menées pour évaluer l'efficacité respective de ces 2 stratégies dans le cadre de la prévention secondaire.

Tout d'abord l'étude CASH (61), qui comparait les 2 stratégies (DAI et anti-arythmique) chez les patients ayant présenté une mort subite ressuscitée secondaire à une arythmie ventriculaire documentée survenue en l'absence d'un facteur favorisant transitoire. La randomisation permettait d'inclure les patients dans le bras DAI ou dans le bras médicament anti-arythmique. Dans ce dernier cas, une seconde randomisation avait lieu pour attribuer l'amiodarone, le métoprolol ou la propafénone (ce dernier bras fut interrompu par la suite en raison d'une surmortalité). L'inclusion des patients s'est déroulée de mars 1987 à mars 1996 avec un suivi de 2 ans pour le dernier patient inclus. L'arythmie ventriculaire responsable de la mort subite était une fibrillation ventriculaire dans 84% des cas et une tachycardie ventriculaire dans 16% des cas. Au terme d'un suivi moyen de 57 mois, il existait une réduction du taux de mortalité globale de 23% dans le bras DAI par rapport au bras anti-arythmique (différence non significative), alors que la mortalité était identique dans les bras amiodarone et métoprolol. Il existait également une réduction du taux de morts subites dans le

bras DAI. Par ailleurs, le taux de complications liées à l'implantation du défibrillateur était de 23%.

Par la suite, l'étude CIDS (29) comparait le DAI et l'amiodarone chez des patients ayant présenté une fibrillation ventriculaire documentée, une mort subite ressuscitée par défibrillation, une tachycardie ventriculaire soutenue syncopale ou dont la fréquence était supérieure à 150/mn et accompagnée d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35% ou une syncope avec par la suite soit un épisode de tachycardie ventriculaire spontanée durant plus de 10 secondes, soit une tachycardie ventriculaire soutenue induite par stimulation ventriculaire. Les critères de jugement étaient la mortalité totale et la mortalité de cause rythmique. Six cent cinquante neuf patients ont été inclus d'octobre 1990 à janvier 1997. Au terme d'un suivi moyen de 3 ans, il existait une réduction non significative de la mortalité totale (de l'ordre de 20% par an) et de la mortalité de cause rythmique en faveur du DAI. Il faut cependant mentionner que le nombre de patients traités par sotalol ou β -bloquant était plus important dans le groupe DAI que dans le groupe amiodarone (53,3% et 22,9% respectivement).

Enfin l'étude AVID (1) a comparé le DAI à un médicament anti-arythmique qui pouvait être l'amiodarone ou le sotalol. Les patients devaient avoir présenté : une fibrillation ventriculaire ressuscitée, une tachycardie ventriculaire syncopale, une tachycardie ventriculaire avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40% et des symptômes évoquant une mauvaise tolérance hémodynamique. Si les patients bénéficiaient d'un geste de revascularisation la fraction d'éjection ventriculaire gauche devait être inférieure ou égale à 40%. La randomisation permettait ensuite d'attribuer soit le DAI, soit le traitement anti-arythmique, avec dans ce dernier cas une nouvelle randomisation permettant d'attribuer l'amiodarone ou le sotalol pour les patients ne présentant de contre-indication à aucun des 2 médicaments. Le critère de jugement était la mortalité totale. De juin 1993 à avril 1997, 1016 patients ont été inclus dans l'étude. Au terme d'un suivi moyen de 18 mois, la mortalité était significativement plus faible dans le groupe DAI que dans le groupe médicament anti-arythmique (15,8% et 24%, respectivement). Le nombre de patients traités par β -bloquant était significativement plus important dans le groupe DAI.

B – CAS PARTICULIER : LA MORT SUBITE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Nous avons vu qu'un arrêt cardiaque était une complication relativement fréquente de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Ce risque est sous-tendu par des mécanismes électrophysiologiques au niveau cellulaire et tissulaire liés à la succession des phases d'ischémie et de reperfusion.

L'ischémie aiguë génère des perturbations biochimiques, électriques et mécaniques du muscle cardiaque. Dans les minutes qui suivent l'occlusion d'une artère coronaire, apparaît une lyse de la membrane des myocytes entraînant une libération d'ions K^+ , une entrée d'ions Ca^{2+} et une acidose, ce qui provoque une diminution du potentiel transmembranaire et une instabilité électrique.

Par la suite débute la phase de reperfusion, ce qui va majorer l'influx d'ions Ca^{2+} (augmentant la réponse à la stimulation adrénergique) et favoriser la formation de radicaux libres oxygénés qui ont une toxicité cellulaire. Elle représente la phase la plus arythmogène.

L'instabilité électrique va se traduire par une désorganisation des vitesses de conduction et des périodes réfractaires au sein du tissu ischémique et à sa périphérie. Par ailleurs, la fragmentation du thrombus, à l'origine de microembolismes diffus, va renforcer l'hétérogénéité électrique de la zone ischémique (40). Lorsque l'ischémie survient sur un tissu myocardique déjà altéré (cicatrice de nécrose, hypertrophie ventriculaire gauche), le risque de survenue d'arythmies est plus important.

Spaulding et coll. (97) ont récemment montré l'intérêt de réaliser une coronarographie immédiatement chez les survivants d'une mort subite. Un succès d'angioplastie constituait un critère de bon pronostic chez ces patients, durant la phase d'hospitalisation initiale. Se pose alors la question du pronostic à moyen et long terme, et en particulier celle concernant le risque de récurrence d'une arythmie ventriculaire maligne. Plusieurs études évaluant ce risque ont donné des résultats contradictoires (8,27,49,52,64,102), certains considérant qu'il s'agissait d'un phénomène directement lié à l'ischémie aiguë et donc limité dans le temps. Par conséquent, les recommandations internationales ne considèrent pas que ces patients doivent bénéficier de la mise en place d'un DAI (54,88).

C – OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de l'étude est d'évaluer prospectivement le risque rythmique chez les survivants de mort subite, y compris lorsque celle-ci sera survenue à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Après un délai minimum de 1 mois après l'épisode initial ou suivant un geste de revascularisation, une exploration rythmologique sera effectuée en maintenant le traitement habituel des patients, en vue de préciser les critères permettant de déterminer les patients les plus à risque de récurrence, c'est-à-dire ceux qui bénéficieraient le plus de la mise en place d'un DAI.

MATERIEL ET METHODES

1. Prise en charge initiale des patients

Tous les patients ayant présenté un arrêt cardio-respiratoire en dehors de l'hôpital ont été pris en charge par une équipe du SAMU ou de la BSPP (Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris). Dès leur arrivée sur les lieux, outre les manœuvres de réanimation habituelles, un enregistrement de l'ECG était réalisé par l'intermédiaire d'un défibrillateur. Il s'agissait d'un défibrillateur semi-automatique pour la BSPP, doté d'un algorithme capable d'analyser le tracé et de recommander la réalisation d'une cardioversion électrique s'il diagnostiquait une fibrillation ventriculaire. La cardioversion était alors déclenchée par le personnel assurant la réanimation. Les tracés précédant et suivant le ou les chocs étaient par ailleurs mémorisés et pouvaient être interprétés par la suite. Le défibrillateur utilisé par le SAMU imprimait un ECG qui était directement interprété par le médecin qui décidait s'il devait ou ne devait pas réaliser de cardioversion.

Lorsque l'arrêt cardio-respiratoire survenait au sein de l'hôpital, l'ECG était réalisé et interprété par le médecin assurant la réanimation.

Lorsque la réanimation pratiquée sur ces patients avait permis la reprise d'une activité cardiaque spontanée, qu'aucune cause non cardiologique évidente n'avait été retrouvée et que l'état hémodynamique le permettait, un transport en salle de cathétérisme était entrepris. La coronarographie avait pour but de rechercher une thrombose coronaire récente responsable d'un infarctus du myocarde. Si tel était le cas, une angioplastie primaire était réalisée.

Après la procédure, les patients étaient transférés dans un service de réanimation qui assurait leur prise en charge jusqu'à l'obtention d'un état hémodynamique stable autorisant l'extubation. La souffrance cérébrale consécutive à l'arrêt cardio-respiratoire était évaluée par un scanner cérébral initial et un électroencéphalogramme enregistré après sevrage de la sédation.

Par la suite, les patients étaient hospitalisés dans le service de cardiologie de l'Hôpital Cochin (Pr Simon Weber) ou de l'Hôpital Lariboisière (Pr Philippe Coumel). Durant cette période, un bilan cardiologique initial était réalisé.

Lorsque la mort subite était attribuable à un infarctus du myocarde, un traitement par anti-agrégant plaquettaire et par β -bloquant était débuté, associé si nécessaire à un IEC et à la prise en charge des facteurs de risque. La fonction systolique ventriculaire gauche était évaluée par échographie. Dans le cas d'une revascularisation incomplète lors de la procédure d'angioplastie initiale, une nouvelle angioplastie ou une revascularisation chirurgicale était programmée en fonction des indications.

Lorsque la mort subite n'était pas attribuable à un infarctus du myocarde, des explorations complémentaires destinées à déterminer sa cause étaient entreprises.

Une échographie cardiaque était réalisée pour dépister une cardiomyopathie.

La recherche d'un spasme coronaire était effectuée en salle de coronarographie par injection intraveineuse de 0,4 mg de méthylergométrine (Methergin). Le test était considéré comme positif s'il induisait le spasme d'au moins un segment de coronaire, entraînant des modifications ECG, accompagnées ou non d'une douleur angineuse (10).

Des modifications électrocardiographiques évocatrices de syndrome de Brugada était recherchées par injection intraveineuse de 2 mg/Kg de flécaïnide (Flécaïne) en 20 minutes, avec surveillance de l'électrocardiogramme (19). Une angioscintigraphie cavitaire du VD était réalisée si une dysplasie ventriculaire droite arythmogène était suspectée. Un traitement spécifique était débuté si une anomalie était retrouvée.

Parallèlement, l'état neurologique était réévalué de façon régulière par un neurologue.

Au terme de ces explorations, les patients étaient transférés dans un service de rééducation cardiaque, ou de rééducation fonctionnelle si les séquelles neurologiques le nécessitaient.

2. Exploration rythmologique

Comme nous l'avons vu précédemment, la période suivant la constitution d'un infarctus du myocarde est marquée par une instabilité électrique favorisant la survenue d'arythmies ventriculaires. De façon à n'explorer que le substrat arythmogène persistant après la cicatrisation de la zone nécrosée, les explorations rythmologiques n'étaient pas réalisées durant le mois suivant la survenue de la mort subite, y compris lorsque celle-ci n'était pas attribuée à une nécrose myocardique. En cas d'altération importante des fonctions supérieures, le patient était suivi en consultation et l'exploration était différée. Le traitement médical, en particulier par β -bloquant, était maintenu.

Les examens réalisés étaient les suivants :

- Holter sur 24 heures (enregistreurs Ela sur cassette ou carte mémoire [Synesis] – analyse par logiciel Elatec 3.03). L'enregistrement était validé puis interprété par un cardiologue expérimenté. Les données prises en compte étaient : la fréquence cardiaque moyenne sur 24 heures (FC24), la fréquence cardiaque diurne (FCD), la fréquence cardiaque nocturne (FCN), la déviation standard des intervalles RR correspondant à des QRS normaux (SDNN), le nombre d'extrasystoles ventriculaires (ESV), la présence de doublets et triplets, et d'épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS – durée inférieure à 30 secondes) ou soutenue (TVS - durée supérieure à 30 secondes).
- ECG haute amplification (Marquette). Les 3 critères analysés étaient la durée du complexe QRS filtré (QRSd), le LAS 40 (low amplitude signal / signal de faible amplitude) et le RMS 40 (root mean square / potentiel quadratique moyen).
- Exploration électrophysiologique standard : enregistrement continu de l'ECG de surface et des électrogrammes endocavitaires (baie Prucka Engineering) avec une stimulation ventriculaire programmée (SVP) (stimulateur Biotronik) réalisée en 2 sites (apex + infundibulum), 1-2 et 3 extrastimuli dont le couplage minimal était de 200 millisecondes, sans manœuvre pharmacologique.

La stimulation ventriculaire était considérée comme positive si elle permettait le déclenchement d'une tachycardie ventriculaire soutenue (définition : durée plus de 30 secondes et fréquence supérieure à 120 par minute) ou d'une fibrillation ventriculaire. Les périodes réfractaires ventriculaires à l'apex et à l'infundibulum étaient notées.

Pour les patients dont la mort subite n'était pas attribuée à une cause ischémique, et pour lesquels il n'était pas retrouvé de facteur transitoire ayant pu favoriser l'hyperexcitabilité ventriculaire, l'indication du DAI était portée en accord avec les recommandations internationales (54,88).

Les patients dont la mort subite était attribuée à une cause ischémique et pour lesquels la SVP s'était révélée négative étaient considérés comme étant à faible risque de récurrence de mort subite et le traitement β -bloquant seul était poursuivi.

Lorsque la SVP était positive, le risque de récurrence d'une arythmie ventriculaire maligne était considéré comme élevé. Un traitement par amiodarone (dose de charge puis dose d'entretien de 200 mg par jour) était rajouté en renforçant si nécessaire le traitement β -bloquant (augmentation de la posologie ou remplacement par un β -bloquant plus

bradycardisant). Après une période d'imprégnation d'un mois, une deuxième SVP était réalisée. Si elle était négative, le risque de récurrence de mort subite était considéré comme faible et le traitement associant β -bloquant et amiodarone était poursuivi.

Lorsque la deuxième SVP restait positive, le risque de récurrence d'une arythmie ventriculaire maligne n'était pas contrôlé par le traitement médical seul, et l'indication à la mise en place d'un DAI était posée. Par conséquent, il était proposé au patient la mise en place d'un DAI. L'implantation avait lieu au bloc opératoire sous anesthésie locale. Une vérification du seuil de défibrillation était réalisée en fin d'intervention sous anesthésie générale. Les patients restaient hospitalisés durant 4 à 6 jours et un contrôle des seuils de stimulation et de détection précédait la sortie. Les complications éventuelles telles qu'un hématome de la loge du boîtier ou un déplacement de sonde étaient notées. Après l'implantation, le traitement par amiodarone était arrêté.

3. Suivi des patients

Tous les patients étaient suivis par leur cardiologue habituel s'ils en avaient un, ou bien à la consultation du service.

Les patients pour lesquels un DAI avait été implanté étaient revus en consultation de contrôle de défibrillateur. La périodicité de ces consultations était de 3 mois durant la première année, puis de 6 mois par la suite. Devant tout événement inhabituel concernant le DAI ou en cas de survenue de manifestations fonctionnelles évocatrices d'arythmie ventriculaire, le patient devait rapidement contacter le service et un contrôle du DAI était réalisé.

4. Recueil des données

Les tracés ECG enregistrés durant l'arrêt cardio-respiratoire ont été interprétés par 2 cardiologues expérimentés de façon à authentifier, a posteriori, l'arythmie ventriculaire responsable de la mort subite. Les antécédents médicaux et chirurgicaux, les renseignements cliniques au cours de la mort subite et durant l'hospitalisation (notamment la durée de l'arrêt cardio-respiratoire, le nombre de chocs électriques externes, la présence de séquelles neurologiques) ont été colligés à partir du dossier d'observation du patient.

La méthode utilisée pour évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche était l'échographie cardiaque, car cet examen était réalisé systématiquement (contrairement à l'angiographie ventriculaire gauche). Lorsque plusieurs échographies avaient été réalisées, seule était prise en compte celle se situant le plus à distance de la mort subite au cours de

l'hospitalisation initiale, pour ne pas sous-évaluer la fonction systolique du fait de la sidération myocardique.

Concernant la coronarographie, le Holter, l'ECG haute amplification et la SVP, les données étaient recueillies à partir du compte-rendu original de l'examen.

Les données liées au suivi des patients dépendaient de l'implantation ou non d'un DAI. Pour les patients implantés, elles étaient issues de l'interrogation des mémoires du DAI. Les paramètres recherchés étaient la détection d'arythmies ventriculaires et les thérapies délivrées le cas échéant, ainsi que tout dysfonctionnement de l'appareil. Concernant les patients non implantés, ce recueil était effectué à partir du dossier de consultation pour les patients suivis dans le service ou en interrogeant par téléphone le médecin traitant ou le cardiologue du patient. Les éléments recherchés étaient la mortalité toutes causes confondues, la mortalité subite ou une hospitalisation liée à la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire. Le délai de suivi était calculé pour les patients non implantés entre la SVP et la dernière consultation, et pour les patients implantés entre l'implantation du DAI et la dernière consultation.

5. Analyses statistiques

Toutes les données ont été exprimées en valeurs moyennes \pm déviation standard (DS). La comparaison entre les différents groupes a été faite par un test t de Student non pairé pour les variables continues et par un test de Fisher pour les variables discontinues. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

RESULTATS

1. Population de l'étude

Du mois de juin 1997 au mois de mars 2001, 46 patients consécutifs ayant présenté une mort subite récupérée d'origine cardiaque ont été inclus dans l'étude (tableau 1) : 42 hommes et de 4 femmes dont l'âge était compris entre 17 et 80 ans (moyenne 51 ans).

Neuf patients avaient une cardiopathie connue au moment de la mort subite (20%).

Il s'agissait d'une cardiopathie ischémique pour 6 patients : 4 avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et avaient bénéficié d'une revascularisation par angioplastie (n°9,23,46) ou par pontage aorto-coronaire (n°19), et 2 patients étaient traités pour un angor d'effort (n°2,40).

La patiente n°4 présentait une cardiopathie congénitale (communication inter-auriculaire et inter-ventriculaire, bicuspidie et abouchement de la veine cave supérieure dans le sinus coronaire) opérée à l'âge de 5 semaines par un abord auriculaire droit.

Le patient n°5 présentait une cardiomyopathie hypertrophique. L'histoire familiale révélait que le père, la tante et la sœur étaient décédés subitement.

Le patient n°39 présentait un angor spastique documenté 2 mois avant la mort subite par un test au Méthergin, traité par une association de vérapamil et de molsidomine.

L'arythmie ventriculaire responsable de la mort subite a été dans 3 cas une tachycardie ventriculaire (n°3,20,46), et dans tous les autres cas une fibrillation ventriculaire (93 %). La durée moyenne de la réanimation a été de 20 minutes avec un intervalle de 5 à 50 minutes (médiane : 10 minutes).

L'ECG enregistré après récupération d'un rythme cardiaque spontané montrait dans tous les cas un rythme sinusal, sans trouble conducteur chez la plupart des patients, sauf un bloc de branche droit et hémibloc antérieur gauche chez une patiente (n°4), et un bloc de branche gauche chez 2 patients (n°5,27).

Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude

Patient n°	sexe M/F	âge (ans)	cardiopathie connue	mode ACR	Durée de la réanimation*
1	M	51	0	FV	30
2	M	48	ischémique	FV	5
3	M	57	0	TV	
4	F	17	congénitale	FV	30
5	M	29	hypertrophique	FV	
6	M	28	0	FV	30
7	M	60	0	FV	10
8	M	55	0	FV	5
9	M	53	ischémique	FV	10
10	M	43	0	FV	10
11	M	52	0	FV	
12	M	80	0	FV	
13	M	48	0	FV	15
14	M	63	0	FV	
15	M	51	0	FV	40
16	F	37	0	FV	
17	M	44	0	FV	
18	M	54	0	FV	20
19	M	56	ischémique	FV	
20	M	55	0	TV	5
21	F	71	0	FV	
22	M	53	0	FV	
23	M	46	ischémique	FV	10
24	M	50	0	FV	25
25	M	70	0	FV	
26	M	51	0	FV	
27	M	45	0	FV	30
28	M	57	0	FV	12
29	M	52	0	FV	40
30	M	56	0	FV	
31	M	33	0	FV	
32	M	53	0	FV	10
33	M	35	0	FV	
34	M	67	0	FV	
35	M	26	0	FV	25
36	F	70	0	FV	10
37	M	54	0	FV	5
38	M	46	0	FV	50
39	M	58	angor spastique	FV	
40	M	49	ischémique	FV	
41	M	48	0	FV	
42	M	60	0	FV	
43	M	55	0	FV	20
44	M	40	0	FV	35
45	M	50	0	FV	5
46	M	67	ischémique	TV	5
moyenne		51			19,5
SD		13			14

* information disponible pour 26 patients ; ACR : arrêt cardio-respiratoire

2. Coronarographie et revascularisation

Des lésions coronaires significatives ont été retrouvées chez 34 patients (74%) (tableau 2). L'atteinte du réseau coronaire était monotronculaire chez 18 patients, bitronculaire chez 6 patients, tritronculaire chez 9 patients et concernait uniquement le tronc commun chez 1 patient. Il s'agissait d'une thrombose coronaire récente chez 31 patients et d'une ou plusieurs sténoses serrées avec ou sans occlusion ancienne chez 3 patients (n°11,19,23).

Tableau 2 : résultats angiographiques (n = 45*)

absence de lésion coronaire significative – no (%)	11 (26%)
lésions coronaires significatives – no (%)	34 (74%)
monotronculaires	18
bitronculaires	6
tritronculaires	9
atteinte isolée du tronc commun	1

* l'indication de coronarographie n'a pas été retenue chez le patient n°5

L'artère responsable de l'infarctus a pu être déterminée avec certitude chez 28 patients (lésion monotronculaire ou thrombose récente en cas de lésions pluritronculaires). Il s'agissait dans 18 cas de l'interventriculaire antérieure (64%), dans 5 cas de la coronaire droite, dans 4 cas de la circonflexe et dans 1 cas du tronc commun. L'atteinte du réseau gauche représentait donc 82% du total des lésions.

Une angioplastie primaire concernant l'artère coronaire coupable a pu être réalisée chez 25 patients, et concernant 2 artères jugées co-responsables de l'accident aigu chez 2 patients (n°17,42). Une tentative d'angioplastie concernant une artère jugée co-responsable a échoué chez 1 patient (n°15). L'indication d'angioplastie n'a pas été retenue chez 4 patients (n°2,10,22,34) car l'artère occluse était de faible calibre. Les patients n°2 et 10 ont été traités médicalement et les patient n°22 et 34 par un pontage aorto-coronaire. L'angioplastie primaire a été suivie d'une revascularisation chirurgicale différée chez 1 patient (n°26), en raison d'une sténose significative du tronc commun.

Parmi les 3 patients chez lesquels il n'avait pas été mis en évidence de thrombose coronaire récente, les patients n°19 et 23 ont été traités médicalement et le patient n°11 par un pontage aorto-coronaire.

La coronarographie a permis de mettre en évidence un spasme de l'interventriculaire antérieure en l'absence de test de provocation chez un patient (n°9) ayant présenté une fibrillation ventriculaire 5 jours après un infarctus du myocarde antérieur traité par angioplastie de l'interventriculaire antérieure avec mise en place d'un stent.

3. Causes des morts subites

La cause la plus fréquemment responsable de la mort subite des patients inclus dans l'étude a été l'insuffisance coronaire, inconnue chez 28 patients et connue chez 6 patients (dont 4 présentaient une séquelle d'infarctus du myocarde).

Le diagnostic de spasme coronaire a été retenu dans 4 cas : le test au Méthergin, effectué en l'absence de sténose coronaire significative, a été positif chez 3 patients (n°8,24,39). Pour le patient n°9, la cause immédiate de l'arrêt cardiaque a été attribuée au spasme coronaire, dans la mesure où il n'existait pas de réocclusion de l'artère précédemment traitée par angioplastie.

Parmi les autres causes identifiées, 2 patients présentaient une cardiomyopathie dilatée (n°1,35), 1 patient une cardiomyopathie hypertrophique (n°5) et 1 patiente une cardiopathie congénitale opérée (n°4).

Chez un patient (n°31), le diagnostic retenu a été celui de myocardite devant un tableau clinique, biologique et une évolution électrique compatibles. Les biopsies endomyocardiques n'ont cependant pas pu apporter la preuve de ce diagnostic.

Chez un patient (n°38), l'ensemble des explorations se sont révélées négatives. Dans la mesure où les tracés initiaux montraient une tachycardie ventriculaire d'aspect torsadiforme récidivante, apparue le lendemain d'un effort inhabituellement important, le diagnostic retenu a été celui de torsade de pointes à couplage court, ce qui a été confirmé par la suite.

Pour les 2 patients restants (n°27,44), aucune cause n'a été identifiée et la mort subite a été attribuée à une fibrillation ventriculaire idiopathique.

Il est à noter que l'âge moyen des patients était plus élevé lorsque la cause de la mort subite était ischémique que non ischémique (54 ± 10 ans contre 36 ± 12 ans respectivement ; $p = 0,002$).

Tableau 3 : cause de la mort subite

ischémique – no (%)	38 (83%)
thrombose coronaire *	34
spasme	4
cardiomyopathie – no (%)	3 (7%)
dilatée	2
hypertrophique	1
autres – no (%)	5 (11%)
cardiopathie congénitale	1
myocardite	1
torsade de pointes à couplage court	1
FV idiopathique	2

* cette ligne regroupe les événements récents et anciens

4. Exploration électrophysiologique

La SVP a été réalisée chez l'ensemble des 46 patients (tableau 4). Vingt-neuf étaient traités par β -bloquant seul, 2 par une association β -bloquant + amiodarone (n°5,40), 1 par amiodarone seule (n°31), 3 par une association inhibiteur calcique + dérivé nitré (n°8,9,39), et 10 n'avaient pas de traitement soit du fait de l'absence d'indication, soit du fait d'une contre-indication aux β -bloquants (n°3,20,34).

Elle a été positive chez 13 patients (28%). Dix présentaient une cardiopathie ischémique (dont 9 un infarctus du myocarde récent et 1 un infarctus ancien suivi d'un pontage aorto-coronaire), les 3 autres patients présentaient une cardiomyopathie hypertrophique, une séquelle de myocardite et un angor spastique. La proportion de patients présentant une cardiopathie ischémique était identique dans le groupe des patients inductibles et non inductibles, de même que celle de patients traités par β -bloquant. Les patients dont la SVP était positive étaient plus âgés que ceux chez lesquels elle était négative (56 ± 13 contre 49 ± 12 ans), mais sans que cette différence ne soit significative ($p = 0,1$).

La fraction d'éjection ventriculaire gauche était significativement plus basse chez les patients ayant une SVP positive que chez les autres ($44 \pm 15\%$ contre $54 \pm 12\%$; $p = 0,004$). Une différence significative existait également pour les critères de potentiels tardifs ventriculaires, le QRSd et le LAS40 moyens étant plus élevés et le RMS40 plus bas chez les patients inductibles que chez les autres. De même, il n'y avait qu'un seul patient dont les 3

critères étaient positifs dans le groupe non inductibles (n = 27) alors qu'ils étaient 4 dans le groupe inductibles (n = 12 ; p = 0,02).

A l'inverse, les critères issus de l'enregistrement Holter n'étaient pas discriminants entre le groupe des patients inductibles et celui des patients non inductibles. Les valeurs concernant la fréquence cardiaque et la SDNN, le nombre d'ESV, de doublets, triplets et salves d'ESV (données non représentées), étaient comparables.

Chez 9 patients inductibles présentant une cardiopathie ischémique, une deuxième SVP a été réalisée après renforcement du traitement médical par de l'amiodarone. Seul 1 patient s'est avéré répondeur (n°25), pour lequel l'implantation d'un DAI n'a pas été retenue. L'arythmie ventriculaire déclenchée dans les 8 autres cas a été une TV soutenue. Ces patients ont été implantés à l'exception du n°42 qui a refusé.

Chez le patient n°34 il n'a pas été effectué de deuxième stimulation ventriculaire, dans la mesure où une récurrence de fibrillation ventriculaire était survenue 4 jours après l'épisode initial, puis plusieurs épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue par la suite, et que la fraction d'éjection ventriculaire gauche était très altérée. Un DAI a été mis en place à la suite de la première stimulation ventriculaire.

Les 3 patients dont la SVP initiale a été positive et qui n'avaient pas une cardiopathie ischémique ont été implantés.

5. Caractéristiques des patients implantés

L'indication d'implantation d'un DAI a été retenue chez 18 patients (40%) :

- 10 patients dont la mort subite était due à une insuffisance coronaire : 1 patient présentait une insuffisance coronaire ancienne sans argument angiographique pour une ischémie aiguë (n°19), 1 patient présentait une insuffisance coronaire ancienne et une ischémie aiguë (n°46) et 8 patients dont la mort subite, survenue à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, était révélatrice de l'insuffisance coronaire (n°3,20,21,28,32,34,40,42).

- les 8 patients indemnes d'insuffisance coronaire et présentant les cardiopathies suivantes : cardiomyopathie dilatée (n°1,35), fibrillation ventriculaire idiopathique (n°27,44), cardiomyopathie hypertrophique (n°5), cardiopathie congénitale (n°4), myocardite (n°31), angor spastique (n°39).

L'implantation ayant été refusée par l'un des patients (n°42), le nombre total d'implantations a été de 17.

Tableau 4 : résultats de la SVP initiale

Patient n°	Cardiopathie	Traitement	Arythmie induite	PTV			Holter				FE (%)
				QRSd	RMS	LAS	FCM	FCD	FCN	SDNN	
SVP POSITIVE (n = 13)											
5	CMH	Amio+BB	FV	191,5	20,16	55	57	58	54	75	45
19	isch	BB	TV	140,5	18,27	43	53	55	50	109	19
20	isch	0	FV	95	20,43	32,5	66	68	63	80	35
21	isch	BB	FV	99,5	18,2	35,5	82	83	79	78	30
25	isch	BB	TV	135,5	8	45	65	69	60	117	50
28	isch	BB	TV	112,5	14,61	44	-	64	-	60	50
31	myocardite	Amio	FV	108,5	28,8	36	78	95	62	194	60
32	isch	BB	TV	108,5	38,53	34	67	67	66	66	44
34	isch	0	FV	121,5	15,6	50,5	101	103	98	27	20
39	spasme	AC+DN	FV	-	-	-	45	48	43	98	60
40	isch	Amio+BB	TV	139	15,03	58	61	59	62	56	59
42	isch	BB	TV	120	39	15	61	64	57	115	55
46	isch	BB	TV	-	-	-	56	59	50	135	45
moyenne				124,7	21,51	40,8	66	69	62	93	44
SD				26,9	9,90	12,1	15,0	15,9	15,0	42,4	15
SVP NEGATIVE (n = 33)											
1	CMD	0		105	11,76	41,5	83	89	75	101	40
2	isch	BB		-	-	-	72	84	63	168	60
3	isch	0		-	-	-	-	-	-	-	60
4	cong	0		133,5	11,1	49,5	65	68	60	142	60
6	isch	BB		88	138,3	20	81	86	75	91	45
7	isch	BB		98,5	37,02	27	63	66	60	79	56
8	spasme	AC+DN		105	43	18,1	58	61	53	143	60
9	spasme	AC+DN		86	56,04	25	73	74	71	93	60
10	isch	BB		99	52,08	27	59	60	56	97	60
11	isch	BB		94	78,32	32	62	63	59	99	60
12	isch	BB		94	72,48	20,5	47	47	45	111	60
13	isch	BB		78	54,67	19,5	50	49	51	82	60
14	isch	BB		101	45,47	28	53	53	51	69	60
15	isch	BB		99	30,7	36,5	55	55	55	65	68
16	isch	BB		82,5	38,7	19	63	64	61	56	50
17	isch	BB		104,5	29,9	29	57	62	53	160	55
18	isch	BB		79	50,78	18	60	62	57	96	55
22	isch	BB		95,5	64,02	30	53	54	49	87	60
23	isch	BB		116	22,73	38,5	88	94	76	92	15
24	spasme	0		-	-	-	58	63	49	174	60
26	isch	BB		105	24,14	31,5	63	63	64	155	60
27	0	0		-	-	-	81	82	79	77	60
29	isch	BB		98,5	44,84	28	69	78	59	166	20
30	isch	BB		111,5	17,83	38,5	62	64	59	85	60
33	isch	BB		98,5	28,1	34	79	91	67	172	55
35	CMD	0		103	31,28	36,5	71	70	70	123	35
36	isch	BB		108	23,86	31	65	66	64	90	55
37	isch	BB		94,5	39,06	27	58	58	56	75	47
38	TdP	0		95	88,82	22,5	59	64	53	136	60
41	isch	BB		100,5	51,84	22	61	61	61	57	47
43	isch	BB		92,5	72,51	16	60	60	57	81	60
44	0	0		-	-	-	98	108	85	88	60
45	isch	BB		-	-	-	71	73	66	56	35
moyenne				98,5	47,99	27,9	65	68	61	105	54
SD				11,6	26,87	8,0	11	14	9	37	12
p				0,009	0,001	0,006	NS	NS	NS	NS	0,004

CMD, CMH = cardiomyopathie dilatée, hypertrophique; cong = cardiopathie congénitale; isch = cardiopathie ischémique; TdP = torsade de pointes

BB = β -bloquant; Amio = amiodarone; AC = inhibiteur calcique; DN = dérivé nitré

6. Suivi

. Patients n'étant pas porteurs d'un DAI

Sur les 28 patients pour lesquels l'indication de DAI n'a pas été retenue, le suivi a été disponible pour 23 sur une période moyenne de 27 ± 14 mois (4 à 47 mois). Aucun patient suivi n'est décédé durant la période de l'étude, ni n'a été hospitalisé en raison d'un trouble du rythme ventriculaire. Pour le patient n°23, nous disposons d'un suivi clinique durant 17 mois, et par la suite nous savons seulement qu'il n'est pas décédé, d'après les renseignements obtenus auprès de l'état civil.

. Patients porteurs d'un DAI

L'ensemble des patients pour lesquels l'indication de DAI a été retenue ont été suivis, sur une période moyenne de 16 ± 13 mois (3 à 44 mois). Un patient est décédé (n°19) d'une cause non cardio-vasculaire (péritonite).

Des événements rythmiques sont survenus chez 2 patients :

- le patient n°34 a présenté 14 épisodes de fibrillation ventriculaire, 5 mois après l'implantation, alors qu'il était traité par 200 mg d'amiodarone. Par la suite, le traitement a été renforcé par un β -bloquant faiblement dosé (bisoprolol : 1,25 mg par jour) et le patient n'a pas présenté de récurrence.

- le patient n°38 a présenté 6 épisodes de torsades de pointes à couplage court, 6 mois après l'implantation. Tous ces épisodes ont été reconnus et traités par le DAI. Le traitement a consisté par la suite en une tentative d'ablation d'un foyer arythmogène situé à l'apex du ventricule droit et le patient n'a pas présenté de récurrence durant les 4 mois de suivi.

Les complications liées à l'implantation ou au dysfonctionnement du DAI, ont été les suivantes :

- la survenue d'un épanchement péricardique n'ayant pas nécessité de drainage, au huitième jour après l'implantation (n°28)

- la survenue de chocs inappropriés à l'effort chez le patient n°35, n'ayant pas récidivé après reprogrammation du boîtier.

. Pronostic neurologique

A distance de l'hospitalisation initiale, 15 patients (33%) conservaient des séquelles neurologiques, allant de simples troubles mnésiques peu invalidants à des manifestations sévères de souffrance cérébrale diffuse post-anoxiques incompatibles avec une existence autonome. Il n'existait pas de différence dans l'âge moyen des patients avec et sans séquelles

($50,8 \pm 9$ ans et $51,0 \pm 14$ ans respectivement). Les données incomplètes concernant la durée de la réanimation ne nous ont pas permis d'établir un lien.

DISCUSSION

Sur les 46 patients inclus dans l'étude, une cause ischémique (insuffisance coronaire et spasme coronaire) à la mort subite a été identifiée dans 38 cas soit 83%. Parmi ces patients, 34 avaient une insuffisance coronaire avec pour 31 une thrombose coronaire récente documentée angiographiquement. Une angioplastie primaire de la ou des artères coupables a pu être réalisée chez 27 patients. Chez 4 patients, l'ischémie myocardique était en rapport avec un spasme coronaire.

La stimulation ventriculaire programmée a été positive chez 13 patients, dont 9 avaient présenté une fibrillation ventriculaire à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Parmi ces derniers, 1 seul patient s'est révélé répondeur au renforcement du traitement anti-arythmique par de l'amiodarone.

Durant la période de suivi qui a été de 27 ± 14 mois dans le groupe non implantés et de 16 ± 13 mois dans le groupe implantés, 1 seul décès a été noté dans le dernier groupe. Ce décès n'était pas en rapport avec une cause cardio-vasculaire. Deux événements rythmiques (fibrillation ventriculaire et torsade de pointes à couplage court) sont survenus dans le groupe implantés. Ils ont tous deux été reconnus et traités efficacement par le DAI.

En ce qui concerne les effets délétères liés au DAI, 2 patients (11%) ont présenté des complications bénignes, ce qui correspond aux taux habituels (1,29,61).

1. Population de l'étude. Comparaison avec CASH, CIDS et AVID.

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude réalisée à l'hôpital Lariboisière (tableau 5) sont comparables à celles habituellement rencontrées dans la littérature. En comparant cette population à l'effectif des 3 études récentes de prévention secondaire de la mort subite, nous pouvons cependant mettre en évidence quelques différences concernant la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'âge et la distribution des sexes.

Nous constatons que les patients ont dans cette étude une fraction d'éjection ventriculaire gauche en moyenne plus élevée. Cela tient probablement en partie au fait que dans les études AVID et CIDS, l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche faisait partie des critères d'inclusion en l'absence de fibrillation ventriculaire.

L'âge moyen des patients inclus dans cette étude était légèrement inférieur à celui habituellement retrouvé, alors que le pourcentage de cardiopathies ischémiques était identique. Nous avons inclus les patients dont la mort subite révélait l'insuffisance coronaire, c'est-à-dire survenant à la phase aiguë de leur premier infarctus du myocarde (dans 61% des

cas), alors que dans les 3 autres études il s'agissait d'un critère d'exclusion. Inversement, seuls 13% des patients avaient un antécédent de cardiopathie ischémique connue au moment de la mort subite dans cette étude alors qu'ils étaient 51 à 77% dans les 3 autres études. Le recrutement concernait donc des patients se situant à un stade plus précoce dans l'évolution de l'insuffisance coronaire. On note ainsi une plus grande proportion de fibrillations ventriculaires primitives. Ceci pourrait également intervenir dans la différence observée concernant la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne.

Tableau 5 : caractéristiques des patients - Etudes de prévention secondaire (30)

	Larib. (n=46)	CASH (n=191)	CIDS (n=659)	AVID (n=1016)
Age (ans)	51 ± 13	58 ± 11	63 ± 10	65 ± 11
Sexe masculin	91%	80%	85%	79%
Insuffisance coronaire	83%	75%	83%	82%
Cardiopathie non ischémique*	11%	11%	10%	15%
Cœur apparemment sain	7%	10%	3%	3%
FEVG (%)	51 ± 13	45 ± 18	34 ± 14	32 ± 13

*Nous avons regroupé ici les cardiomyopathies avec une cardiopathie congénitale et une myocardite.

La prédominance masculine est ici plus marquée qu'ailleurs, avec seulement 4 femmes pour 42 hommes, soit un rapport voisin de 1/10 alors qu'il est de 1/5 dans les 3 autres études et que traditionnellement il se situe dans un intervalle compris entre 1/4 et 1/3 (108). Cette différence peut être expliquée par un nombre de patients inclus insuffisant pour obtenir un résultat similaire.

2. Insuffisance coronaire

Pour un nombre important de patients, la mort subite a été le mode de révélation de l'insuffisance coronaire (28 sur 34, soit 82%). Des résultats comparables avaient été retrouvés dans le registre MONICA (61% des hommes et 74% des femmes avaient présenté une mort subite inaugurale). Dans l'étude de Spaulding et coll. (97), portant sur 85 patients ayant présenté une mort subite ressuscitée, 71% avaient une insuffisance coronaire alors qu'elle n'était connue que chez 20% d'entre eux. Par ailleurs, les éléments cliniques et électriques (douleur thoracique et sus-décalage du segment ST) obtenus durant la période de réanimation

initiale n'avaient qu'une faible valeur prédictive. Ces données soulignent l'importance de réaliser une coronarographie chez tous les survivants d'une mort subite.

Nous avons par ailleurs retrouvé une nette prédominance de lésions concernant l'interventriculaire antérieure (64% des cas), comme artère responsable de la mort subite. Ce résultat est en contradiction avec la présence de thrombus dans cette artère dans seulement 30% des pièces anatomiques examinées par Davis et coll. (34). Cependant, dans une étude comparant les infarctus compliqués de fibrillation ventriculaire et ceux sans fibrillation ventriculaire (50), les auteurs ont constaté qu'une occlusion siégeant sur le réseau coronaire gauche était associée à un risque plus important de fibrillation ventriculaire que lorsqu'elle siégeait sur le réseau coronaire droit. L'atteinte de l'interventriculaire antérieure concernait 48,6% des lésions. Par ailleurs, le caractère proximal ou distal de l'occlusion ainsi que l'atteinte des autres artères n'avait pas d'influence.

Lorsque l'on compare le pronostic des patients victimes d'une mort subite à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et celui des patients n'ayant pas présenté cette complication, les résultats divergent en fonction des études. Dans une cohorte de 50 patients, Geddes et coll. (49) retrouvaient une survie à 1 et 2 an (75 et 55% respectivement) similaire à celle observée dans une population de victimes d'infarctus du myocarde sans mort subite. Les résultats obtenus par Lawrie et coll. (64) sur une cohorte de 53 patients étaient équivalents. Baum et coll. (8), toujours sur une étude de cohorte, concluaient à un bon pronostic chez ces patients.

Par la suite, 2 études cas-témoin ont cherché à comparer ces populations. Sur une population de 330 victimes d'arrêt cardiaque et de 1071 témoins, Goldberg et coll. (52) retrouvaient un plus mauvais pronostic à court terme (durant l'hospitalisation initiale) chez les premiers, mais une survie à long terme (jusqu'à 10 ans) équivalente dans les 2 groupes. De même, en se basant sur les éléments collectés durant l'étude MILIS, Tofler et coll. (102) concluaient à une mortalité hospitalière 4 fois plus importante chez les victimes de mort subite. Cependant, cette surmortalité était due aux patients ayant présenté une fibrillation ventriculaire secondaire, c'est-à-dire associée à une insuffisance cardiaque ou à une hypotension (définie par une pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg). Pour les patients ayant survécu à l'hospitalisation initiale, le pronostic à long terme était identique dans les 2 groupes.

A l'inverse, Sloman et coll. (95), dans une étude cas-témoin évaluant l'implication pronostique de différents troubles du rythme cardiaque durant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, montraient que la survenue d'une fibrillation ventriculaire (178 patients) constituait

un facteur de mauvais pronostic à 1 an. Ils notaient également que la plupart des décès durant le suivi étaient survenus dans les 24 heures suivant une récurrence ischémique. De même, Conley et coll. concluaient à une augmentation de la mortalité à court et à long terme (jusqu'à 5 ans), indépendamment de l'existence d'une insuffisance cardiaque. Par contre, cette surmortalité n'était pas liée à une fréquence plus importante de morts subites.

Compte tenu de ces résultats contradictoires, la survenue d'arythmies malignes à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde ne constitue pas, selon les recommandations internationales (54,88), une indication à la mise en place d'un DAI.

Actuellement, ces patients bénéficient largement de manœuvres de réanimation rapides et efficaces et d'une revascularisation précoce, ce qui permet en particulier de limiter au maximum la taille de l'infarctus et donc de préserver la fonction ventriculaire gauche. Nous disposons en outre du DAI qui a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des arythmies ventriculaires malignes. Il devient donc très important d'identifier les candidats éventuels à une récurrence de mort subite. Dans l'étude menée à l'Hôpital Lariboisière, la stimulation ventriculaire a été positive chez 9 des 31 patients (29%) victimes d'une mort subite à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Dans la mesure où cette exploration était réalisée à distance de l'événement initial (au minimum 1 mois), nous pouvons considérer que le processus de cicatrisation était achevé (5) et que par conséquent il n'existait plus de facteur transitoire susceptible de favoriser l'induction d'une arythmie ventriculaire. De plus, il a été possible d'induire à nouveau une tachycardie ventriculaire chez 8 de ces patients malgré le renforcement du traitement anti-arythmique par de l'amiodarone. Il apparaît donc qu'il existait chez ces patients un substrat anatomique, révélé par la stimulation.

Comme nous l'avons signalé précédemment, l'insuffisance coronaire est la principale cause de mort subite avec une prévalence se situant aux alentours de 80% dans cette population. En ce qui concerne le spasme coronaire, il est plus rarement identifié. Nous l'avons recherché de façon systématique en l'absence de sténose coronaire significative, ce qui a permis de le mettre en évidence chez 3 patients. Pour un quatrième patient, un spasme de l'interventriculaire antérieure, induisant une fibrillation ventriculaire, était survenu au 5^e jour d'un infarctus du myocarde antérieur alors que l'artère avait fait l'objet d'une angioplastie avec mise en place d'un stent. Un spasme coronaire était donc responsable de la mort subite dans près de 8% des cas, ce qui en fait une cause relativement fréquente dans cette étude.

Le patient dont le DAI a permis de traiter une récurrence de fibrillation ventriculaire avait comme facteurs de mauvais pronostic une stimulation ventriculaire positive, des potentiels tardifs ventriculaires positifs pour les 3 critères et une altération importante de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (20%), et avait en outre bénéficié d'une revascularisation chirurgicale. Ces critères, si l'on exclue l'arythmie ventriculaire, correspondent à ceux utilisés dans l'étude CABG-patch (12), qui portait sur la prévention primaire de la mort subite chez les patients à haut risque et devant bénéficier d'une revascularisation chirurgicale. Cette étude n'avait pas conclu à un bénéfice du DAI en terme de mortalité globale. Une analyse de sous-groupes publiée secondairement (13) montrait qu'il existait une réduction de la mortalité de cause rythmique de 45% dans le groupe DAI, mais qu'en raison d'une mortalité de cause non rythmique dans 71% des cas, cette différence n'était pas significative. Il est possible que l'association des 2 critères que sont la fibrillation ventriculaire initiale et l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche au décours d'un infarctus du myocarde permette d'identifier des patients à très haut risque d'arythmie ventriculaire maligne. Il faut toutefois préciser que ce patient avait en outre présenté une récurrence de la fibrillation ventriculaire au 4^e jour, ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic supplémentaire (102).

3. Cardiopathies non ischémiques

Nous avons identifié un patient dont la mort subite était due à une torsade de pointes à couplage court. La stimulation ventriculaire était négative, ce qui est fréquent dans cette pathologie (66). Les Holter enregistrés durant l'hospitalisation initiale n'avaient pas permis de retrouver l'aspect électrique pathognomonique et le diagnostic de certitude n'avait été apporté que lors de l'interrogation de la mémoire du défibrillateur après que le patient ait ressenti plusieurs chocs, délivrés en raison d'une récurrence de l'arythmie. L'expression intermittente de ce trouble du rythme peut donc faire porter à tort le diagnostic de fibrillation ventriculaire idiopathique.

Au terme des explorations effectuées, aucune cause n'a été identifiée chez seulement 2 patients (n°27,44), qui ont été classés comme ayant présenté une fibrillation ventriculaire idiopathique. Il faut toutefois noter que les électrocardiogrammes de ces patients n'étaient pas parfaitement normaux.

Sur celui du patient n°27, il existait un bloc de branche gauche isolé. Ce trouble conducteur est rare chez les patients indemnes de cardiopathie (89) et sa présence expose à une

augmentation du risque de mortalité de cause cardiaque (39). Il est donc possible qu'il s'agisse d'une cardiomyopathie à un stade infra-clinique.

Sur les ECG du patient n°44 on pouvait mettre en évidence des troubles de la repolarisation fluctuants dans les dérivations précordiales droites (fig.2). L'administration d'anti-arythmiques de classe I (flécaïnide et ajmaline) n'a pas entraîné l'apparition d'un aspect évocateur de syndrome de Brugada. Cependant, il est possible que ces troubles de la repolarisation témoignent d'une anomalie de fonctionnement des canaux ioniques pour laquelle nous ne disposons pas actuellement de méthode diagnostique. Il est probable que dans les années à venir, les mort subite de cause indéterminée seront de plus en plus rares.

La valeur pronostique des troubles du rythme ventriculaires survenant durant l'évolution des myocardites est mal définie (41). Il n'existe d'ailleurs pas de recommandations à ce propos (88). La SVP a été effectuée chez le patient n°31 plus de 7 mois après l'événement initial, alors qu'il n'existait plus aucun stigmate inflammatoire, et sous traitement anti-arythmique par amiodarone. Compte tenu du résultat positif de celle-ci, il a été décidé de proposer au patient l'implantation d'un DAI, qui n'a pas détecté de récurrence de l'arythmie ventriculaire sur un suivi de 10 mois.

4. Résultats de la stimulation ventriculaire programmée

La SVP a permis d'induire une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire soutenue chez 28% des patients. Ce résultat est difficilement comparable à d'autres études portant sur une population identique (43,45,94,99,103). En effet, cette exploration était réalisée sans interrompre le traitement qui comportait un β -bloquant dans 67% des cas, ce qui est largement supérieur aux taux habituellement rencontrés. De plus, aucun patient n'était traité par un anti-arythmique de classe I, alors que ces médicaments étaient utilisés dans les études précédemment citées. Enfin, certains protocoles utilisaient des manœuvres pharmacologiques de sensibilisation (perfusion d'isoprotérénol), ce qui n'était pas le cas ici.

En ce qui concerne les facteurs prédictifs d'un haut risque de récurrence de mort subite, il existe une assez grande concordance entre les résultats de la SVP et ceux des PTV, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de l'âge. Nous avons choisi d'inclure les résultats de PTV même s'il existait un bloc de branche. Si l'on retire ces patients (n=3), les différences observées entre le groupe SVP positive et le groupe SVP négative restent significatives pour les 3 critères (QRSd, LAS40 et RMS40).

ECG 1

ECG 2

Figure 2 : fluctuations de la repolarisation dans les dérivations précordiales (patient n°44)

5. Limites de l'étude

Il existe un nombre relativement important de patients perdus de vue dans le groupe non implantés. L'absence de données les concernant limite la comparaison entre les 2 groupes, même si l'on sait qu'ils appartenaient à un groupe à faible risque.

Le nombre d'implantations de DAI augmentant rapidement, la majorité des patients ont été implantés récemment. Par conséquent la durée moyenne de suivi est relativement courte, comparée à la durée moyenne séparant l'implantation du premier choc délivré par le défibrillateur.

Les habitudes et recommandations concernant les indications d'implantation d'un DAI ont évolué depuis 1997, date à laquelle a commencé le recueil des informations pour cette étude. Par exemple, il est évident que le patient porteur d'une cardiomyopathie hypertrophique serait actuellement implanté en première intention, sans stimulation ventriculaire préalable.

CONCLUSION

Plusieurs études ayant pour but d'évaluer la valeur pronostique d'une arythmie ventriculaire maligne survenue à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde ont donné des résultats contradictoires. La stimulation ventriculaire a montré que chez certains de ces patients il persistait, à distance de l'épisode initial, un substrat arythmogène révélé par une stimulation ventriculaire positive. L'existence de ce substrat était associée à la présence de potentiels tardifs ventriculaires. Nous avons proposé à ces patients, en marge des indications habituelles, l'implantation d'un défibrillateur. Cependant, le recul actuel n'est pas suffisant pour savoir si cette attitude permet de diminuer la mortalité à long terme de ces patients.

Par ailleurs, il est nécessaire de compléter ces explorations par d'autres tests non invasifs, en particuliers ceux concernant la dynamique du QT, pour déterminer si leur valeur prédictive est supérieure. Ceci permettrait en effet de s'affranchir de la stimulation ventriculaire programmée.

BIBLIOGRAPHIE

1. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
2. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med*. 1989;321:406-12.
3. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:227-33.
4. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). The CASCADE Investigators. *Am J Cardiol*. 1993;72:280-7.
5. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In : Braunwald E ed. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 5th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1997:1184-1288.
6. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987;1:3-14.
7. Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1053-60.
8. Baum RS, Alvarez A, Cobb LA. Survival after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1974;50:1231-1235.
9. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclerc JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-159.
10. Bertrand ME, Rousseau MF, Lablanche JM, Warembourg H Jr, Carre AG, Lekieffre JP. Detection du spasme coronaire par le test à la méthylergométrine. Technique. Résultats. Indications. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1979;72:123-9.
11. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-8.
12. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
13. Bigger JT Jr, Whang W, Rottman JN, Kleiger RE, Gottlieb CD, Namerow PB et al. Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac

- defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;99:1416-21.
14. Blankenhorn MA, Gall EA. Myocarditis and myocardosis: a clinicopathologic appraisal. *Circulation* 1956;13:217-23.
 15. Braunwald E. Valvular heart disease. In : Branwald E ed. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 5th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1997:1007-1076.
 16. Breithardt G, Borggreffe M. Recent advances in the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias: role of ventricular late potentials. *Circulation* 1987;75:1091-6.
 17. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:690-5.
 18. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
 19. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-460.
 20. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510-5.
 21. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
 22. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999;281:921-6.
 23. Buxton AE, Marchlinski FE, Flores BT, Miller JM, Doherty JU, Josephson ME. Nonsustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: role of electrophysiologic study. *Circulation*. 1987;75:1178-85.
 24. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, Kuch J, Nartowicz E, Smielak-Korombel J et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1056-62.
 25. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 2000;102:649-54.

26. Cobb LA, Weaver WD, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Copass MK. Community-based interventions for sudden cardiac death. Impact, limitations, and changes. *Circulation* 1992;85(Suppl):I98-102.
27. Conley MJ, McNeer JF, Lee KL, Wagner GS, Rosati RA. Cardiac arrest complicating acute myocardial infarction: predictability and prognosis. *Am J Cardiol* 1977;39:7-12.
28. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 1999;100:2025-2034.
29. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.
30. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
31. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1512-20.
32. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40: 28–37.
33. Coumel P. Rate dependence and adrenergic dependence of arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1989;64:41J-45J.
34. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
35. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5.
36. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Cooper MJ et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1986;74:731-45.
37. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol*. 1991;68:1388-92.
38. Extramiana F, Neyroud N, Huikuri HV, Koistinen MJ, Coumel P, Maison-Blanche P. QT interval and arrhythmic assessment after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83:266-269.

39. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, McCabe N, Pye C, Walsh MJ et al. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol.* 1996;77:1185-90.
40. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation.* 1985;71:699-708.
41. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-98.
42. Ferrières J, Arveiler D, Amouyel P, Ruidavets J-B, Haas B, Montaye M. Epidémiologie de la mort subite coronaire en France (1985-1992). *Arch Mal Cœur Vaiss.* 1997;90:483-7.
43. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Fiedler SB, Chenarides JG. Long-term outcome of survivors of cardiac arrest whose therapy is guided by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:780-8.
44. Fontaine G, Fontaliran F, Lascault G et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In : Zipes DP, Jalife J eds. *Cardiac Electrophysiology: From cell to Bedside.* Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1994:754-768.
45. Freedman RA, Swerdlow CD, Soderholm-Difatte V, Mason JW. Prognostic significance of arrhythmia inducibility or noninducibility at initial electrophysiologic study in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol.* 1988;61:578-82.
46. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation.* 1998;97:155-60.
47. Furukawa T, Rozanski JJ, Nogami A, Moroe K, Gosselin AJ, Lister JW. Time-dependent risk of and predictors for cardiac arrest recurrence in survivors of out-of-hospital cardiac arrest with chronic coronary artery disease. *Circulation.* 1989;80:599-608.
48. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995;92:231-7.
49. Geddes JS, Adgey AA, Pantridge JF. Prognosis after recovery from ventricular fibrillation complicating ischaemic heart-disease. *Lancet* 1967;2:273-5.
50. Gheeraert PJ, Henriques JP, De Buyzere ML, Voet J, Calle P, Taeymans Y et al. Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: coronary angiographic determinants. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:144-50.
51. Gillette PC, Garson A. Sudden cardiac death in the pediatric population. *Circulation.* 1992;85(Suppl):I64-69.
52. Goldberg R, Szklo M, Tonascia JA, Kennedy HL. Acute myocardial infarction. Prognosis complicated by ventricular fibrillation or cardiac arrest. *JAMA* 1979;241:2024-7.
53. Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. *Am Heart J* 1947;34:827-30.

54. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Fergusson TB Jr et al. ACC/AHA guidelines for implantation of pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the ACC/AHA Task Force on Practical Guidelines (Committee on Pacemaker implantation). *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1175-1206.
55. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:5-15.
56. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1986;314:271-5.
57. Harthorne JW, Scannell JG, Dinsmore RE. Anomalous origin of the left coronary artery. Remediable cause of sudden death in adults. *N Engl J Med.* 1966;275:660-3.
58. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978-83.
59. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Sudden death risk in overt coronary heart disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:799-804.
60. Kannel WB, Thomas HE Jr. Sudden coronary death: the Framingham Study. *Ann N Y Acad Sci* 1982;382:3-21.
61. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102:748-54.
62. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84
63. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R et al. Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias : Implications for Clinical Trials. *Circulation* 2001;103:2072-2077.
64. Lawrie DM. Long-term survival after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Lancet* 1969;2:1085-7.
65. Leclercq JF, Leenhardt A, Ruta I, Cauchemez B, Chouty F, Denjoy I et al. Espérance de vie après une première crise de tachycardie monomorphe soutenue. A propos de 295 patients suivis plus de 5 ans. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1991;84:1789-96.
66. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nurnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994;89:206-15.

67. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91:1512-9.
68. Leenhardt A, Maison-Blanche P, Denjoy I, Neyroud N, Pellerin D, Catuli D et al. Dynamique de la repolarisation ventriculaire. *Arch Mal Cœur Vaiss*. 1995;88 Spec No 5;27-33.
69. Leenhardt A, Maison-Blanche P, Denjoy I, Cauchemez B, Joubert JP, Coumel P. Mécanisme de démarrage spontané des tachycardies. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1999;92 Spec No 1:17-22.
70. Leenhardt A, Extramiana F, Milliez P, Maison-Blanche P, Denjoy I, Benchetrit Kaddoch CB et al. Nouveaux marqueurs de risque de mort subite : apport de l'analyse de la repolarisation ventriculaire. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001;94 Spec No 2:23-30.
71. Le Guludec D, Gautier H, Porcher R, Frank R, Daou D, Benelhadj S et al. Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias. *Circulation* 2001;103:1972-1976.
72. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*. *Circulation* 1995;92:785-9
73. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:452-8.
74. Mason JW. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators*. *N Engl J Med* 1993;329:445-51.
75. McKenna WJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989;80:1489-92.
76. Mehta D, Curwin J, Gomes JA, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997;96:3215-23.
77. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325:618-24.
78. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:110-6.
79. Myerburg RJ, Kessler KM, Estes D, Conde CA, Luceri RM, Zaman L et al. Long-term survival after prehospital cardiac arrest: analysis of outcome during an 8 year study. *Circulation* 1984;70:538-546.

80. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation*.1992;85(Suppl):I2-10.
81. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A Jr et al. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1992;326:1451-5.
82. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In : Branwald E ed. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 5th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1997
83. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A et al. : Life-threatening ventricular arrhythmias: the link between epidemiology and pathophysiology. In : Zipes DP, Jalife J eds. *Cardiac Electrophysiology: From cell to Bedside*, 3rd ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 2000:521-546.
84. Nicolas G, Lecomte D. La mort subite d'origine cardiaque. *Epidémiologie. Bull. Acad. Natle Méd.* 1999;183:1573-1580.
85. Poole JE, Bardy GH. Sudden cardiac death. In : Zipes DP, Jalife J eds. *Cardiac Electrophysiology: From cell to Bedside*, 3rd ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 2000:615-640.
86. Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. Implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 1996;93:519-24.
87. Priori SG, Napolitano C, Tiso N et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196–200.
88. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.
89. Rowlands DJ. Left and right bundle branch block, left anterior and left posterior hemiblock. *Eur Heart J* 1984;5(Suppl A):99-105.
90. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:552-9.
91. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Chaudhary BS, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:297-305.
92. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85(Suppl):I77-91.

93. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997;96:2823-9.
94. Skale BT, Miles WM, Heger JJ, Zipes DP, Prystowsky EN. Survivors of cardiac arrest: prevention of recurrence by drug therapy as predicted by electrophysiologic testing or electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol.* 1986;57:113-9.
95. Sloman G, Prineas RJ. Cardiac arrest complicating acute myocardial infarction: predictability and prognosis. *Chest* 1973;63:513-6.
96. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. *Circulation* 1978;58:255-64.
97. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.
98. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775-85.
99. Steinbeck G, Andresen D, Bach P, Haberl R, Oeff M, Hoffmann E et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987-92. Erratum in: *N Engl J Med* 1993;328:71.
100. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993;88:2953-61.
101. Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1035-45.
102. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Rutherford JD, Willich SN, Gustafson NF et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (the MILIS Study). Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size. *Am J Cardiol.* 1987;60:755-61.
103. Wever EF, Hauer RN, Schrijvers G, van Capelle FJ, Tijssen JG, Crijns HJ et al. Cost-effectiveness of implantable defibrillator as first-choice therapy versus electrophysiologically guided, tiered strategy in postinfarct sudden death survivors. A randomized study. *Circulation* 1996;93:489-96.
104. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995;91:2195-203.
105. Winters SL, Stewart D, Targonski A, Gomes JA. Role of signal averaging of the surface QRS complex in selecting patients with nonsustained ventricular tachycardia and

high grade ventricular arrhythmias for programmed ventricular stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1481-7.

106. Wynne J, Branwald E. The cardiomyopathies and myocardites. In : Branwald E ed. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 5th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1997:1404-1463.
107. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000;102:2849-55.
108. Zipes DP, Wellens HJ Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98:2334-51.
109. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995;75:1028-32.