



Le futur du pacemaker à la lumière du passé

Serge Boveda, Clinique Pasteur, Toulouse - sboveda@clinique-pasteur.com

Stimuler les cœurs : le début d'une success-story !

La première conférence internationale concernant la stimulation cardiaque fut organisée en Septembre 1958, aux États-Unis, par l'Institut Rockefeller. Un total de 24 ingénieurs, chirurgiens et cardiologues participèrent à cet événement fondateur.

Les représentants de l'industrie, absents de cette première réunion de pionniers, la plupart des innovations furent alors rapportées par de petites équipes de chercheurs au sein d'hôpitaux universitaires.

Pourtant, dès 1958, des questions cruciales étaient déjà posées (1) :

- La stimulation serait-elle possible chez des patients ayant une maladie cardiaque chronique ?
- Comment les stimulateurs pourraient-ils être inhibés automatiquement en cas d'activité cardiaque spontanée ?
- La miniaturisation du générateur et son implantation à l'intérieur du corps étaient-elles possibles ?
- Quelle était la fréquence de stimulation cardiaque idéale et comment cela pourrait-il être modifié après l'implantation du générateur ?
- La détection atriale et le respect de la séquence auriculo-ventriculaire étaient également des préoccupations majeures.

Cette entreprise fascinante (Figure 1) avait pourtant déjà débuté bien plus tôt, dès 1871, avec la stimulation de cœurs d'animaux par Steinert. Un an plus tard, Greene fit de même chez l'homme. Puis en 1889, John McWilliam, professeur à l'Université d'Aberdeen, publia « ... la stimulation électrique répétée doit être utilisée pour maintenir le rythme cardiaque chez les patients souffrant de bradycardie... » (2).

DATES CLÉS DANS L'HISTOIRE DE LA STIMULATION CARDIAQUE

- 1952 Zoll PB — Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electrical stimulation [3]
- 1958 Elmquist R, Senning A — An implantable pacemaker for the heart [6]
- 1969 Berkovits BV et al. — Bifocal demand pacing [10]
- 1994 Cazeau S et al. — Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy [18]
- 2014 Reddy VY et al. — Permanent Leadless Cardiac Pacing [20]

Tableau 1

Cependant, tout a véritablement démarré en 1952 (Tableau 1) lorsque Paul M. Zoll du Beth Israël Hospital de Boston décrit comment il avait ressuscité un patient en arrêt cardiaque en utilisant des électrodes sous-cutanées liées à un générateur externe (3).

Durant les années 1950, plusieurs hôpitaux se sont ainsi dotés de stimulateurs cardiaques externes. De fait, la stimulation cardiaque externe temporaire pour la réanimation en urgence était la principale modalité dont pouvaient bénéficier les patients jusqu'en 1957. Cette année-là, C. Walton Lillehei et ses collègues, de l'Université du Minnesota franchirent une première étape en suturant la partie distale d'une électrode sur le myocarde du ventricule droit, tandis que l'autre extrémité était reliée à un générateur à travers la paroi thoracique, chez un patient porteur d'un bloc auriculo-ventriculaire complet postopératoire (4).

Si les premiers générateurs externes étaient encombrants, ils furent bientôt miniaturisés pour permettre aux patients de les emmener partout avec eux (Figure 1).

Cette même année 1957, un groupe de chercheurs européens conçut un générateur qui pouvait être inhibé quand il détectait des complexes QRS spontanés.

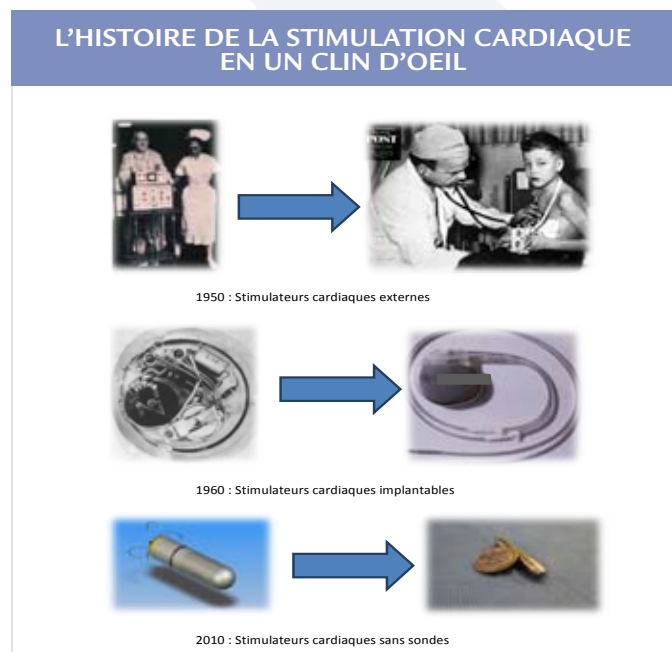


Figure 1

En 1958, deux patients de l'hôpital Montefiore à New York reçurent un stimulateur cardiaque avec un boîtier externe et une sonde placée pour la première fois par voie veineuse endocardique dans le ventricule droit. Pourtant, malgré ces progrès rapides, Parsonnet et Bernstein déclaraient la même année : « ... Personne n'a montré que la stimulation cardiaque pourrait contribuer régulièrement à sauver des vies... » (1).

En Septembre 1958, lors de la première conférence internationale sur la stimulation cardiaque, Zoll présentait une cohorte de plus de 100 patients qui avaient bénéficié de cette technique.

À l'hôpital Montefiore, Furman avait pu stimuler un patient pendant 23 jours en continu, puis par intermittence, pendant au total 96 jours (5). Plusieurs groupes de chercheurs de l'époque travaillaient également sur des stimulateurs implantables asynchrones (VOO) conçus pour la stimulation cardiaque chronique.

En 1959, malgré leur absence, faute d'invitation, à la conférence de l'Institut Rockefeller de l'année précédente, les équipes de Senning et son collègue Elmqvist en Suède (6) et de Chardack associé à Greatbatch aux États-Unis (7) réalisaient, en parallèle, la première implantation complète (générateur et sonde) d'un stimulateur cardiaque chez l'homme : **le stimulateur totalement implantable venait alors de naître...**

Depuis ces glorieuses années 1950, le stimulateur cardiaque a constamment évolué (Tableau 1).

- Les années 1960 ont été consacrées à la miniaturisation (Figure 1) du générateur (initialement implanté par voie abdominale) et à l'amélioration de sa longévité grâce à des batteries au lithium (8).
- Les années 1970 ont vu naître les stimulateurs double chambre (DDD) (9, 10).
- Les années 1980 apportèrent l'asservissement du stimulateur cardiaque à l'activité physique du patient (VIR, DDDR) (11, 12).
- Les années 1990 ont permis d'implanter de plus petits boîtiers, avec une plus grande longévité (environ 7 ans), des algorithmes sophistiqués tels que les systèmes de repli (DDD à VIR) en cas de fibrillation auriculaire paroxystique, les délais AV adaptables et les hystérésis. Dans le même temps, les programmeurs devenaient également plus puissants et faciles à utiliser.
- Les années 2000 / 2010 ont vu l'avènement de la resynchronisation cardiaque et du suivi à distance des prothèses implantables avec la télécardiologie.

Resynchronisation cardiaque : stimuler, mais pas seulement...

L'une des évolutions majeures de la stimulation cardiaque a eu lieu à la fin du siècle dernier, avec le développement de la resynchronisation. Cette technique a permis pour la première fois de stimuler le ventricule gauche par l'intermédiaire du sinus coronaire afin de traiter les patients insuffisants cardiaques réfractaires aux traitements conventionnels. L'idée de la stimulation biventriculaire ou resynchronisation cardiaque est venue d'une série d'études animales réalisées à la fin des années 1980 et au début des années 1990. Déjà, en 1986 Burkhoff et collègues démontraient que la pression ventriculaire gauche diminuait de façon linéaire en fonction de l'augmentation de la durée du QRS (13). Les effets hémodynamiques du bloc de branche gauche dans l'insuffisance cardiaque chronique comprennent la diminution de la fraction d'éjection, la réduction du débit cardiaque, de la pression artérielle moyenne et de la dP/dt (14, 15). Suite à l'étude de Burkhoff, Lattuca et ses collègues (16) émirent l'hypothèse que la stimulation simultanée du ventricule gauche et du ventricule droit permettrait de diminuer la durée de QRS et d'augmenter la fonction contractile en réduisant l'asynchronisme intraventriculaire.

Ces systèmes de stimulation furent initialement implantés par thoracotomie au moyen d'une sonde épicaudique. Cette approche fut cependant associée à une morbidité importante et à un risque significatif de mortalité. Des travaux ultérieurs ont alors permis de comprendre que le sinus coronaire pouvait fournir une approche alternative à la stimulation du ventricule gauche par une de ses branches. Yee (17), ainsi que Daubert, Cazeau et Ritter (18) furent parmi les premiers à mettre au point cette technique et à prouver sa faisabilité et son efficacité. Au cours des deux dernières décennies, la resynchronisation cardiaque a évolué du concept initial à l'application clinique en routine.

Le stimulateur sans sonde : une rupture technologique

Les sondes sont depuis toujours le talon d'Achille de la stimulation cardiaque. En effet, les complications liées aux sondes sont nombreuses : déplacement de sonde, pneumothorax, perforation, thrombose veineuse et embolie, rupture des sondes, hématome nécessitant une ré-intervention, extériorisation et infections. Par ailleurs, le risque d'infection augmente considérablement à chaque changement de boîtier, c'est-à-dire tous les 7 ans environ. Ainsi, l'absence de sonde laisse penser qu'il y aurait moins de complications.

LE POINT SUR...

Cette amélioration, dès 1970 (19), Joseph William Spickler l'avait imaginée avec un système miniature sans sonde: une simple capsule située au contact du myocarde. A l'époque, l'évolution technologique ne lui avait pas permis de voir aboutir son projet. Ces dernières années, les constructeurs ont pu surmonter ce défi technique et les premières capsules ont été implantées chez l'homme tout récemment avec des résultats extrêmement prometteurs (20).

Ce stimulateur sans sonde est « un système tout-en-un » : la capsule comprend l'électronique, la batterie et la sonde. L'implantation est réalisée à l'aide d'un cathéter orientable, introduit par la veine fémorale, qui permet la progression du stimulateur jusqu'à la pointe du ventricule droit. Ainsi, la mise en place de ce système s'apparente davantage à un acte de rythmologie interventionnelle, qu'à une intervention chirurgicale. Il n'y a donc plus de cicatrice visible après l'intervention. On peut imaginer par ailleurs que ces dispositifs pourront être implantés à titre ambulatoire. Pour un des deux appareils actuellement disponibles, la capsule pèse deux grammes environ, pour un volume de 0,8 ml, avec une longévité de 7 à 10 ans. Il s'agit d'un stimulateur VVIR avec un accéléromètre, disposant de toutes les fonctions diagnostiques. Il est également IRM compatible et programmable après l'intervention. Pour l'instant, seuls des stimulateurs simple chambre (VVIR) sans sonde sont disponibles. Les ingénieurs travaillent sur la conception de stimulateurs double chambre et bi-ventriculaires. Pour cela, il faut qu'il y ait plusieurs capsules qui puissent communiquer entre elles, chacun de ces dispositifs ayant une forme et une fonction différentes. Le défi ultime sera la possibilité de positionner une ou plusieurs capsules dans le ventricule gauche, afin de permettre une délivrance optimale du traitement par resynchronisation chez l'insuffisant cardiaque. Des systèmes dotés de microcentrales permettant de récupérer de l'énergie produite par les battements du cœur sont également à l'étude. Ainsi, tout cela pourrait fonctionner de façon autonome entre les différentes capsules mises en place au niveau de l'oreillette, du ventricule droit et du ventricule gauche. Parallèlement, il est probable que dans un futur proche ces stimulateurs pourront être encore plus miniaturisés. En dehors de ces évolutions techniques à venir, quelques questions restent en suspens. Les plus importantes d'entre elles concernent le risque de migration dans la circulation, mais également l'évolution à long terme, la fibrose et la possibilité de récupérer si nécessaire ces stimulateurs, par exemple en cas de changements itératifs, ou d'infection, même si celle-ci paraît beaucoup moins probable qu'avec les dispositifs conventionnels.

II Que nous réserve l'avenir ?

La stimulation cardiaque a rapidement évolué en un peu plus de 50 ans, grâce aux progrès de l'électronique, de l'informatique, des nanotechnologies et de la médecine. Les ingénieurs et les cardiologues se sont lancés le défi de reproduire, aussi fidèlement que possible, le cycle cardiaque physiologique et l'activité mécanique des ventricules droit et gauche. Un pas important vient d'être franchi avec l'implantation chez l'homme du stimulateur sans sonde (20).

Les futurs stimulateurs seront donc très probablement sans sonde, intégrant bien entendu tous les algorithmes actuels, la resynchronisation des deux ventricules, possiblement en plusieurs sites et peut-être même la possibilité de délivrer des substances pharmacologiques in situ. En outre, ces appareils pourront également intégrer des capteurs permettant de « monitoriser » l'état physiologique et hémodynamique d'un patient dans le but de délivrer le traitement électrique et/ou pharmacologique le plus approprié afin d'optimiser les performances du myocarde.

Toutes ces fonctions pourront être surveillées et possiblement modifiées par le suivi à distance des appareils, aujourd'hui intégré dans la pratique courante. On peut aussi imaginer que dans l'avenir, les progrès se poursuivront vers une miniaturisation plus poussée et une augmentation de la longévité, mais aussi certainement vers la recherche de nouveaux matériaux bio-compatibles ou encore, vers l'évolution ultime que serait la thérapie cellulaire ou le « pacemaker biologique ».

II Et l'aventure continue...

La recherche dans le domaine de la stimulation cardiaque a été particulièrement active depuis ses premiers pas, à partir de la deuxième moitié du siècle dernier et pendant toutes ces décennies, avec des enjeux médico-économiques majeurs.

Les progrès à accomplir restent encore importants et il y a fort à parier que nous serons encore longtemps surpris par l'évolution de ces fascinants petits boîtiers, devenus maintenant capsules métalliques...

Pour combien de temps ?...

Liens d'intérêt déclaré par l'auteur : consultant Medtronic, Boston Scientific et Sorin Group.

RÉFÉRENCES

- (1) Jeffrey K. *The next step in cardiac pacing: the view from 1958.* *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992 Jun; 15(6):961-7
- (2) Bloomfield P, Boon NA. *A century of cardiac pacing.* *BMJ.* 1989 Feb 11;298(6670):343-4
- (3) Zoll PM. *Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation.* *N Engl J Med* 1952; 247:768-771
- (4) Allen P, Lillehei CW. *Use of induced cardiac arrest in open heart surgery.* *Minnesota Med* 1957; 40:672-676
- (5) Furman S, Robinson G. *Stimulation of the ventricular endocardial surface in control of complete heart block.* *Ann Surg* 1959; 150:841-845

OCTOBRE 2014

LE STIMULATEUR SANS SONDE, ÉTAPE INTERMÉDIAIRE VERS LE STIMULATEUR BIOLOGIQUE

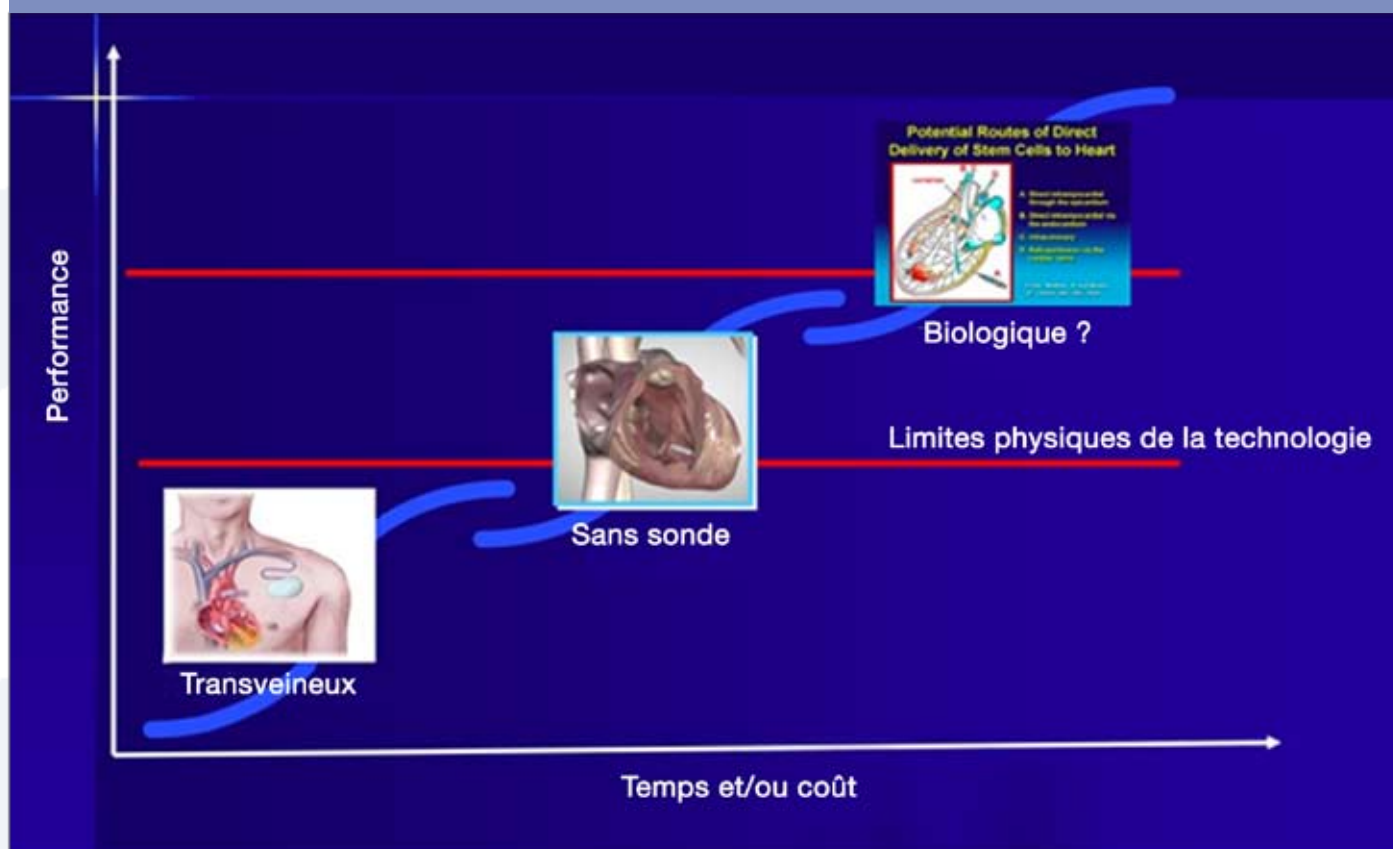


Figure 2

RÉFÉRENCES

- (1) Jeffrey K. The next step in cardiac pacing: the view from 1958. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992 Jun; 15(6):961-7
- (2) Bloomfield P, Boon NA. A century of cardiac pacing. *BMJ.* 1989 Feb 11;298(6670):343-4
- (3) Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med* 1952; 247:768-771
- (4) Allen P, Lillehei CW. Use of induced cardiac arrest in open heart surgery. *Minnesota Med* 1957; 40:672-676
- (5) Furman S, Robinson G. Stimulation of the ventricular endocardial surface in control of complete heart block. *Ann Surg* 1959; 150:841-845
- (6) Elmqvist R, Senning A. An implantable pacemaker for the heart. In:CN Smyth (ed.): *Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris 24-27 June 1959.* London, Iliffe & Sons, 1960, pp. 253-254
- (7) Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W. A transistorized, self contained implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery* 1960; 48:643-654
- (8) Schneider A, Moser J, Webb THE, et al. A new high energy density cell with a lithium anode. *Proc US Army Signal Corps Power Sources Conf, Atlantic City, NJ, 1970*
- (9) Nathan DA, Center S, Wu C-Y, et al. An implantable synchronous pacemaker for the long term correction of complete heart block. *Circulation* 1963; 27:682-685
- (10) Berkovits BV, Castellanos A Jr, Lemberg L. Bifocal demand pacing. *Circulation*, 1969; 40 (suppl.): III44
- (11) Donaldson RM, Rickards AF. Rate responsive pacing using the evoked QT principle. A physiological alternative to atrial synchronous pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1983 Nov; 6(6):1344-9
- (12) Shapland JE, MacCarter D, Tockman B, Knudson M. Physiologic benefits of rate responsiveness. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1983 Mar; 6(2 Pt 2):329-32
- (13) Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986;251:H428-H435
- (14) Ziao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-447
- (15) Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: Effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.*2000; 35(5): 1221-7
- (16) Lattuca JJ, Cohen TJ, Mower MM. Biventricular pacing to improve cardiac hemodynamics. *Clin Rev* 1990;38:882A
- (17) Saxon LA, Boehmer JP, Hummels H, et al., for the VIGOR CHF and VENTAK CHF Investigators. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: Two prospective randomized trials. *Am J Cardiol* 1999;83:120D-123D
- (18) Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Munderl O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.*1994 Nov; 17(11 Pt 2):1974-9
- (19) Spickler JW et al. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiology* 1970; 3(3-4):325-331
- (20) Reddy VY, Knops RE, Sperzel J et al. Permanent Leadless Cardiac Pacing: Results of the LEADLESS Trial. *Circulation* 2014 Apr 8;129(14):1466-71