

STIMULATION BIVENTRICULAIRE : DES EFFETS CERTAINS A COURT TERME -
EVALUATION A LONG TERME EN COURS

Jean-Claude Deharo, Centre Hospitalier Universitaire de Marseille

Pr Jean-claude DEHARO- CHU Marseille

Hôpital Sainte-Marguerite

13009 Marseille - France

Voilà quelques années seulement qu'a été ouvert le champ très prometteur de la stimulation biventriculaire dans le traitement de l'insuffisance cardiaque réfractaire. Les études hémodynamiques aiguës dont nous disposons montrent toutes une amélioration des index systoliques ventriculaires gauches (VG). Certaines études en situation chronique ont déjà livré leurs résultats qui vont indiscutablement dans le sens d'une importante amélioration fonctionnelle de patients insuffisants cardiaques sélectionnés. Des études de morbi-mortalité incluant une comparaison avec le traitement médicamenteux optimal sont en cours et devraient permettre, d'ici 2 à 3 ans, de situer très précisément le rôle de la stimulation biventriculaire et son impact économique.

Les études hémodynamiques aiguës :

Elles sont nombreuses dans la littérature (1-5). Les principaux travaux et leurs résultats sont présentés au tableau 1. Il existe une importante hétérogénéité dans la méthodologie employée pour stimuler le ventricule gauche (voie épiscopique ou voie endocavitaires par les branches du sinus coronaire) et dans les paramètres d'évaluation hémodynamique. Les résultats convergent cependant pour montrer que dans la population des patients en classe III ou IV de la NYHA, avec bloc de branche gauche pour la plupart, la stimulation ventriculaire gauche seule ou biventriculaire apporte une incontestable amélioration des indices systoliques par rapport à l'absence de stimulation ou à la stimulation ventriculaire droite apicale ou septale. De façon fort intéressante, le travail de Nelson et coll. (5) montre que ce type de traitement, bien qu'améliorant considérablement la fonction systolique VG, n'agit pas comme un agent inotrope positif, et s'accompagne au contraire d'une diminution de la consommation d'oxygène myocardique. La fonction diastolique ventriculaire gauche, qui devrait en théorie bénéficier de la stimulation ventriculaire gauche, semble par contre très modérément améliorée, mais elle n'a été étudiée que par un seul auteur. Il faut enfin souligner la supériorité de la stimulation ventriculaire gauche sur la stimulation biventriculaire dans tous les travaux où elle ont été comparées.

En résumé, ces études aiguës fournissent incontestablement une base rationnelle à l'utilisation de la stimulation biventriculaire mais leurs effectifs sont très limités et l'extrapolation des résultats à la situation chronique n'est pas possible.

Les études évaluant les résultats à long terme de la stimulation multisite :

La figure 1 résume la chronologie des différentes études terminées ou en cours, qui se sont succédées après la publication en 1994-1996 des premiers cas d'implantation de stimulateurs multisites (6) (par voie épiscopique). De nombreuses études qui avaient pour critère principal d'évaluation la capacité fonctionnelle des patients sont terminées, celles évaluant la mortalité ou comparant stimulation biventriculaire et stimulation VG sont en cours.

Les résultats de 2 études prospectives non randomisées ont été récemment complétés par ceux de l'étude MUSTIC et de l'étude MRACLE.

- L'étude pilote française (7) a été menée par les équipes de Rennes et de Saint-Cloud et a inclus 50 patients ayant une cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque réfractaire, stade III ou IV de la NYHA, avec fraction d'éjection < 35%, diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 60 mm et durée du QRS > 150 ms. Quatorze patients étaient en fibrillation auriculaire permanente. Le suivi a été de $15,4 \pm 10,2$ mois. Le stade NYHA s'est amélioré de $3,7 \pm 0,5$ avant l'implantation à $2,2 \pm 0,6$ à la fin du suivi. Une nette différence de mortalité apparaît selon que les patients sont en stade III ou IV de la NYHA à l'implantation, le taux de mortalité étant respectivement de 8% et de 53%. La capacité d'effort et la consommation d'oxygène (VO_2) maximale ont été évaluées chez 16 patients et sont améliorées par la stimulation biventriculaire. Enfin, la fraction d'éjection échographique est passée de $0,20 \pm 0,06$ à $0,24 \pm 0,10$ au terme du suivi.

- L'étude Insync™ (8) était une étude européenne et canadienne multicentrique et prospective, visant à évaluer un nouveau stimulateur multisite dans une population de patients comparable à celle de l'étude française. La stimulation du ventricule gauche a été effectuée par cathétérisme d'une branche du sinus coronaire. Cent trois patients ont été inclus entre 1997 et 1998, dans 16 centres. La mortalité globale à 12 mois a été de 20/103, une mort cardiaque étant observée dans 15 cas, subite dans 8 cas. Le suivi à 12 mois retrouvait une diminution significative de la durée du complexe QRS (de 30 ms en moyenne), une amélioration de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (+15%), une amélioration du score de qualité de vie (de 41%) et du stade fonctionnel NYHA (qui passe de 3,3 avant à 2,2 après stimulation). Le taux de succès d'implantation de l'électrode placée dans une branche du sinus coronaire pour la stimulation du ventricule gauche a été de 88%, un déplacement secondaire étant observé chez 14 patients. Aucune complication liée au matériel de stimulation n'a été notée.
- L'étude MUSTIC (MULTisite Stimulation in Cradiomyopathy) a été la première étude prospective et randomisée à fournir ses résultats (9). C'est une étude européenne en simple aveugle au cours de laquelle le patient est son propre témoin, visant à évaluer l'efficacité et les risques de la stimulation biventriculaire endocavitaires. Le schéma de l'étude est présenté à la figure 2. La durée d'inclusion s'est étendue de mars 1998 à juin 1999. Aucun effet de rémanence n'a été observé avec l'un ou l'autre traitement. De même il n'a été noté aucun effet lié à l'ordre dans lequel les traitements ont été réalisés.

- Dans le groupe I, 58 patients ont été effectivement randomisés et la phase de stimulation biventriculaire a donné des résultats significativement meilleurs : la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes a été allongée de 23% ($p=0,0001$) ; le pic de VO_2 a été significativement augmenté de 8% ($p=0,01$) ; le score de qualité de vie s'est amélioré de 32% ($p=0,0002$). Le nombre d'hospitalisations a été 3 fois moins important au cours de la phase de stimulation biventriculaire ($p=0,05$). La mortalité a été de 7,5%, ce qui est un taux faible dans une telle population. Sur les 3 patients décédés, 2 sont décédés subitement alors qu'ils étaient stimulés en mode biventriculaire.

- les résultats obtenus dans le groupe II ont été rapportés : seuls 48 patients ont pu être randomisés. La stimulation biventriculaire a permis une amélioration des patients par rapport à la stimulation apicale du ventricule droit : la distance parcourue au cours des 6 minutes a été allongée de 32 mètres en moyenne (342 ± 108 mètres vs 374 ± 108 mètres, $p < 0,05$) ; le pic de VO_2 a augmenté de 13% ($p < 0,05$). En revanche, ni le score de qualité de vie, ni le nombre d'hospitalisations ou la mortalité n'ont été différents au cours des 2 périodes.

Les auteurs expliquent les résultats moins notables que dans le groupe I par le fait que la capture ventriculaire n'a probablement pas été permanente chez ces patients ayant parfois une conduction auriculo-ventriculaire spontanée.

- L'étude MIRACLE (Multicenter Insync Randomized CLinical Evaluation) (10) est une étude randomisée, étudiant les effets de la resynchronisation ventriculaire sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle des patients. Il s'agit d'une étude Nord-Américaine qui s'est déroulée de novembre 1998 à septembre 2000 et a pu être complétée chez 266 patients. Malgré les difficultés liées à la reconnaissance facile des complexes électroentraînés par les divers investigateurs, cette étude obéit à un schéma de double insu. Les critères d'inclusion sont comparables à ceux de MUSTIC, mais la durée de QRS pouvait être moins allongée (3 130 ms) et la dilatation ventriculaire gauche moins marquée : diamètre diastolique du VG 3 55 mm. Cette étude en parallèle a comparé 2 groupes de patients durant 6 mois : un groupe en rythme spontané et un groupe stimulé en mode biventriculaire. Le taux de succès de l'implantation a été de 93%. On notait un allongement de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes ($p < 0,042$), et un bénéfice portant sur la qualité de vie ($p=0,002$), évaluée à l'aide du questionnaire du Minnesota, et la classe fonctionnelle NYHA. De même, certains indices échographiques tels que le diamètre

diastolique ventriculaire gauche se trouvaient améliorés. Le nombre de jours d'hospitalisation a été considérablement réduit au cours des 6 mois de stimulation biventriculaire. Enfin, bien que l'étude n'ait pas été conçue pour évaluer les effets sur la mortalité et la morbidité, les auteurs signalent qu'il existait une tendance à l'allongement de la survie et du délai avant hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans le groupe stimulé.

Certaines études comprennent une population de patients porteurs d'un défibrillateur ayant des fonctions de stimulation biventriculaire :

- Récemment, une partie des résultats de l'étude Ventak CHF ont été publiés (11). Il s'agissait d'une étude randomisée comparant la stimulation biventriculaire par approche épiscopale à l'absence de stimulation dans une population de patients en classe NYHA ³ II, avec QRS de durée ³ 120 ms et une indication de défibrillateur ventriculaire. Le patient était son propre témoin au cours de 2 périodes successives de 3 mois. Parmi les 54 patients enrôlés dans l'étude, 32 l'ont terminée. Le nombre de thérapies (choc ou stimulation antitachycardique) délivrées par l'appareil a été significativement plus faible ($p < 0,05$) lors de la période de stimulation biventriculaire ($0,6 \pm 2,1$ thérapies) que lors de la période sans stimulation ($1,4 \pm 3,5$ thérapies). L'un des mécanismes invoqués est celui d'une amélioration hémodynamique responsable d'une moindre tension pariétale ventriculaire.

L'étude CONTAK-CD a été récemment rapportée (12). Elle poursuit l'étude précédente dont elle reprend les critères d'inclusion, avec une implantation endocavitaire possible. Elle comporte un schéma en parallèle, comparant, dans 2 groupes différents, la stimulation biventriculaire au rythme spontané pendant 6 mois. Les objectifs principaux de l'étude étaient de déterminer si la stimulation biventriculaire pouvait réduire la mortalité ou la morbidité chez l'insuffisant cardiaque. Les objectifs secondaires s'intéressaient à l'amélioration fonctionnelle. Au total, 490 patients ont pu être randomisés dans les 2 études. Les résultats sont les suivants : diminution de 23% de la mortalité et de 26% de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, réduction de 13% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et de 9% des chocs appropriés. Malgré cela, l'étude est considérée comme non concluante car une réduction de 25% de l'objectif primaire composite avait été planifiée et seule une amélioration de 21% de cet indice est montrée. Par ailleurs, il existait une amélioration significative de la VO_2 max et de la classe NYHA. De plus, une réduction des diamètres ventriculaires échocardiographiques suggère un remodelage ventriculaire gauche.

- L'étude InSync ICD est une étude multicentrique Européenne visant à s'assurer de la sécurité d'emploi d'un défibrillateur ayant des propriétés de stimulation biventriculaire. Les patients devaient avoir une indication conventionnelle de défibrillation et une insuffisance cardiaque sévère avec dysfonction systolique VG ($FE < 35\%$), dilatation VG (> 55 mm) et élargissement du QRS (> 130 ms), quelle que soit la classe NYHA. La symptomatologie fonctionnelle et le nombre de TV/FV étaient évaluées. Un taux de succès d'implantation de 96% a été observé, sans complication due au système dans 81% des cas, la principale complication étant le déplacement de la sonde VG. Les auteurs notent par ailleurs une amélioration significative de la distance parcourue au test de 6 minutes et de la classe NYHA. Par ailleurs, la stimulation antitachycardique est plus efficace lorsqu'elle est délivrée en mode biventriculaire qu'à l'apex du ventricule droit.

Conclusion :

Beaucoup de chemin a été parcouru depuis les premières observations d'efficacité de la stimulation biventriculaire. Cependant, les arguments actuels d'efficacité reposent sur des publications montrant une amélioration des symptômes et de la qualité de vie des patients, le plus souvent au terme d'un suivi inférieur à 6 mois. Ces travaux se doivent d'être complétés par des études de mortalité. L'étude CARE-HF (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure) est en cours ; c'est une étude multicentrique européenne qui enrôlera 800 patients dans 100 centres différents ; son but est d'évaluer les effets de la stimulation biventriculaire sur la mortalité et la morbidité des patients en insuffisance cardiaque

réfractaire par rapport au traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. L'étude COMPANION (Comparison of medical therapy and pacing and defibrillation in chronic heart failure) a des objectifs comparables ; elle est en cours et compare le meilleur traitement pharmacologique à la resynchronisation ventriculaire par un stimulateur ou un défibrillateur. Parallèlement , d'autres questions importantes devront être résolues comme celle de la nécessité ou non de stimuler le ventricule droit (étude BELIEVE, Bi versus Left Ventricular Pacing, actuellement en cours) et celle la détermination *a priori* des patients répondeurs.

Bibliographie :

1 - Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. *Circulation* 1997 ; 96 : 3273-7

2 - Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998 ;32 :1825-31

3 - AuricchioA, Stellbrink C, Block M et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999 ;99 : 2293-3001

4 - Kass DA, Chen CH, CurryC et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular delay. *Circulation* 1999 ;99 :1567-73

5 – Nelson GS, Berger RD, Fetcs BJ et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy costs in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102:3053-3059

6 – Cazeau S, Ritter P, Lazarus A et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1996, 11 (Part II):1748-1757

7 – Daubert JC, Cazeau S, Leclercq C. Do we have reasons to be enthusiastic about pacing to treat advanced heart failure ? *Eur J Heart Failure* 1999 ;1: 281-7

8 - Gras D, Cazeau S, Mabo Ph et al. Long-term benefit of cardiac resynchronization in heart failure patients : the 12-month results of the InSync Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000 ;35 (Suppl I): 230A

9 – Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction defect. *N Engl J Med* 2001; 344 : 873-80

10 – Louis A, Cleland JCF, Crabbe S, et al. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 381-387

11 - Higgins SL, Yong P, Scheck D et al. Biventricular pacing Diminishes the need for implantable cardioverter defibrillatot therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000 ;36 :824-827

12 – Thackray S, Alison C, Jones P et al. Clinical trials update. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 491-494

Figure 1 : Stimulation multisite ventriculaire : chronologie

1994

1996



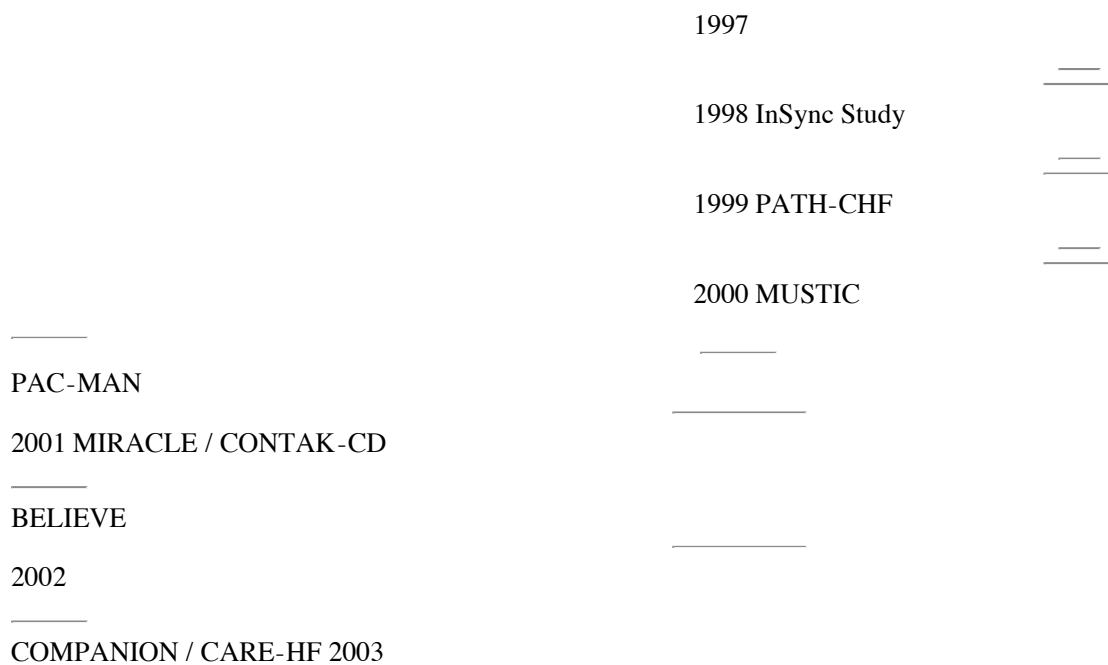


Figure 2

ETUDE MUSTIC : SCHEMA DE L'ETUDE

N = 131 pts

(NYHA III, FE VG < 35%, DTDVG > 60 mm, QRS > 150 ms)

Groupe 1 (Rythme sinusal) Groupe 2 (Fibrillation atriale)

Rythme sinusal (N = 67) FA réponse v^{aire} lente (N = 67)

Pas d'indication de PM Indication de PM)

QRS = 176 ± 19 ms QRS stimulé = 207 ± 19 ms

FE = 22 ± 8 % FE = 19 ± 10 %

BiV vs VVI 40/mn BiV VVIR vs VVIR apex VD

Cross-over (3 mois / période) Cross-over (3 mois / période)

Suivi longitudinal dans Suivi longitudinal dans

le mode préféré par le patient le mode préféré par le patient