



Cardiac resynchronization therapy in patients with New York Heart Association class I and II heart failure: an approach to 2010.

Cecilia Linde, Claude Daubert

► To cite this version:

Cecilia Linde, Claude Daubert. Cardiac resynchronization therapy in patients with New York Heart Association class I and II heart failure: an approach to 2010.. *Circulation*, 2010, 122 (10), pp.1037-43. 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.923094 . hal-00910017

HAL Id: hal-00910017

<https://hal.science/hal-00910017>

Submitted on 27 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With New York Heart Association Class I and II Heart Failure

An Approach to 2010

Cecilia Linde, MD, PhD; Claude Daubert, MD

It has been firmly established that cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces symptoms and decreases morbidity and mortality^{1–6} in a subgroup of patients who remain in moderate to severe chronic heart failure (HF) (New York Heart Association [NYHA] class III/IV) despite optimal medication. These patients are characterized by wide QRS on the surface ECG as a sign of ventricular dyssynchrony and poor left ventricular (LV) systolic function with ejection fraction (LVEF) of $\leq 35\%$. This is now a Class I recommendation, Level of Evidence A indication for CRT in US and European guidelines for practice.^{7–10} The recent focus in CRT studies has been to investigate whether CRT can prevent or reverse disease progression in patients with mild HF symptoms. This review aims at assessing the current evidence of a beneficial effect of CRT in earlier stages of HF.

Classification of HF

The classification of severity of HF has varied in recent years. Mild, moderate, and severe are levels of symptomatic HF. “Mild” describes minimal functional limitations, dyspnea, or fatigue; “severe” is reserved for patients who are markedly symptomatic and need frequent medical attention; and “moderate” includes all patients in between mild and severe. Because of the poor correlation between symptoms and severity of cardiac dysfunction, the 2005 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines introduced a new 4-stage classification to better discriminate the degrees of HF, its substrate, and its prognosis.¹¹ Stage A includes patients at risk of developing HF who have no structural or functional abnormality (Figure 1). Stage B indicates the presence of structural heart disease strongly associated with the development of HF, particularly LV systolic dysfunction, although without present or past manifestations of HF. Stage C corresponds to past or present symptomatic HF associated with structural heart disease. The clinical outcomes of patients in NYHA functional class I/stage B are presumably different from those of patients in class I/stage C, although this difference has not been confirmed. Stage D, which corresponds to NYHA functional

class IV, indicates the presence of advanced HF and prominent symptoms at rest despite optimal medical treatment. The ACC/AHA classification thus highlights the growing importance of preventing disease progression as part of HF management, a critically important treatment goal both in the early stage and in stage C, to prevent the progression of HF in asymptomatic or mildly symptomatic patients.

Evolving Goals of Treatment in HF

Because of better survival after myocardial infarction, improved diagnostic methods, and the aging of the population, chronic HF caused by LV systolic dysfunction has increasing prevalence. In the United States, there are ≈ 5 million HF patients in a total population of ≈ 294 million,¹² and in Europe, there are ≈ 10 million HF patients in a total of ≈ 666 million people. These data, however, do not include patients with asymptomatic LV systolic dysfunction, which is estimated to have at least the same prevalence.^{13,14} In a large review, Wang et al¹⁴ concluded that half of all patients with impaired systolic function were asymptomatic. Drug treatment, particular drugs that modify neurohormonal activation, reduces HF morbidity and mortality, which is otherwise poor if the underlying cause cannot be treated.^{15,16} Overt HF symptoms generally follow asymptomatic LV systolic dysfunction and are linked to increased morbidity and mortality.^{14,15,17} In the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) prevention study, the development of HF was studied in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction defined by an LVEF $< 35\%$. Thirty percent in the placebo group compared with 21% in the enalapril group developed overt HF over 8.3 years.¹⁶ In the Framingham study, a mortality rate of 40% in asymptomatic patients with a marginally reduced LVEF ($< 50\%$) was found over 5 years.¹⁷ If bundle-branch block accompanies LV systolic dysfunction, the overall prognosis becomes worse.¹⁸ Health-care expenditure on HF typically accounts for 1% to 2% of total health budgets. Costs for hospitalizations constitute 60% to 70% of these costs.^{19,20} Any intervention on top of optimal HF medication that could slow or even reverse

From the Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden (C.L.), and Département de Cardiologie, Centre Cardio-pneumologique, CHU, Rennes, France (C.D.).

Clinical trial registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00271154.

Correspondence to Cecilia Linde, MD, PhD, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, S-17176 Stockholm, Sweden. E-mail cecilia.linde@ki.se

(*Circulation*. 2010;122:1037–1043.)

© 2010 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.923094

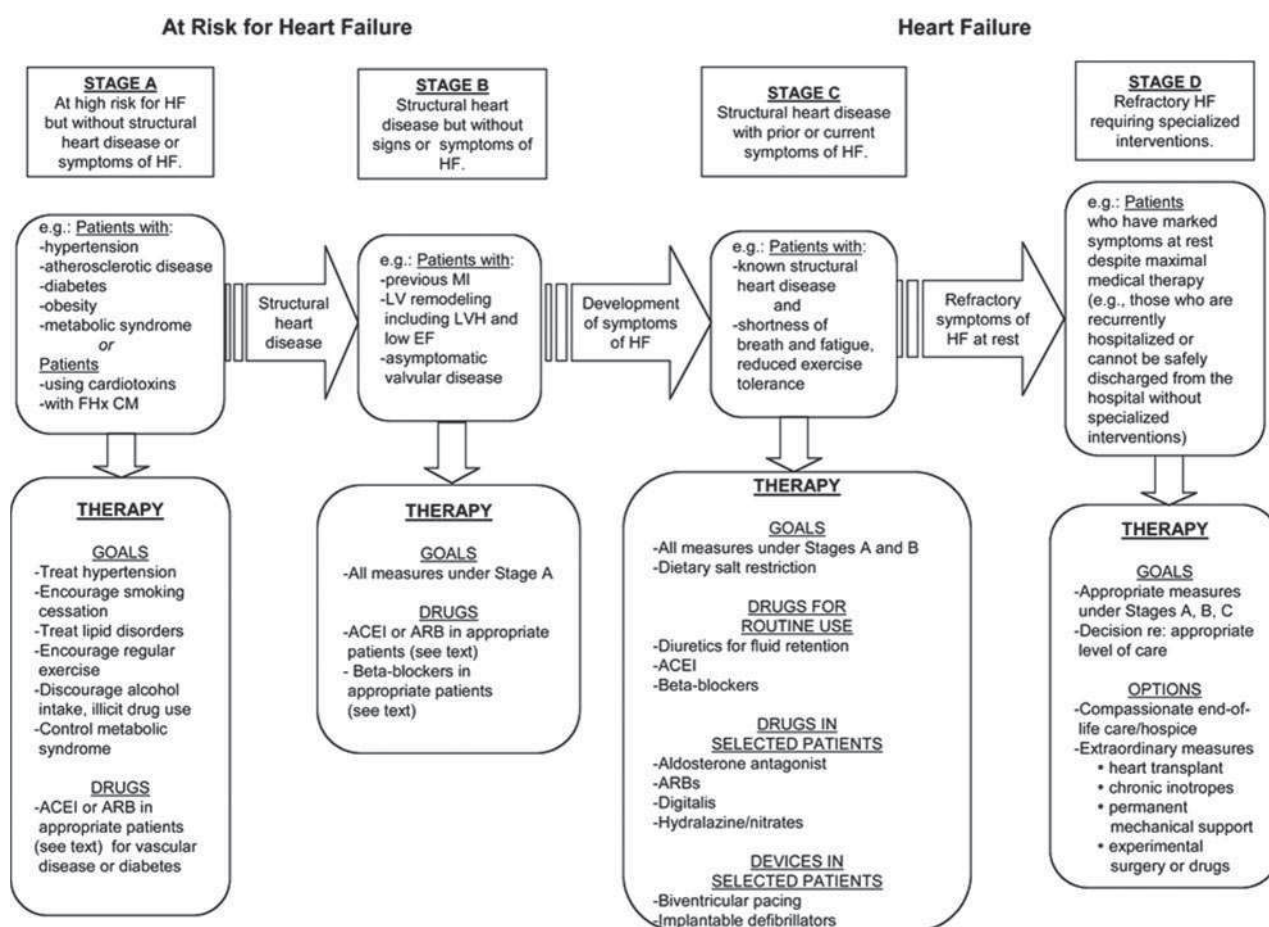


Figure 1. Stages in the development of HF/recommended therapy by stage. F Hx CM indicates family history of cardiomyopathy; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; MI, myocardial infarction. Reprinted from Hunt et al¹¹ with permission of the publisher. Copyright © 2005, the American Heart Association, Inc.

disease progression and thereby reduce hospitalizations may help to reduce healthcare expenditures in these patients. It is possible that CRT may prove to be such an additive treatment.

End Points for Assessing Disease Progression in Clinical Trials of Patients in NYHA Class I/II and Their Relation to Earlier and Recent CRT Studies

In the early studies of CRT focusing on patients in severe HF, the primary or secondary end points were measures of symptoms such as 6-minute walk distance,²¹ quality-of-life score,²² and peak oxygen consumption,²³ all severely impaired in NYHA class III/IV HF patients (the Table). These end points were consistently improved by CRT compared with control therapy. However, in NYHA class II patients or patients in NYHA class I with previous HF symptoms, end points based on symptomatic improvements may not be relevant or may take long periods of observation over many years to change. Indeed, the Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) II study²⁵ focusing solely on patients in NYHA class II, the primary end point, peak oxygen uptake, did not change significantly after 6 months of CRT compared with the control treatment. Moreover, there were no significant differences between CRT patients and control subjects relative to 6-minute walk dis-

tance, quality-of-life score, or NYHA class. Instead, a marked placebo effect previously described in device studies³¹ was observed in both treatment assignments. These observations agree with those in the subgroup of patients in NYHA class I/II in the CONTAK CD study.²⁴ The explanation could be 3-fold. Either mildly symptomatic patients in NYHA class II cannot be expected to experience symptomatic improvement, or the observation time for such improvements needs to be longer than 6 to 12 months, perhaps many years. Third, the quality-of-life instrument or other measures of symptoms used might not be sensitive enough to detect a difference in mildly symptomatic patients.²²

Packer³² suggested a composite end point to assess HF patients in clinical trials more globally that classifies patients as being improved, unchanged, or worsened based on the combination of death, hospitalizations for HF, crossover to the opposite randomization arm as a result of worsening of HF, NYHA class, and the patient's own global assessment of health. Despite a lack of significant symptomatic improvements in the MIRACLE ICD II trial, the distribution of this end point was statistically significant at 6 months in favor of CRT.²⁵ Therefore, this end point was also selected as the primary end point in recent studies like Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) described below.

Table. Main CRT Randomized Studies: Inclusion Criteria and Primary End Point

Study	Year	Authors	Origin	Patients, n	Age, y	NYHA Class	LVEF, %	LVEDD, mm	QRS, ms	Follow-Up, mo	Primary End Point
MUSTIC-SR	2001	Cazeau et al ¹	Europe	58	63	III	≤35	≥60	≥150	3	6-min walk distance
MUSTIC-AF	2003	Leclercq	Europe	43	63	III	≤35	≥60	>200 (paced)	3	6-min walk distance
MIRACLE	2002	Abraham et al ²	US	453	64	III, IV	≤35	≥55	≥130	6	Peak Vo ₂ , NYHA, MLWHF
PATH CHF	2002	Auricchio et al ⁶	Germany	41	60	III, IV	≤35	NA	≥120	6	Peak Vo ₂
MIRACLE ICD	2003	Young et al ³	US	369	63	III, IV	≤35	≥55	≥130	6	Peak Vo ₂ , NYHA, MLWHF
CONTAk CD	2003	Higgins et al ²⁴	US	227	NA	II–IV	≤35	NA	≥120	6	Positive effect of CRT
MIRACLE ICD II	2004	Abraham et al ²⁵	US	186	63	II	≤35	≥55	≥130	6	Peak Vo ₂
PATH CHF II	2004	Auricchio	Germany	89	60	III, IV	≤35	NA	≥120	3	Peak Vo ₂
COMPANION	2004	Bristow et al ⁴	US	1520	67	III, IV	≤35	NA	≥120	12	All-cause death or hospitalization
CARE-HF	2005	Cleland et al ⁵	Europe	814	67	III, IV	≤35	≥30 mm/H	≥120	29.4	All-cause death or CV hospitalization
CARE-HF extension	2006	Cleland et al ²⁶	Europe	813	67	III, IV	≤35	≥30 mm/H	≥120	36.4	All-cause death
REVERSE	2008	Linde et al ²⁷	Europe/U	610	62	I, II	≤40	≥55	≥120	12	Clinical composite response: NS
REVERSE Europe	2009	Daubert et al ²⁸	Europe/US	262	61	I, II	≤40	≥55	≥120	24	Clinical composite response: NS
MADIT CRT	2009	Moss et al ²⁹	US	1800	NA	I, II	≤30	NA	>130	Sequential plan	All-cause mortality or HF events
RAFT	Ongoing	Tang et al ³⁰	Canada	1800	NA	II, III	≤30	>60	>120	>18	All-cause mortality or HF hospitalization

LVEDD indicates LV end-diastolic diameter; NA, not applicable; H, height; MLWHF, Minnesota Living With Heart Failure Score; CV, cardiovascular; NS, not significant; AF, atrial fibrillation; and SR, sinus rhythm.

Value and Limitations of Reverse Remodeling

Early trials of new treatments are generally not powered for morbidity or mortality. Reverse remodeling is still considered a surrogate end point but is linked to morbidity and mortality, which is why it was chosen as a powered secondary end point in the REVERSE study. Although patients with pathological LV remodeling undergo progressive worsening of HF, slowing or reversing of remodeling has only recently been recognized as a goal of treatment.³³ Reverse remodeling by angiotensin-converting enzyme inhibitors and in particular β -blockers³⁴ has been linked to reduced morbidity and mortality in all classes of systolic HF. Reverse remodeling is also a consistent finding in the CRT trials.^{35,36}

Results of Randomized Studies on CRT in NYHA Class I/II HF Patients

Early Studies: CONTAk CD and MIRACLE ICD II
CONTAk CD enrolled NYHA class II patients along with those in NYHA class III and IV with a planned subgroup analysis of the NYHA class II patients.²⁴ Although the study was limited by the instability of the NYHA classes and medical therapy at enrollment and by a major change in the study protocol midway, no significant symptomatic improvement in the CRT compared with the control group was achieved in patients in NYHA class II at baseline. Nonetheless, CRT was linked to significant improvement in LV dimensions but not LVEF over either 3 or 6 months in NYHA class II patients.

In the MIRACLE ICD II, a total of 186 patients with NYHA class II HF and a classic indication for an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) were randomized to receive CRT (CRT-ON group) or no CRT (CRT-OFF group) for 6

months.²⁵ This relatively small randomized, double-blind, parallel-controlled study included NYHA class II HF patients on optimal medical therapy in sinus rhythm, with QRS ≥130 ms, LVEF ≤35%, and LV end-diastolic diameter ≥55 mm (the Table). One hundred one patients were randomized to CRT-OFF and 85 to CRT-ON. The median age of the patients was 63 years; the mean QRS duration was 165 and 166 ms; and the underlying cause of HF was ischemic heart disease in 57%. Ninety-five percent were on angiotensin-converting enzyme inhibitors, but relatively few (63%) were on β -blockers. Despite HF medication, the LV function was as poor as in the previous CRT trials on NYHA class III/IV HF patients. The study did not meet its primary end point, which was peak oxygen uptake. Nor did classic end points used in the previous CRT studies in NYHA class III/IV patients^{1–6} change between randomization groups. In contrast, the clinical composite response³² comparing the distribution of improved, unchanged, or worsened status showed a statistically significant improvement in favor of CRT with a value of $P=0.01$. Additionally, significant and substantial LV reverse remodeling was found in patients with ischemic and nonischemic HF origins with a marked effect twice as high in ischemic compared with nonischemic patients.³⁰ These improvements were accompanied by a significant delay in time to first HF hospitalization, indicating that reverse remodeling was not an isolated finding but was linked to reduced morbidity. These findings were the reason for the REVERSE,^{27,28} the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT),²⁹ and the Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT)³⁰ trials that all aimed at assessing whether CRT improves the

clinical condition and prevents disease progression in such HF patients.

REVERSE, 12 Months and 24 Months

The purpose of the REVERSE^{27,28} study was to assess the safety and efficacy of CRT in addition to optimal medical therapy in patients with asymptomatic or mild (ACC/AHA stage C, NYHA class I or II) HF in a large parallel randomized trial with a double-blind duration of 12 months in the United States and 24 months in Europe. Because only mildly symptomatic or asymptomatic patients were included, the primary end point was the percent worsened by HF clinical composite response, and not the traditional analysis of this end point (ie, the distribution of worsened, unchanged, or improved status).³² The prospectively powered secondary end point was LV end-systolic volume index. Among other secondary end points were hospitalizations for worsening of HF and mortality.

Six hundred ten patients with NYHA class I or II HF with a QRS ≥ 120 ms and an LVEF $\leq 40\%$ received a CRT device (with or without an ICD) and were randomly assigned at a 2:1 ratio to active CRT (CRT-ON; $n=419$) or control (CRT-OFF; $n=191$).²⁷ Baseline characteristics indicated that patients were younger, had narrower QRS and better quality-of-life scores, and walked further on the 6-minute walk test than patients in previous trials of both NYHA class III/IV patients^{1,4,5} and NYHA class II patients.²⁵ Despite better compliance with medication according to HF guidelines than in previous CRT studies, impairment of LV function in patients in REVERSE was comparable to the patients in these studies.

At 12 months in the main study, there were no significant differences in the primary end point. Sixteen percent of patients in CRT-ON worsened in the clinical composite HF end point compared with 21% in CRT-OFF ($P=0.10$). The change in the 6-minute walk distance at 12 months, quality of life by the Minnesota score and the Kansas City score, and NYHA classification did not improve with CRT. Importantly, patients assigned to CRT-ON experienced a much greater improvement in LV end-systolic volume index and other measures of LV remodeling. As previously observed,³⁵ the extent of reverse remodeling was 2 to 3 times greater in nonischemic heart disease compared with ischemic heart disease. Time to first HF hospitalization was significantly delayed in CRT-ON (hazard ratio [HR], 0.47; $P=0.03$; Figure 2A).

The results of the European patients who remained in their double-blind assignment for 24 months were recently reported.²⁸ In this long-term follow-up of 262 European patients, 180 were assigned to CRT-ON and 82 to CRT-OFF. Unlike in the main study,²⁷ 19% patients worsened in the CRT-ON group compared with 34% in the CRT-OFF group ($P=0.01$). However, no significant difference in 6-minute walk distance, quality of life, or NYHA classification was observed between groups. LV end-systolic volume index decreased by a mean of 27.5 ± 31.8 mL/m² in the CRT-ON group compared with 2.7 ± 25.8 mL/m² in the CRT-OFF group ($P<0.0001$). Reverse remodeling by CRT was thus progressive, with the greatest effect during the first 6 months and further improvements developing over the following 12 months. This progressive reverse remodeling was accompanied by a significant

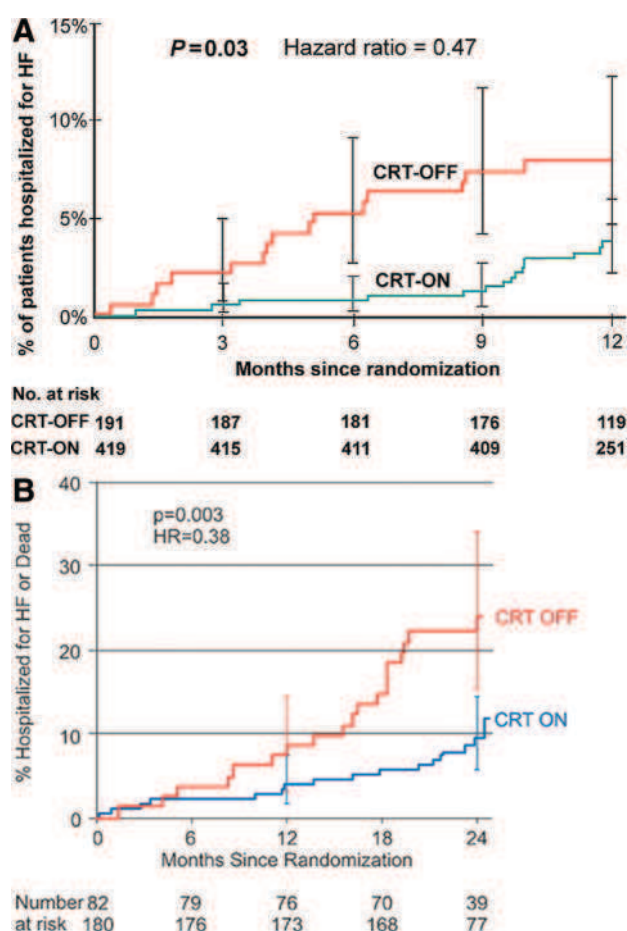


Figure 2. A, Time to first HF hospitalization in the first 12 months in the CRT-OFF and CRT-ON groups. HF relatedness of hospitalizations was adjudicated by the Adverse Events Advisory Committee. The number at risk at 12 months represents the number of patients who had a randomized follow-up after 365 days and had not experienced an HF hospitalization. The number drops at 12 months largely because US subjects finished randomized follow-up at 12 months. Reprinted from Linde et al²⁷ with permission of the publisher. Copyright © 2008, the American College of Cardiology. B, Time to first HF hospitalization or death in the CRT-ON and CRT-OFF groups at 24 months in the European cohort. Reprinted from Daubert et al²⁸ with permission of the publisher. Copyright © 2009, the American College of Cardiology.

delay in time to first HF hospitalization or death (HR, 0.38; $P=0.003$) with CRT (Figure 2B), suggesting that CRT prevents the progression of disease in patients with asymptomatic or mildly symptomatic LV dysfunction when supplied over 1 to 2 years.

MADIT-CRT Trial

The primary objective of MADIT-CRT was to determine whether CRT plus ICD therapy (CRT-D) in high-risk, relatively asymptomatic patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy would significantly reduce the combined end point of all-cause mortality or HF events, whichever appeared first, compared with ICD therapy alone.²⁹ The secondary objectives were measures of reverse remodeling after 12 months with all-cause mortality as one of the tertiary end points. To be included, patients with ischemic origin had to

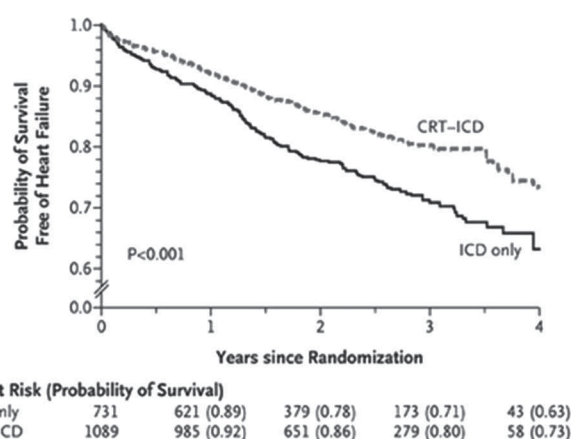


Figure 3. Kaplan-Meier estimates of the probability of survival free of HF in the MADIT-CRT trial with an average follow-up of 2.4 years. Reprinted from Moss et al²⁹ with permission of the publisher. Copyright © 2009, the Massachusetts Medical Society.

be in NYHA class I or II, and those with nonischemic origin had to be in NYHA class II. All had to have LVEF <30% and sinus rhythm with QRS >130 ms (the Table). Randomization was stratified by origin and center. Length of follow-up for the individual patient depended on date of study entry because all patients were followed up to a common study termination date. The assumption was that CRT-D would result in a 25% reduction in the 2-year cumulative end point compared with ICD alone. A total of 1820 patients were randomized to CRT-D (n=1089) or ICD (n=731) in a 3:2 fashion. Fifty-five percent had ischemic causes of HF, and 15% were in NYHA class I at the time of enrollment. Almost all patients were on angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers (97%) and β -blockers (93%).

The primary end point occurred in 187 of 1089 patients in the CRT-D group (17.2%) and 185 of 731 patients in the ICD-only group (25.3%) (HR, 0.66; $P=0.001$) with a mean follow-up of 2.4 years. The benefit was driven by a 41% reduction in the risk for HF events with an equal effect in patients with ischemic or nonischemic origins. Analyzing the Kaplan-Meier estimate of HF survival probability shows that there was an early diverging of curves in favor of CRT-D already after 2 months (Figure 3). The annual mortality rate (3%) was equally low in both randomization arms. Moreover, significant reverse LV remodeling was found at 1 year with a mean increase in LVEF of 11%, a drop in mean LV end-diastolic volume of 52 mL, and a drop in LV end-systolic volume of 57 mL.

The Ongoing RAFT Trial

RAFT³⁰ will enroll 1800 patients in NYHA class II HF and study whether the addition of CRT to optimal medical therapy and ICD is effective in patients with LVEF $\leq$ 30% and LV end-diastolic diameter $\geq$ 60 mm (the Table). Unlike REVERSE and MADIT-CRT, the RAFT study includes patients in atrial fibrillation. The primary end point is a composite of total mortality and HF hospitalizations.

Special Issues

The QRS Duration Revisited

In both the REVERSE and MADIT-CRT studies, subgroup analysis showed a strong correlation between baseline QRS duration and the clinical benefit of CRT. In MADIT-CRT,²⁹ CRT-D was associated with a greater clinical benefit in patients with a QRS $\geq$ 150 ms (HR, 0.48; 95% confidence interval, 0.37 to 0.64) than in those with QRS <150 ms (HR, 1.06; 95% confidence interval, 0.74 to 1.52; $P=0.001$ for interaction). The same was observed in REVERSE at 24 months²⁷; CRT-ON was associated with a lower worsening rate in the clinical composite response in patients with QRS $\geq$ 152 ms (HR, 0.23; 95% confidence interval, 0.10 to 0.56) than in those with QRS <152 ms (HR, 0.80; 95% confidence interval, 0.35 to 1.85).

These data contrast with previous randomized clinical trials in more severe HF in which no correlation was observed between baseline QRS and the clinical response to CRT. Is the predictive value of baseline QRS restricted to NYHA class I/II patients? Probably not. It can be assumed that previous trials in NYHA class III/IV failed to demonstrate such a correlation because of the very low proportion of patients with baseline QRS <150 ms ranging from 0%¹ to 12%.² In REVERSE and MADIT-CRT, the proportion of patients with QRS <150 ms was 35% and 40%, increasing the chance to demonstrate a significant interaction.

Selection of CRT With a Biventricular ICD Versus CRT With a Biventricular Pacemaker

CRT can be delivered by means of a biventricular ICD (CRT-D) or a biventricular pacemaker (CRT-P). In NYHA class III/IV patients, CRT reduces mortality⁵ and the risk of sudden death.²⁶ Adding an ICD to CRT is expected to amplify the effect on mortality by reducing the risk of arrhythmic death (estimated 55% reduction in Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure [COMPANION]⁴). However, the survival benefit of CRT-D over CRT-P is still a matter of debate. A posthoc direct comparison of CRT-D versus CRT-P in COMPANION³⁴ showed no difference ($P=0.33$) in all-cause mortality. No data are available in NYHA class I/II because all patients in MADIT-CRT²⁹ and a large majority in REVERSE²⁷ received an ICD. There are, however, several arguments in favor of preferentially implanting CRT-Ds in asymptomatic or mildly symptomatic patients. NYHA class I/II patients are younger and have fewer comorbidities. Epidemiological studies report a much higher proportion of sudden versus nonsudden cardiac deaths in NYHA class I/II patients compared with NYHA class III/IV patients in whom the leading cause of death is progressive HF.^{37,38} However, this has to be balanced with a relatively low total mortality rate in NYHA class I/II patients. In REVERSE, the mortality rates observed in patients treated with optimal pharmacological regimens were 2.2% at 12 months in the overall population²⁷ and 5% at 24 months in the European cohort.²⁸ In MADIT-CRT, all patients received an ICD, but the mortality rate was equally low in both randomization arms. Finally, the possible survival benefit conferred by CRT-D in NYHA class I/II must be balanced against the

risk of ICD-related complications, in particular lead failure³⁹ and inappropriate shocks that might lead to myocardial damage.⁴⁰

Safety Issues, Risk-to-Benefit Ratio, and Cost-Effectiveness of Therapy

Because the clinical benefits conferred by CRT are likely to be smaller and more delayed in patients presenting in NYHA class I/II than in patients in NYHA class III/IV, particular attention has to be paid to treatment risk and risk-to-benefit ratio. In REVERSE, 9.5% suffered an LV lead-related complication, 86% of which were resolved without adverse clinical consequences. Therefore, the incremental risk of adding CRT to ICD is acceptable when the expected clinical benefit is considered.

Analyses of the COMPANION and Cardiac Resynchronization–Heart Failure (CARE-HF) trials indicate that both CRT-P and CRT-D are cost-effective in patients presenting in NYHA HF class III or IV, assuming a willingness to pay thresholds of approximately \$10 000 for CRT-P and \$25 000 to \$35 000 for CRT-D per quality-adjusted life-year gained.^{41,42} A health economics analysis of REVERSE in the European patients is in progress.

Conclusions

Today, CRT is indicated only in moderate to severe (NYHA class III/IV) HF patients with broad QRS. The concordant results of REVERSE and MADIT-CRT indicate that CRT also might be an important additive treatment in mildly symptomatic HF patients. Therefore, a wider use of CRT in mildly symptomatic patients to prevent disease progression needs to be considered in the near future. First, however, whether mortality is influenced by CRT needs to be clarified, as well as the balance between the risks of CRT treatment and the potential benefits.

Disclosures

Dr Linde reports receiving research grants, speaker honoraria, and consulting fees from Medtronic and speaker honoraria and consulting fees from St. Jude Medical. Dr Daubert reports receiving speaker honoraria and consulting fees from Medtronic and St. Jude Medical.

References

- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Baillet C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873–880.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J, for the MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845–1853.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K, for the Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA*. 2003;289:2685–2694.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–2150.
- Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, for the Cardiac Resynchronisation–Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronisation on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539–1549.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnefeld O, Kirkels H, for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long term effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026–2033.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ecotr H, Gasparini M, Linde C, Bello Morgado F, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M, for the European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2007;28:2256–2295.
- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA III, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW, for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2008;117:2820–2840.
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2388–2442.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focus update: ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation*. 2009;119:1977–2016.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michel K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, for the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, International Society for Heart and Lung Transplantation, Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2005;112:1825–1852.
- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update*. Dallas, Tex.: American Heart Association. Available at <http://www.americanheart.org>. Accessed December 31, 2004.
- Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20:447–455.
- Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of “asymptomatic” left ventricular systolic dysfunction in the community. *Ann Intern Med*. 2003;138:907–916.

15. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, Howe D, Kilcoyne L, Metherall J, Benedict C, Yusuf S, Pouleur H, for the SOLVD Investigators. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction: SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation*. 1993;88:2277–2283.
16. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685–691.
17. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–1402.
18. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP, for the Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Am Heart J*. 2002;143:398–405.
19. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:283–291.
20. Ryden-Bergsten T, Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med*. 1999;246:275–284.
21. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132:919–923.
22. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure: the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail*. 1987;3:198–209.
23. Chua TP, Ponikowski P, Harington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1585–1590.
24. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454–1459.
25. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR, for the Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:2864–2868.
26. Cleland JGF, Freemantle N, Daubert JC, Toff WD, Leisch F, Tavazzi L. Long-term effect of cardiac resynchronization therapy in patients reporting mild symptoms of heart failure: a report from the CARE-HF study. *Heart*. 2008;94:278–283.
27. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, for the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834–1843.
28. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C, for the REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1837–1846.
29. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA III, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329–1338.
30. Tang AS, Wells GA, Arnold M, Connolly S, Hohnloser S, Nichol G, Rouleau J, Sheldon R, Talajic M. Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:1–8.
31. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Rydén L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999;83:903–907.
32. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail*. 2001;7:176–182.
33. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling: concept and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569–582.
34. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hersberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure: MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996;94:2807–2816.
35. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985–1990.
36. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M, Shankar A, Cleland JG, Tavazzi L. Long-term ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:480–488.
37. Uretsky B, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1589–1597.
38. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.
39. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007;115:2474–2480.
40. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009–1017.
41. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, Saxon LA, De Marco T, Kass DA, Boehmer J, Singh S, Whellan DJ, Carson P, Boscoe A, Baker TM, Gunderman MR. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2311–2321.
42. Yao GL, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2007;28:42–51.

KEY WORDS: heart failure ■ pacemakers ■ pacing ■ survival ■ trials

Le traitement de resynchronisation cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe I ou II de la New York Heart Association

Situation en 2010

Cecilia Linde, MD, PhD ; Claude Daubert, MD

Il a été clairement établi que le traitement de resynchronisation cardiaque (TRC) améliore les symptômes et diminue la morbidité et la mortalité¹⁻⁶ chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique et dont l'affection demeure de degré modéré à sévère (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]) bien qu'ils reçoivent un traitement médical optimal. Ces patients ont pour caractéristiques de présenter des complexes QRS élargis sur l'ECG de surface (témoignant de l'existence d'un asynchronisme ventriculaire) et une fonction systolique ventriculaire gauche (VG) altérée se traduisant par une fraction d'éjection (FEVG) qui n'excède pas 35 %. Face à un tel tableau, l'instauration d'un TRC fait désormais l'objet d'une recommandation de classe I, correspondant à un niveau de preuve A, dans les recommandations de pratique clinique publiées tant aux Etats-Unis qu'en Europe.⁷⁻¹⁰ Les études récemment menées sur le TRC ont eu pour objectif central de déterminer si un tel traitement était à même de prévenir ou d'inverser la progression de l'IC chez les patients dont les symptômes sont peu marqués. Cet article de synthèse vise à analyser les données actuelles concernant l'effet bénéfique du TRC dans l'IC débutante.

Classification des IC

La classification des IC en fonction de leur sévérité a changé au cours des dernières années. L'IC symptomatique est décrite comme étant de degré léger, modéré ou sévère. La forme dite « légère » se caractérise par des degrés minimes de gêne fonctionnelle, de dyspnée et de fatigue ; l'IC est dite « sévère » lorsque le patient présente des symptômes marqués et réclame de fréquents soins médicaux ; enfin, le patient est considéré comme atteint d'IC « modérée » lorsque l'intensité des symptômes est comprise entre légère et sévère. En raison de la médiocre corrélation existant entre la symptomatologie et la sévérité de la dysfonction cardiaque, dans leurs recommandations conjointes publiées en 2005, l'American College of Cardiology et l'American Heart Association (ACC-AHA) ont proposé une nouvelle classification en quatre stades

dans le but de mieux différencier les degrés de l'IC, son substrat et son pronostic.¹¹ Le stade A concerne les patients exposés au risque de développement d'une IC, mais qui ne présentent encore aucune anomalie structurale ou fonctionnelle (Figure 1). Le stade B se caractérise par l'existence d'une altération cardiaque structurale fortement susceptible de déboucher sur une IC, notamment à type de dysfonction systolique VG, cela en dépit de l'absence de signe de défaillance cardiaque présente ou passée. Le stade C traduit l'existence d'une IC symptomatique passée ou présente découlant d'une altération cardiaque structurale. Il semblerait que les patients relevant de la classe fonctionnelle I de la NYHA et qui se situent au stade B aient un pronostic clinique différent de celui des patients de classe I ayant atteint le stade C, bien que cela demande à être confirmé. Le stade D, qui correspond à la classe fonctionnelle IV de la NYHA, témoigne du caractère évolué de l'IC, avec persistance des symptômes au repos malgré la prescription d'un traitement médical optimal. La classification élaborée par l'ACC-AHA met donc l'accent sur l'importance croissante qui est accordée à la prévention de la progression de l'IC en tant qu'élément de sa prise en charge, cela constituant un objectif majeur du traitement de la maladie, tant à son début qu'au stade C, aux fins de prévenir son aggravation chez les patients asymptomatiques ou ne présentant que des symptômes minimes.

L'évolution des objectifs du traitement de l'IC

Du fait de l'amélioration de la survie après infarctus du myocarde, des progrès accomplis dans les méthodes diagnostiques et du vieillissement de la population, la prévalence de l'IC chronique secondaire à une dysfonction systolique VG est en constante augmentation. Aux Etats-Unis, le nombre d'insuffisants cardiaques est d'environ cinq millions pour une population totale de quelque 294 millions d'individus¹² et, en Europe, il atteint près de dix millions pour un total d'environ 666 millions d'habitants. De plus, ces chiffres n'incluent pas les patients présentant une dysfonction systolique VG asymptomatique, dont on estime que la prévalence

Service de cardiologie, Hôpital Universitaire Karolinska, Stockholm, Suède (C.L.) et Service de Cardiologie, Centre Cardio-pneumologique, CHU, Rennes, France (C.D.).

Registre américain des Essais cliniques — URL : <http://www.clinicaltrials.gov>. Identifiant unique : NCT00271154.

Correspondance : Cecilia Linde, MD, PhD, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, S-17176 Stockholm, Suède. E-mail : cecilia.linde@ki.se

(Traduit de l'anglais : Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With New York Heart Association Class I and II Heart Failure. An Approach to 2010. *Circulation*. 2010;122:1037-1043.)

© 2011 Lippincott, Williams & Wilkins

Circulation est disponible sur <http://circ.ahajournals.org>

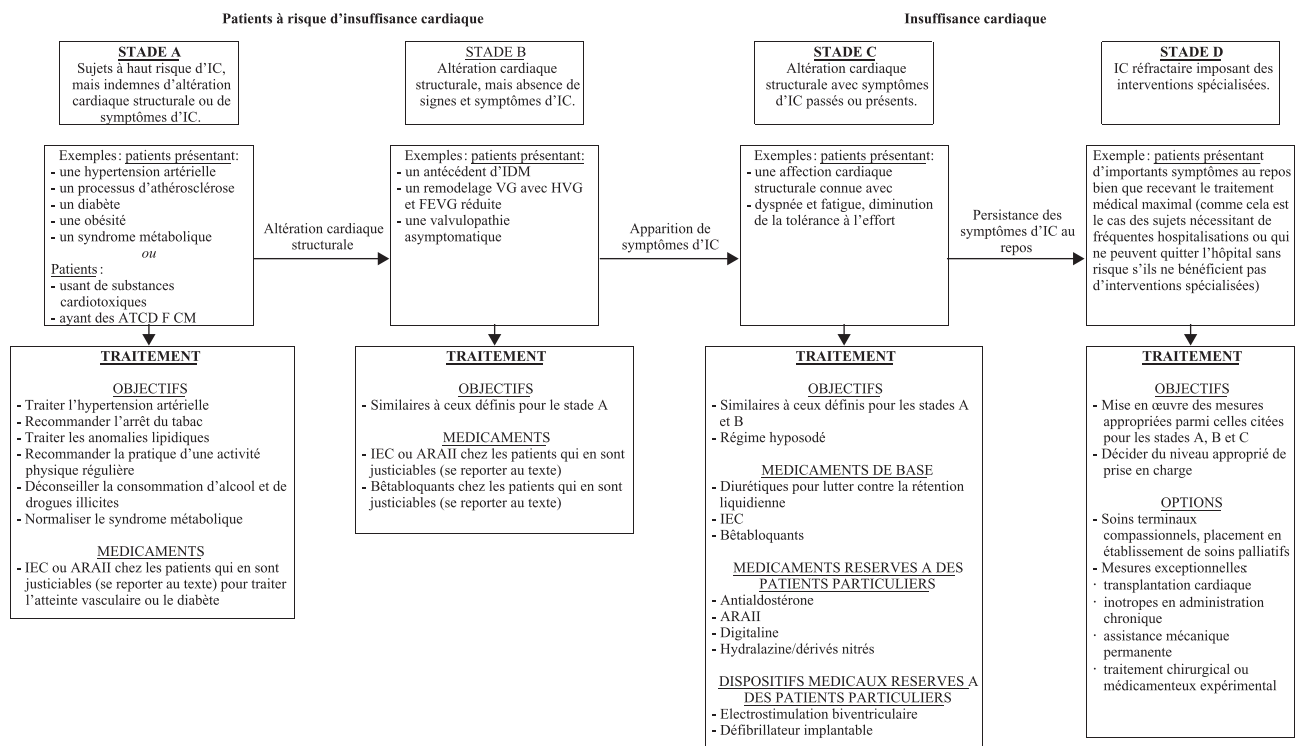


Figure 1. Stades du développement de l'IC et approches thérapeutiques préconisées pour chacun d'eux. ATCD FCM : antécédents familiaux de cardiomyopathie ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARAII : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II ; IDM : infarctus du myocarde. Reproduit de Hunt et al¹¹ avec l'autorisation de l'éditeur. Copyright © 2005, the American Heart Association, Inc.

est au moins égale.^{13,14} Au terme d'une vaste méta-analyse, Wang et al¹⁴ ont conclu que la moitié des patients ayant une fonction systolique altérée sont asymptomatiques. Les traitements pharmacologiques et, plus particulièrement les médicaments qui modifient l'activation neurohormonale, diminuent la morbidité de l'IC, dont le pronostic est, par ailleurs, sombre lorsque sa cause sous-jacente ne peut être traitée.^{15,16} La dysfonction systolique VG asymptomatique est habituellement suivie de l'apparition de symptômes d'IC avérée, cela allant de pair avec l'augmentation de la morbidité.^{14,15,17} Dans l'essai de prévention SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction [études sur la dysfonction ventriculaire gauche]), le développement d'une IC a été évalué chez des patients qui présentaient une dysfonction systolique VG asymptomatique définie par l'existence d'une FEVG inférieure à 35 %. Sur une période de suivi de 8,3 ans, 30 % des patients du groupe placebo ont évolué vers l'IC avérée, contre seulement 21 % des sujets ayant reçu de l'énalapril.¹⁶ Dans l'étude de Framingham, le taux de mortalité à 5 ans a atteint 40 % parmi les patients asymptomatiques dont la FEVG n'était que modestement réduite (en dessous de 50 %).¹⁷ Lorsqu'un bloc de branche coexiste avec la dysfonction systolique VG, le pronostic global devient encore plus péjoratif.¹⁸ Les dépenses de santé liées à l'IC représentent classiquement 1 à 2 % des sommes totales consacrées aux soins médicaux. Les frais d'hospitalisation rendent compte à eux seuls de 60 à 70 % des dépenses occasionnées.^{19,20} C'est pourquoi toute intervention qui, s'ajoutant au traitement médicamenteux optimal de l'IC, est susceptible de freiner ou même d'inverser la progression de la maladie, réduisant par

là-même le taux d'hospitalisations, peut contribuer à diminuer les dépenses de santé générées par la prise en charge de ces patients. Il n'est pas exclu que le TRC se révèle comme l'un de ces traitements adjuvants.

Critères de jugement employés pour apprécier la progression de la maladie dans les essais cliniques menés chez des patients de classe I ou II de la NYHA et relation entre ces critères et les études anciennes et récentes sur le TRC

Dans les premières études sur le TRC, qui avaient essentiellement porté sur des patients atteints d'IC sévère, les critères de jugement principaux ou secondaires étaient des éléments témoignant de l'intensité des symptômes tels que la distance parcourue en 6 minutes,²¹ le score de qualité de vie²² ou le pic de la consommation en oxygène,²³ qui sont autant de paramètres fortement altérés chez les patients atteints d'IC de classe III ou IV de la NYHA (voir Tableau). Ces paramètres se sont tous montrés améliorés par le TRC comparativement au traitement témoin. Cependant, chez les patients de classe II de la NYHA ou ceux de classe I ayant déjà présenté des symptômes d'IC, les critères de jugement fondés sur l'amélioration de la symptomatologie sont peut-être moins pertinents ou peuvent réclamer de nombreuses années pour évoluer, imposant par là-même de longues périodes d'observation. C'est ainsi que, dans l'étude MIRACLE ICD II (Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation [essai clinique multicentrique randomisé sur le défibrillateur automatique implantable InSync])²⁵ qui n'a inclus que des patients de classe II, le critère de jugement principal, qui était le pic

Tableau. Principales études randomisées menées sur le TRC : critères d'inclusion et événement cible principal

Etude	Année	Auteurs	Lieu	Nombre de patients	Age, années	Classe de la NYHA	FEVG, %	DTDVG, mm	QRS, ms	Suivi, mois	Événement cible principal
MUSTIC-SR	2001	Cazeau et al ¹	Europe	58	63	III	≤35	≥60	≥150	3	Distance parcourue en 6 minutes
MUSTIC-AF	2003	Leclercq	Europe	43	63	III	≤35	≥60	>200 (paced)	3	Distance parcourue en 6 minutes
MIRACLE	2002	Abraham et al ²	Etats-Unis	453	64	III, IV	≤35	≥55	≥130	6	Pic de VO ₂ , NYHA, MLWHF
PATH CHF	2002	Auricchio et al ⁶	Allemagne	41	60	III, IV	≤35	S0	≥120	6	Pic de VO ₂
MIRACLE ICD	2003	Young et al ⁹	Etats-Unis	369	63	III, IV	≤35	≥55	≥130	6	Pic de VO ₂ , NYHA, MLWHF
CONTAK CD	2003	Higgins et al ²⁴	Etats-Unis	227	S0	II-IV	≤35	S0	≥120	6	Effet bénéfique du TRC
MIRACLE ICD II	2004	Abraham et al ²⁵	Etats-Unis	186	63	II	≤35	≥55	≥130	6	Pic de VO ₂
PATH CHF II	2004	Auricchio	Allemagne	89	60	III, IV	≤35	S0	≥120	3	Pic de VO ₂
COMPANION	2004	Bristow et al ⁴	Etats-Unis	1 520	67	III, IV	≤35	S0	≥120	12	Décès lié à toute cause ou hospitalisation
CARE-HF	2005	Cleland et al ⁵	Europe	814	67	III, IV	≤35	≥30 mm/H	≥120	29,4	Décès lié à toute cause ou hospitalisation pour cause CV
Extension de CARE-HF	2006	Cleland et al ²⁶	Europe	813	67	III, IV	≤35	≥30 mm/H	≥120	36,4	Décès lié à toute cause
REVERSE	2008	Linde et al ²⁷	Europe/Etats-Unis	610	62	I, II	≤40	≥55	≥120	12	Événement clinique composite : NS
REVERSE Europe	2009	Daubert et al ²⁸	Europe/Etats-Unis	262	61	I, II	≤40	≥55	≥120	24	Événement clinique composite : NS
MADIT CRT	2009	Moss et al ²⁹	Etats-Unis	1 800	S0	I, II	≤30	S0	>130	Plan séquentiel	Décès lié à toute cause ou hospitalisation pour IC
RAFT	En cours	Tang et al ³⁰	Canada	1 800	S0	II, III	≤30	>60	>120	>18	Décès lié à toute cause ou hospitalisation pour IC

DTDVG : diamètre télédiastolique VG ; S0 : sans objet ; T : taille ; MLWHF : score de l'échelle Minnesota Living With Heart Failure ; CV : cardiovasculaire ; NS : non significatif ; AF : fibrillation auriculaire ; SR : rythme sinusal.

de consommation en oxygène, n'avait pas significativement varié après 6 mois d'instauration d'un TRC, comparativement au traitement témoin. De plus, entre les patients sous TRC et les sujets témoins, aucune différence significative n'a été relevée en termes de distance parcourue en 6 minutes, de score de qualité de vie et de classe de la NYHA. En revanche, un fort effet placebo a été constaté dans les deux bras de traitement, semblable à celui précédemment décrit dans certaines études sur des dispositifs médicaux.³¹ Ces observations sont conformes à celles rapportées dans l'étude CONTAK CD au sein du sous-groupe de patients de classes I et II de la NYHA.²⁴ Trois explications sont possibles. Soit il n'y a pas lieu d'attendre d'amélioration de la symptomatologie chez les patients de classe II qui ne présentent que des symptômes légers, soit la durée de suivi nécessaire pour observer de telles améliorations doit s'étendre au-delà de 6 à 12 mois, peut-être même sur plusieurs années. Troisièmement, le score de qualité de vie ou d'autres instruments d'évaluation des symptômes ayant été utilisés ne sont peut-être pas suffisamment sensibles pour objectiver une différence chez des patients faiblement symptomatiques.²²

Packer³² a proposé un critère de jugement composite supposé permettre une évaluation plus globale des patients insuffisants cardiaques dans les essais cliniques, l'état de ces patients étant considéré comme amélioré, inchangé ou aggravé en se fondant sur l'événement composite regroupant le décès, l'hospitalisation pour IC et le changement de bras de traitement motivé par l'aggravation de l'IC, de la classe de la NYHA ou de l'appréciation globale portée par le patient lui-même sur son état de santé. Malgré l'absence d'amélioration significative de la symptomatologie dans l'étude MIRACLE ICD II, l'évolution de ce critère de jugement à 6 mois a été significativement en faveur du TRC.²⁵ C'est ce qui a conduit à

retenir ce même critère de jugement principal dans les études plus récentes telles que REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction [le traitement de resynchronisation inverse le remodelage dans la dysfonction systolique VG]) dont il est traité ci-après.

Intérêt et limites du remodelage inverse

Les premiers essais menés sur de nouveaux traitements n'ont généralement pas la puissance requise pour évaluer la morbidité ou la mortalité. Le remodelage inverse demeure considéré comme un événement cible de substitution, mais est néanmoins corrélé avec ces deux paramètres, raison pour laquelle il a été retenu comme critère de jugement secondaire pertinent dans l'étude REVERSE. Bien que les patients dont le ventricule gauche est l'objet d'un remodelage présentent une aggravation progressive de leur IC, ce n'est que très récemment que l'on a identifié le ralentissement ou l'inversion du remodelage comme étant un objectif thérapeutique.³³ Il a ainsi été établi que le remodelage induit par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, plus encore, par les bêtabloquants³⁴ diminue la morbidité dans toutes les classes d'IC systolique. La survenue d'un tel remodelage inverse a également été rapportée dans toutes les études menées sur le TRC.^{35,36}

Résultats des études randomisées sur le TRC menées chez les patients atteints d'IC de classe I ou II de la NYHA

Études préliminaires : CONTAK CD et MIRACLE ICD II

Dans CONTAK CD, des patients de classe II de la NYHA ont été inclus parallèlement aux insuffisants cardiaques de

classes III et IV dans le but d'effectuer une analyse spécifique de ce sous-groupe.²⁴ Bien que la portée de l'essai ait été limitée par l'instabilité des classes de la NYHA et des traitements médicaux à l'inclusion des patients ainsi que par une importante modification du protocole à mi-étude, le TRC n'a pas engendré d'amélioration significative de la symptomatologie comparativement au traitement témoin chez les patients qui se situaient dans la classe II à leur entrée dans l'étude. Chez ces patients, le TRC a néanmoins significativement amélioré les dimensions du ventricule gauche en 3 à 6 mois, sans toutefois avoir eu d'impact sur la FEVG.

Dans MIRACLE ICD II, 186 patients atteints d'IC de classe II de la NYHA et qui satisfaisaient à l'indication classique de pose d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) ont été répartis par randomisation entre un groupe pris en charge par TRC pendant 6 mois (groupe avec TRC opérationnel) et un autre ne bénéficiant pas de ce traitement (groupe avec TRC inactif).²⁵ Cette étude randomisée en double aveugle, contrôlée et menée sur des groupes parallèles qui était de taille relativement réduite a inclus des patients de classe II qui recevaient un traitement médical optimal, étaient en rythme sinusal et avaient des complexes QRS d'une durée de 130 ms ou plus, une FEVG n'excédant pas 35 % et un diamètre télédystolique VG égal ou supérieur à 55 mm (voir Tableau). Le groupe avec TRC inactif a réuni 101 patients et le groupe avec TRC opérationnel 85. L'âge moyen des participants était de 63 ans ; les durées moyennes des complexes QRS étaient de, respectivement, 165 et 166 ms et, dans 57 % des cas, l'IC était secondaire à une cardiopathie ischémique. Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine étaient prescrits à 95 % des sujets, mais relativement peu d'entre eux (63 %) recevaient des bêtabloquants. En dépit du traitement médicamenteux administré aux patients pour leur IC, leur fonction VG était aussi médiocre que celle des sujets de classes III et IV inclus dans les études antérieurement menées sur le TRC. L'essai n'a pas satisfait à son critère de jugement principal, qui était le pic de consommation en oxygène. Il n'a pas davantage été noté de différence entre les groupes de traitement quant à l'incidence des événements cibles classiques utilisés dans les précédentes études menées sur le TRC chez des patients de classes III et IV.¹⁻⁶ En revanche, le critère de jugement composite³² visant à comparer les taux de patients dont l'état clinique était amélioré, inchangé ou aggravé a fait apparaître une amélioration statistiquement significative en faveur du TRC, la valeur de *p* ayant atteint 0,01. De plus, un important remodelage VG inverse, statistiquement significatif, a été observé chez les patients et ce, que leur IC ait été d'origine ischémique ou autre, l'effet du traitement ayant toutefois été deux fois plus marqué dans les formes non ischémiques.³⁰ Ces améliorations sont allées de pair avec un allongement significatif du délai écoulé avant la première hospitalisation pour IC, ce qui montre que le remodelage inverse n'a pas été un phénomène isolé, mais s'est accompagné d'une diminution de la morbidité. Ces observations ont été à l'origine des études REVERSE,^{27,28} MADIT-CRT (Multi-center Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy [étude multicentrique sur l'association d'un défibrillateur automatique et d'un traitement

de resynchronisation cardiaque])²⁹ et RAFT (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial [étude sur la resynchronisation et la défibrillation dans l'insuffisance cardiaque ambulatoire])³⁰ qui visaient toutes trois à déterminer si le TRC était à même d'améliorer l'état clinique de tels patients atteints d'IC et de prévenir la progression de la maladie chez ces derniers.

REVERSE, 12 et 24 mois

L'étude REVERSE^{27,28} avait pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité du TRC instauré en complément d'un traitement médical optimal chez les patients atteints d'IC asymptomatique ou faiblement symptomatique (stade C de l'ACC-AHA, classe I ou II de la NYHA), dans le cadre d'un vaste essai randomisé mené en double aveugle sur des groupes parallèles pendant une durée de 12 mois aux États-Unis et de 24 mois en Europe. Comme l'essai n'a porté que sur des patients présentant peu ou pas de symptômes, le critère de jugement principal a été le pourcentage de sujets chez lesquels la réponse clinique composite de l'IC s'était aggravée et non l'analyse classique de cet événement cible (à savoir la répartition en tableaux cliniques aggravés, inchangés et améliorés).³² L'événement cible secondaire évalué sur un mode prospectif a été le volume télésystolique VG indexé. Parmi les autres critères de jugement secondaires figuraient le taux des hospitalisations motivées par l'aggravation de l'IC ainsi que la mortalité.

L'étude a porté sur 610 patients atteints d'IC de classe I ou II et qui présentaient des complexes QRS de durée égale ou supérieure à 120 ms et une FEVG n'excédant pas 40 % ; tous ont été munis d'un appareil de TRC (couplé ou non à un DAI) et ont été randomisés selon un rapport de 2/1 entre un groupe dans lequel le TRC était opérationnel (*n* = 419) et un autre dans lequel l'appareil n'était pas activé (*n* = 191).²⁷ Les caractéristiques initiales des participants différaient de celles des patients de classes III et IV de la NYHA^{1,4,5} ou de classe II²⁵ précédemment étudiés dans la mesure où ils étaient plus jeunes, avaient des complexes QRS plus étroits et de meilleurs scores de qualité de vie et étaient capables de parcourir une plus longue distance à l'épreuve de marche de 6 minutes. Bien que, comparativement à ceux des précédentes études menées sur le TRC, les patients de REVERSE aient fait preuve d'une meilleure observance à l'égard du traitement médicamenteux instauré conformément aux recommandations de prise en charge de l'IC, la dégradation de leur fonction VG a été comparable à celle observée chez leurs prédécesseurs.

À 12 mois, dans l'étude principale, aucune différence significative n'a été objectivée concernant le critère de jugement principal. L'événement cible composite témoignant de l'évolution clinique de l'IC s'était aggravé chez 16 % des patients sous TRC opérationnel et chez 21 % de ceux sous TRC non activé (*p* = 0,10). Au 12^{ème} mois, la mise en œuvre d'un TRC s'est révélée dépourvue d'impact bénéfique sur la distance parcourue à l'épreuve de marche de 6 minutes, sur la qualité de vie appréciée par les scores du Minnesota et de Kansas City et sur la classe de la NYHA. Il importe de signaler toutefois que les patients sous TRC opérationnel ont présenté une amélioration beaucoup plus marquée de leur volume

télesystolique VG indexé ainsi que des autres paramètres de remodelage VG. Comme cela avait déjà été observé,³⁵ le remodelage inverse a été deux à trois fois plus important chez les patients atteints d'IC d'origine non ischémique que chez ceux dont la maladie répondait à une cause ischémique. De même, le temps écoulé jusqu'à la première hospitalisation pour IC a été significativement augmenté dans le groupe placé sous TRC actif (rapport des risques [RR] : 0,47 ; $p = 0,03$; Figure 2A).

Les résultats recueillis chez les patients européens demeurés pendant 24 mois dans le groupe auquel ils avaient été assigné en double aveugle ont récemment été publiés.²⁸ Sur les 262 patients européens ayant fait l'objet de ce suivi prolongé, 180 avaient été inclus dans le groupe sous TRC opérationnel et 82 dans le groupe sous TRC inactif. A la différence de ce qui a été observé dans l'étude principale,²⁷ seulement 19 % des

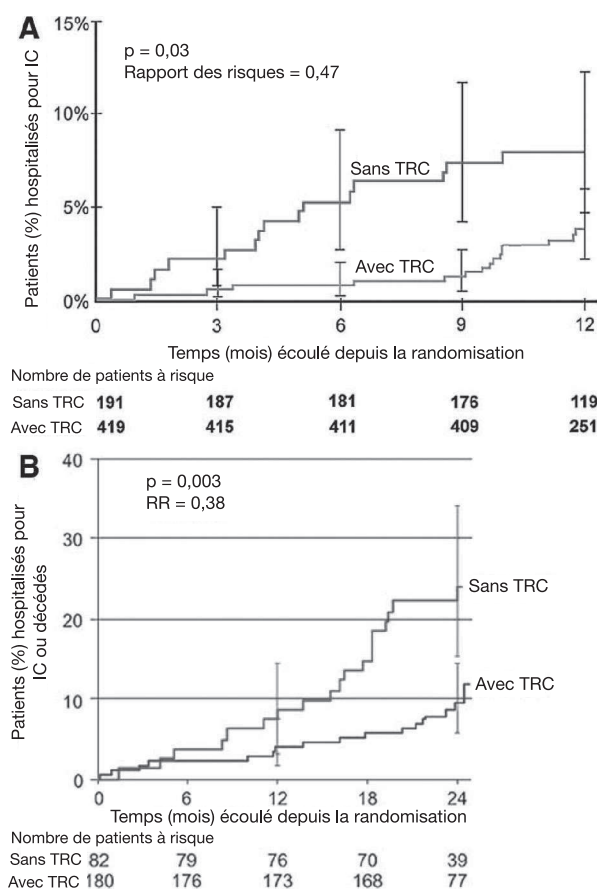


Figure 2. A, Délais de survenue de la première hospitalisation pour IC au cours des 12 premiers mois de suivi des groupes avec et sans TRC. Le degré de relation des hospitalisations avec l'IC a été apprécié par le comité d'évaluation des événements indésirables. Le nombre de patients à risque à 12 mois est le nombre de sujets randomisés ayant fait l'objet d'un suivi au-delà de 365 jours et qui n'ont pas été hospitalisés pour IC. Le nombre a fortement diminué au 12^{ème} mois en grande partie parce que le suivi des patients randomisés aux Etats-Unis s'est achevé au terme de ce délai. Reproduit de Linde et al²⁷ avec l'autorisation de l'éditeur. Copyright © 2008, the American College of Cardiology. B, Délais de survenue de la première hospitalisation pour IC ou du décès au cours des 24 mois de suivi des groupes avec et sans TRC de la cohorte européenne. Reproduit de Daubert et al²⁸ avec l'autorisation de l'éditeur. Copyright © 2009, the American College of Cardiology.

patients sous TRC opérationnel se sont aggravés, contre 34 % de ceux sous TRC inactif ($p = 0,01$). Toutefois, aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes tant en termes de distance parcourue en 6 minutes que de qualité de vie ou de classe de la NYHA. Le volume télesystolique VG indexé a diminué en moyenne de $27,5 \pm 31,8$ ml/m² dans le groupe sous TRC opérationnel, contre seulement $2,7 \pm 25,8$ ml/m² dans le groupe sous TRC inactif ($p < 0,0001$). Le remodelage inverse induit par le TRC a donc été progressif, l'effet maximal s'étant exercé durant les 6 premiers mois et l'amélioration s'étant poursuivie au cours des 12 mois ultérieurs. Outre ce remodelage inverse graduel, le TRC a été à l'origine d'un allongement significatif du délai de survenue de la première hospitalisation pour IC ou du décès (RR : 0,38 ; $p = 0,003$; Figure 2B), ce qui suggère que ce traitement préviendrait la progression de la maladie chez les patients présentant une dysfonction VG asymptomatique ou peu symptomatique lorsqu'il est maintenu sur une durée de un à deux ans.

L'étude MADIT-CRT

L'objectif principal de MADIT-CRT était d'établir si, chez des patients à haut risque atteints de cardiomyopathies d'origine ischémique ou autre et qui étaient relativement asymptomatiques, le traitement par défibrillateur avec fonction de resynchronisation cardiaque (TRC-D) était à même de diminuer significativement l'incidence de l'événement cible composite représenté par la survenue du décès lié à toute cause ou d'un événement en rapport avec l'IC comparative-ment à la pose d'un défibrillateur simple.²⁹ Les objectifs secondaires étaient représentés par les paramètres témoignant d'un remodelage inverse à 12 mois, la mortalité liée à toute cause ayant constitué le critère de jugement tertiaire. Pour être inclus dans l'étude, les patients atteints d'IC d'origine ischémique devaient relever de la classe I ou II de la NYHA et ceux dont la maladie n'était pas de cause ischémique devaient se situer dans la classe II. Tous devaient avoir une FEVG inférieure à 30 % et être en rythme sinusal avec des complexes QRS de durée supérieure à 130 ms (voir Tableau). La randomisation a été effectuée en stratifiant les patients en fonction de l'origine de l'IC et du centre d'étude. La durée de suivi de chaque patient a été conditionnée par sa date d'entrée dans l'étude, car la date d'achèvement de cette dernière a été la même pour tous les participants. L'hypothèse que les investigateurs se proposaient de vérifier était que le TRC-D aurait diminué l'incidence de l'événement cible composite de 25 % à 2 ans, comparativement au DAI simple. L'essai a porté sur 1 820 patients qui ont été randomisés en vue d'être dotés d'un TRC-D ($n = 1 089$) ou d'un DAI ($n = 731$) selon un rapport de 3/2. L'IC était d'origine ischémique chez 50 % des patients et 15 % d'entre eux étaient de classe I de la NYHA à leur entrée dans l'étude. Presque tous les patients recevaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (97 %) ainsi qu'un bêtabloquant (93 %).

L'événement cible principal s'est produit chez 187 (17,2 %) des 1 089 patients du groupe sous TRC-D et chez 185 des 731 sujets (25,3 %) du groupe sous DAI simple (RR : 0,66 ; $p = 0,001$) au cours d'une période moyenne de suivi de 2,4 ans.

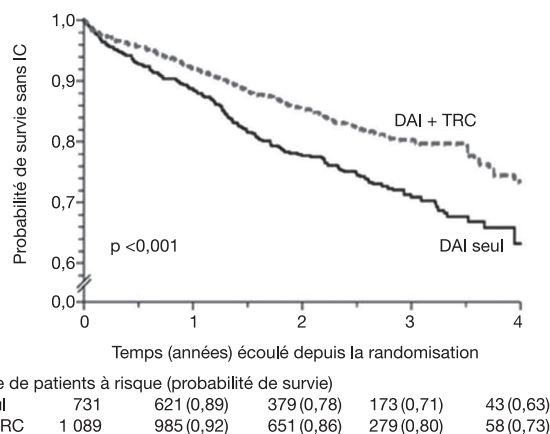


Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier figurant la probabilité de survie sans insuffisance cardiaque dans l'étude MADIT-CRT sur une durée moyenne de suivi de 2,4 ans. Reproduit de Moss et al²⁹ avec l'autorisation de l'éditeur. Copyright © 2009, the Massachusetts Medical Society.

L'influence bénéfique du TRC-D s'est traduite par une réduction de 41 % du risque d'événement lié à l'IC, l'effet ayant été du même ordre que la maladie ait été d'origine ischémique ou secondaire à une autre cause. L'analyse des courbes de Kaplan-Meier établies pour estimer la probabilité de survie de ces patients insuffisants cardiaques a mis en évidence une divergence précoce de ces courbes en faveur du TRC-D dès le 2^{ème} mois (Figure 3). Les taux annuels de mortalité se sont situés au même niveau faible (3 %) dans les deux bras de traitement. De plus, un important remodelage VG inverse a été objectivé à un an, lequel s'est accompagné d'une augmentation moyenne de la FEVG de 11 %, d'une diminution moyenne du volume télédiastolique VG de 52 ml et d'une réduction du volume télésystolique VG de 57 ml.

L'étude RAFT en cours

Il est prévu d'inclure dans RAFT³⁰ 1 800 patients atteints d'IC de classe II de la NYHA afin de déterminer si l'adjonction d'une fonction de resynchronisation cardiaque au DAI posé en complément d'un traitement médical optimal est efficace chez les patients ayant une FEVG égale ou inférieure à 30 % et un diamètre télédiastolique VG atteignant 60 mm ou plus (voir Tableau). A la différence de REVERSE et de MADIT-CRT, RAFT inclut des patients en fibrillation auriculaire. Le critère de jugement principal sera l'incidence de l'événement cible composite représenté par le décès lié à une quelconque cause et l'hospitalisation pour IC.

Sujets particuliers

La durée des complexes QRS revisitée

Dans les études REVERSE et MADIT-CRT, l'analyse par sous-groupes a mis en évidence une étroite corrélation entre la durée des complexes QRS à l'entrée dans l'étude et le bénéfice clinique induit par le TRC. Ainsi, dans MADIT-CRT,²⁹ l'amélioration clinique secondaire à la pose d'un TRC-D a été plus importante chez les patients dont les complexes QRS avaient une durée de 150 ms ou plus (RR : 0,48 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,37 à 0,64) que chez ceux

qui avaient des complexes QRS d'une durée inférieure à 150 ms (RR : 1,06 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,74 à 1,52 ; $p = 0,001$ pour l'interaction). La même observation a été faite dans REVERSE à 24 mois²⁷ ; dans le groupe avec TRC opérationnel, le taux d'aggravation de la réponse clinique composite a été plus faible chez les patients dont les complexes QRS avaient une durée égale ou supérieure à 152 ms (RR : 0,23 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,10 à 0,56) que chez ceux qui avaient des complexes QRS d'une durée de moins de 152 ms (RR : 0,80 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,35 à 1,85).

Ces données tranchent avec celles des précédents essais cliniques randomisés menés chez des patients atteints d'IC plus sévère, lesquels n'avaient objectivé aucune corrélation entre la durée des complexes QRS à l'entrée dans l'étude et la réponse clinique induite par le TRC. Cela veut-il dire que la durée initiale des complexes QRS n'a de valeur prédictive que chez les seuls patients de classe I ou II de la NYHA ? Probablement pas. On peut penser que les études antérieurement menées sur les classes III et IV n'étaient pas à même de mettre en évidence une telle corrélation, car les patients dont les complexes QRS duraient moins de 150 ms à l'entrée dans l'étude étaient très peu nombreux, leur pourcentage ayant varié de 0¹ à 12 %.² Or, dans REVERSE et MADIT-CRT, les pourcentages de patients répondant à ce critère atteignaient respectivement 35 et 40 %, ce qui a augmenté la probabilité de mise en évidence d'une interaction significative.

Choix entre un TRC avec DAI biventriculaire et un TRC avec stimulateur biventriculaire

Le TRC peut être délivré au moyen d'un DAI biventriculaire (TRC-D) ou d'un stimulateur biventriculaire (TRC-S). Chez les patients de classe III ou IV de la NYHA, le TRC diminue la mortalité⁵ ainsi que le risque de mort subite.²⁶ Le couplage d'un DAI au TRC est supposé amplifier l'effet exercé sur la mortalité en réduisant le risque de décès lié à un trouble du rythme cardiaque (la diminution de ce risque ayant été estimée à 55 % dans COMPANION⁴ (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure [comparaison du traitement médical, de l'électrostimulation et de la défibrillation dans l'insuffisance cardiaque])). Toutefois, l'amélioration de la survie imputable au TRC-D, comparativement au TRC-S, demeure l'objet d'un débat. Une comparaison directe effectuée a posteriori entre les deux approches à partir des données de COMPANION³⁴ n'a pas objectivé de différence ($p = 0,33$) en termes de mortalité liée à toute cause. Aucune donnée n'est disponible pour les classes I et II, car tous les patients de MADIT-CRT²⁹ et la majorité de ceux de REVERSE²⁷ étaient équipés de DAI. Plusieurs arguments conduisent néanmoins à privilégier la pose d'un TRC-D chez les patients asymptomatiques ou ne présentant que des symptômes légers. Les patients de classes I et II sont plus jeunes et atteints de moins de pathologies associées. Les études épidémiologiques montrent, par ailleurs, que ces patients décèdent beaucoup plus souvent de mort subite que d'autres causes, alors que, chez les patients de classes III et IV, la principale cause de décès est l'aggravation de l'IC.^{37,38} Cela doit cependant être apprécié en tenant compte du niveau

relativement faible de la mortalité globale chez les patients de classes I et II. Dans REVERSE, les taux de décès enregistrés chez les patients qui recevaient un traitement pharmacologique optimal ont été de 2,2 % à 12 mois dans la population totale²⁷ et de 5 % à 24 mois dans la cohorte européenne.²⁸ Dans MADIT-CRT, les patients ont tous reçu un DAI, mais le taux de mortalité a été tout aussi faible dans l'un et l'autre des deux bras de traitement. Pour finir, le bénéfice potentiellement conféré par le TRC-D en termes de survie chez les patients de classe I ou II de la NYHA doit être mis en balance avec le risque de complications liées au DAI, en particulier celles tenant à la défaillance d'une sonde³⁹ et aux chocs inappropriés qui peuvent être à l'origine de lésions myocardiques.⁴⁰

Problèmes de tolérance et rapports bénéfice/risque et coût/efficacité du traitement

Dans la mesure où les améliorations cliniques induites par le TRC sont probablement moindres et plus tardives chez les patients de classes I et II de la NYHA que chez ceux de classes III et IV, il y a lieu de porter une attention particulière au risque lié à ce traitement et à son rapport bénéfice/risque. Dans REVERSE, 9,5 % des patients ont présenté des complications en rapport avec les sondes VG, lesquelles se sont normalisées dans 86 % des cas sans avoir de conséquence clinique néfaste. Il en ressort que le risque ajouté du fait du couplage d'un TRC au DAI est acceptable eu égard au bénéfice clinique attendu.

L'analyse des données des études COMPANION et CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure [resynchronisation cardiaque dans l'insuffisance cardiaque]) montrent que, chez les patients atteints d'IC de classe III ou IV, l'ajout d'une fonction de resynchronisation cardiaque aussi bien à un DAI qu'à un stimulateur offre un rapport coût/efficacité favorable, sous réserve que la collectivité soit prête à assumer des seuils de dépenses de l'ordre de 10 000 \$ pour le système stimulateur-resynchronisateur et de 25 000 à 35 000 \$ pour le couple DIA-resynchronisateur par année de vie gagnée avec ajustement pour sa qualité.^{41,42} Une analyse en économie de la santé est actuellement effectuée chez les patients européens de REVERSE.

Conclusions

À l'heure actuelle, le TRC n'est indiqué que chez les patients atteints d'IC modérée à sévère (classes III et IV de la NYHA) et présentant des complexes QRS élargis. Toutefois, les données de REVERSE et de MADIT-CRT concourent à suggérer qu'un tel traitement pourrait également jouer un important rôle adjuvant chez les insuffisants cardiaques qui n'éprouvent encore que des symptômes légers. Dans un proche avenir, il serait donc logique d'envisager l'extension de l'emploi du TRC aux patients faiblement symptomatiques en vue de prévenir la progression de l'IC. Mais, avant cela, il est nécessaire de vérifier si le TRC influe effectivement sur la mortalité et si les effets bénéfiques potentiels de ce traitement l'emportent sur les risques qui s'y rattachent.

Déclarations

Le Dr Linde a bénéficié de bourses de recherches émanant de Medtronic et a été rémunéré en qualité de conférencier et de consultant par St. Jude Medical. Le Dr Daubert a été rémunéré en qualité de conférencier et de consultant par Medtronic et St. Jude Medical.

Références

1. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873-880.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J, for the MIRACLE Study Group, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-1853.
3. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Whealan K, for the Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA*. 2003;289:2685-2694.
4. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-2150.
5. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-1549.
6. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnefeld O, Kirkels H, for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long term effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026-2033.
7. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ecotr H, Gasparini M, Linde C, Bello Morgado F, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzza M, for the European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2007;28:2256-2295.
8. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA III, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW, for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2008;117:2820-2840.
9. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic

- heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2388–2442.
10. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focus update: ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation*. 2009;119:1977–2016.
 11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, for the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, International Society for Heart and Lung Transplantation, Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2005;112:1825–1852.
 12. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update*. Dallas, Tex.: American Heart Association. Available at <http://www.americanheart.org>. Accessed December 31, 2004.
 13. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20:447–455.
 14. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of “asymptomatic” left ventricular systolic dysfunction in the community. *Ann Intern Med*. 2003;138:907–916.
 15. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, Howe D, Kilcoyne L, Metherall J, Benedict C, Yusuf S, Pouleur H, for the SOLVD Investigators. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction: SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation*. 1993;88:2277–2283.
 16. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685–691.
 17. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–1402.
 18. Baldasseroni S, Opasich G, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP, for the Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Am Heart J*. 2002;143:398–405.
 19. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:283–291.
 20. Ryden-Bergsten T, Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med*. 1999;246:275–284.
 21. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132:919–923.
 22. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients’ self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure: the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail*. 1987;3:198–209.
 23. Chua TP, Ponikowski P, Harington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1585–1590.
 24. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454–1459.
 25. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O’Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR, for the Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:2864–2868.
 26. Cleland JGF, Freemantle N, Daubert JC, Toff WD, Leisch F, Tavazzi L. Long-term effect of cardiac resynchronization therapy in patients reporting mild symptoms of heart failure: a report from the CARE-HF study. *Heart*. 2008;94:278–283.
 27. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, for the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834–1843.
 28. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C, for the REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1837–1846.
 29. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA III, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329–1338.
 30. Tang AS, Wells GA, Arnold M, Connolly S, Hohnloser S, Nichol G, Rouleau J, Sheldon R, Talajic M. Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:1–8.
 31. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Rydén L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999;83:903–907.
 32. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail*. 2001;7:176–182.
 33. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling: concept and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569–582.
 34. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure: MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996;94:2807–2816.
 35. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985–1990.
 36. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M, Shankar A, Cleland JG, Tavazzi L. Long-term ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:480–488.
 37. Uretsky B, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1589–1597.
 38. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.
 39. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007;115:2474–2480.
 40. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarneri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009–1017.

41. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, Saxon LA, De Marco T, Kass DA, Boehmer J, Singh S, Whellan DJ, Carson P, Boscoe A, Baker TM, Gunderman MR. Cost effectiveness of cardiac resynchronisation therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2311–2321.
42. Yao GL, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG.

The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2007;28:42–51.

MOTS CLÉS : insuffisance cardiaque ■ stimulateurs cardiaques ■ électrostimulation ■ survie ■ études