

I Revues générales

CRT-P ou CRT-D pour l'insuffisant cardiaque : comment choisir ?

RÉSUMÉ : La resynchronisation cardiaque a prouvé sa supériorité sur des critères durs de mortalité et d'hospitalisation par rapport au traitement médical dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée associée à un élargissement des QRS. En ce qui concerne le bénéfice du défibrillateur en prévention primaire chez ces patients avec indication à une resynchronisation, il est pressenti pour les patients porteurs de cardiopathie ischémique ; en revanche, les données sont moins robustes pour les cardiomyopathies dilatées car peu d'études se sont intéressées à cette problématique.

Ainsi, les recommandations ne sont pas formelles et la sélection des patients pour l'indication d'un défibrillateur associé à une resynchronisation ne doit pas se faire sur la seule fraction d'éjection, mais doit également prendre en compte les facteurs de fragilité ainsi que les comorbidités qui sont corrélés au risque de mortalité globale.



P. PINON, S. BOVEDA

Service de Cardiologie, Clinique Pasteur, TOULOUSE.

La resynchronisation cardiaque a prouvé sa supériorité en termes de mortalité par rapport au traitement médical chez les patients en insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et élargissement du QRS, que ce soit pour les cardiopathies ischémiques (CPI) ou les cardiomyopathies dilatées (CMD). L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est également indiquée en classe I des recommandations chez les patients avec une FEVG $\leq 35\%$ en prévention primaire de la mort subite, quelle que soit la cardiopathie. Si le bénéfice du défibrillateur a été prouvé dans les CPI, les données sont moins robustes pour les CMD. Quelques études importantes se sont intéressées à l'indication du DAI en prévention primaire dans les CMD, mais aucune n'a évalué le bénéfice de la pose d'un DAI associé chez ces patients candidats à une resynchronisation.

■ Études et indications reconnues

De nombreux essais randomisés ont été publiés sur le bénéfice de la resynchro-

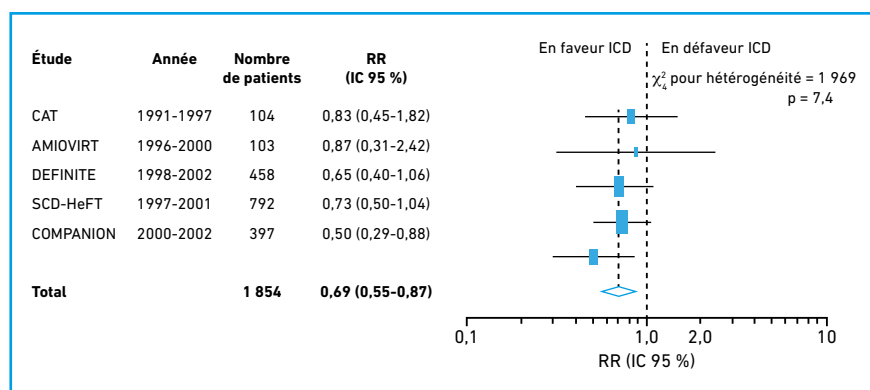
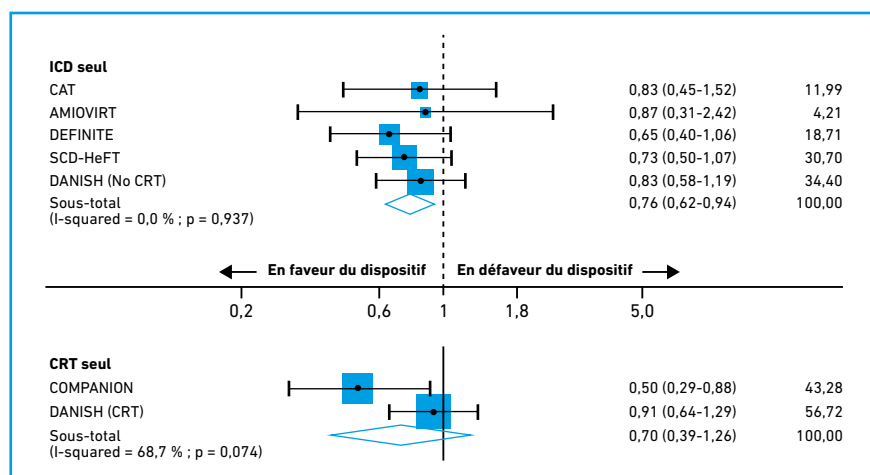
nisation dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (**tableau I**). CARE-HF [1], parue en 2005, est la première étude à avoir montré une diminution de la mortalité chez les patients en insuffisance cardiaque avec une FEVG $\leq 35\%$ lors de la resynchronisation, en comparaison au traitement médical. Plusieurs études ont confirmé ce résultat et étendu l'indication à des patients moins sévères en stade II et III de la New York Heart Association (NYHA) :

- l'étude REVERSE [2], parue en 2008, montrait une amélioration de la symptomatologie et de la survie chez les patients resynchronisés comparés au groupe témoin non resynchronisé ;
- les études MADIT-CRT [3] et RAFT [4] ont montré une diminution du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une amélioration de la survie pour l'une et une diminution de la mortalité toute cause pour l'autre chez des patients resynchronisés avec défibrillateur *versus* défibrillateur seul.

Ces études randomisées contrôlées ont donné lieu aux recommandations actuelles qui préconisent la mise en

Étude (n)	NYHA	QRS	FEVG	Rythme	CRT-D ?
MUSTIC SR (48)	III	> 150	≤ 35 %	Sinus	Non
MUSTIC AF (37)	III	> 200	≤ 35 %	FA	Non
MIRACLE (453)	III, IV	≥ 130	≤ 35 %	Sinus	Non
MIRACLE ICD (369)	III, IV	≥ 130	≤ 35 %	Sinus	Oui
MIRACLE ICD II (186)	II	≥ 130	≤ 35 %	Sinus	Non
PATH CHF (39)	III, IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Non
CONAK-CD (490)	II-IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Oui
COMPANION (1 520)	III, IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Les 2
PATH CHF II (89)	II-IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Les 2
CARE-HF (814)	III, IV	≥ 120	≤ 35 %	Sinus	Non
Rethinq (172)	III	< 130	≤ 35 %	Sinus	Oui
REVERSE (610)	I-II	≥ 120	≤ 40 %	Sinus	Les 2
MADIT-CRT (1 820)	I-II	≥ 130	≤ 30 %	Sinus	Oui
RAFT (1 798)	II-III	≥ 120	≤ 30 %	Sinus et FA	Oui

Tableau I : Études publiées sur la resynchronisation.

Fig. 1 : Méta-analyse de Desai *et al.* sur l'indication du DAI en prévention primaire chez les patients porteurs de CMD [6].Fig. 2 : Résultats de la méta-analyse de Golwala *et al.*, après DANISH [8].

place d'une resynchronisation avec une indication de classe I pour les patients en insuffisance cardiaque avec une FEVG ≤ 35 % en stade III ou IV de la NYHA après 3 mois de traitement médical optimal et porteurs d'un bloc de branche gauche (BBG) > 120 ms, et une indication de classe IIa ou IIb pour les blocs de branche droit (BBD) et bloc indifférencié en fonction de la largeur du QRS [5]. Il existe également une indication de classe I pour les patients en stade II de la NYHA avec une FEVG ≤ 30 % et un BBG > 130 ms, et de classe IIb en cas de FE ≤ 35 % avec BBD ou bloc indifférencié > 150 ms [5].

Concernant les indications d'implantation de DAI en prévention primaire, il existe un bénéfice incontestable de l'utilisation de DAI chez les patients porteurs d'une CPI. En revanche, les données de la littérature sont moins claires lorsqu'il s'agit des étiologies non ischémiques d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée avec une tendance statistique à la diminution de la mortalité sans différence significative. Cependant, les résultats d'études de prévention primaire dans la CMD ont été regroupés dans une méta-analyse publiée en 2004 par Desai *et al.* [6] et l'implantation d'un DAI en prévention primaire chez ces patients était associée à une réduction de 31 % de la mortalité, ce qui allait dans le sens des recommandations actuelles (fig. 1).

L'étude DANISH [7], plus récente, a relancé le débat sur l'indication du DAI en prévention primaire dans les CMD à FEVG altérée puisque il n'y avait pas de différence retrouvée entre le DAI et le traitement médical sur la mortalité globale, bien qu'une analyse de sensibilité ait retrouvé un bénéfice pour les patients les plus jeunes, âgés de moins de 68 ans. À la suite de cette étude, une nouvelle méta-analyse a été réalisée et a conclu à un bénéfice persistant de l'utilisation du DAI chez ces patients, puisqu'elle retrouvait encore une réduction de la mortalité de 23 % dans le groupe DAI [8] (fig. 2).

Revue générale

Qu'en est-il de l'indication de défibrillation chez les patients avec une indication de resynchronisation ?

Le bénéfice du DAI sans resynchronisation, en prévention primaire, a donc été mesuré dans plusieurs études mais le rôle de l'ajout d'un défibrillateur chez des patients éligibles à une resynchronisation n'a encore jamais été directement évalué. Seules deux études sur la resynchronisation avaient inclus des patients avec une indication théorique de DAI. Il s'agit des études MADIT-CRT et RAFT, qui ont montré un bénéfice de la resynchronisation par rapport à la défibrillation seule dans les CMD et CPI. Cependant, l'objectif de ces études n'était pas d'évaluer le rôle potentiellement protecteur du DAI en association à la resynchronisation. Dans l'étude DANISH, l'impact de l'implantation d'un DAI était indépendant du statut

des patients vis-à-vis de la resynchronisation. Toutefois, la méta-analyse de Golwala *et al.* a regroupé les résultats des sous-groupes de patients candidats à une resynchronisation des essais COMPANION et DANISH, montrant ainsi une tendance à la réduction de la mortalité chez les patients implantés d'un DAI en plus de la resynchronisation sans qu'il y ait toutefois de différence significative (fig. 2).

Une étude de cohorte européenne parue en 2017 s'est également intéressée à ce sujet [9]. Elle a inclus 5 307 patients atteints de CPI et CMD sans antécédent d'arythmie ventriculaire. 4 037 patients étaient porteurs d'un CRT-D et 1 270 d'un CRT-P. Cette étude a retrouvé une diminution de la mortalité globale chez les patients porteurs d'une CPI mais n'a pas retrouvé de bénéfice significatif du DAI chez les patients atteints de CMD avec indication de resynchronisation (fig. 3).

L'absence de bénéfice du DAI en association à la resynchronisation chez les patients atteints de CMD peut trouver plusieurs explications. D'une part, les patients atteints de CMD sont moins sujets aux arythmies ventriculaires que les patients atteints de CPI [10]. En effet, dans la méta-analyse de Barra *et al.*, l'excès de mortalité dans le groupe des CMD avec resynchronisation seule n'était pas secondaire à un excès de survenue de mort subite par rapport au groupe défibrillateur. D'autre part, les progrès du traitement médical [11] et de la resynchronisation [12] ont permis une diminution du risque de mort subite chez les patients en insuffisance cardiaque. Plusieurs études ont constaté que les patients répondeurs à la resynchronisation avaient un risque moins important d'arythmies ventriculaires que les patients non répondeurs [3, 13-15]. Enfin, les CMD ont globalement une meilleure réponse à la resynchronisation que les CPI [16].

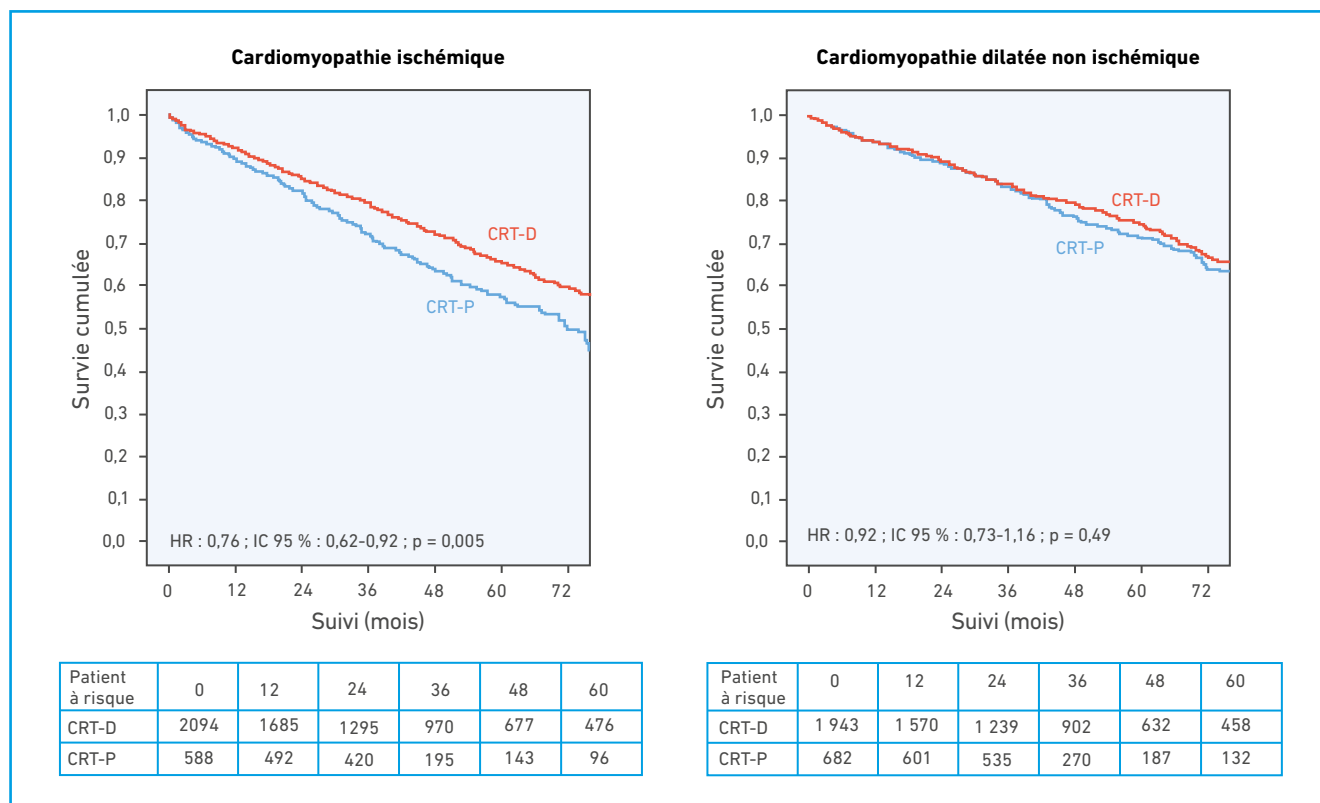


Fig. 3 : Résultat sur la mortalité globale dans les CPI et CMD dans l'étude de Barra *et al.* [9].

POINTS FORTS

- Données robustes sur l'efficacité de la resynchronisation seule dans la prévention de la mort subite.
- Critères de sélection CRT-D *versus* CRT-P :
 - la cardiopathie : plutôt CRT-D en cas de cardiopathie ischémique ;
 - l'âge : plutôt CRT-D pour les moins de 75 ans ?
 - les comorbidités : insuffisance rénale chronique, diabète, etc. ;
 - le stade NYHA : plutôt CRT-D si NYHA II et CRT-P si NYHA IV ; pour les NYHA III : en fonction d'autres critères (âge, comorbidités...).
- Perspectives : amélioration des modèles de prédiction et scores de risque de mort subite.

CRT-P et CRT-D : des avantages et des inconvénients différents

Si l'apport d'un DAI en plus de la resynchronisation a montré des bénéfices en termes de survie, notamment chez les patients atteints de CPI, un nombre significatif de patients ne recevra pourtant jamais de thérapie appropriée. Par ailleurs, l'implantation d'un CRT-D n'est pas dénuée de complications. En effet, les dysfonctions de sondes sont d'autant plus fréquentes avec un DAI et la survenue de chocs inappropriés n'est pas exceptionnelle, entraînant une altération de la qualité de vie des patients [17]. De plus, l'implantation d'un DAI représente un coût plus élevé

que l'implantation d'un stimulateur (**tableau II**).

■ En pratique, comment choisir ?

Il existe, dans la littérature, des indices nous permettant de mieux sélectionner les patients pour l'un ou l'autre type d'appareil, sans que l'on puisse actuellement établir des recommandations strictes. Ainsi, il est légitime de préférer l'implantation d'un DAI en plus de la resynchronisation chez des patients plutôt peu symptomatiques. En effet, les patients NYHA I-II sont souvent plus jeunes avec moins de comorbidités et ont un taux de décès

par mort subite proportionnellement plus important que les patients plus symptomatiques en NYHA III-IV [18]. En revanche, le DAI associé à la resynchronisation semble apporter moins de bénéfice chez les patients en insuffisance cardiaque terminale. Une étude menée par Providência *et al.* basée sur le registre français DAIPP a retrouvé une incidence d'autant plus importante des décès cardiovasculaires d'origine non rythmique et des décès non cardiovasculaires que les patients avaient un score de risque élevé déterminé par l'âge, le stade NYHA et le nombre de comorbidités [19].

Il est donc important aujourd'hui d'améliorer les modèles de prédiction du risque afin de dépasser la dépendance à la seule fraction d'éjection pour la stratification du risque de mort subite. Pour cela, des études randomisées suffisamment puissantes sont nécessaires avant d'envisager l'évolution des recommandations actuelles. En attendant, comme souligné dans les recommandations européennes de 2013 [20], la sélection des patients pour le CRT-D ne doit pas se faire sur la seule FEVG mais également sur des facteurs de fragilité, ainsi que l'évaluation des comorbidités qui sont corrélées au risque de décès autre que par mort subite (**tableau III**).

BIBLIOGRAPHIE

1. CLELAND JGF, DAUBERT JC, ERDMANN E *et al.* The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail*, 2001;3:481-489.
2. LINDE C, ABRAHAM WT, GOLD MR *et al.* 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.
3. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Eng J Med*, 2009;361:1329-1338.
4. TANG ASL, WELLS GA, TALAJIC M *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for

	CRT-D	CRT-P
Réduction de la mortalité	Même niveau de preuve mais CRT-D supérieur	Même niveau de preuve mais CRT-P moins efficace
Complications	Plus fréquentes	Moins fréquentes
Coût	Plus élevé	Moins élevé

Tableau II : Comparaison CRT-D vs CRT-P (adapté selon les recommandations ESC 2013) [9].

En faveur du CRT-P	En faveur du CRT-D
Insuffisance cardiaque sévère, NYHA III ou IV	Espérance de vie > 1 an
Insuffisance rénale sévère ou dialyse	Insuffisance cardiaque stable, NYHA II
Autres comorbidités majeures	Cardiopathie ischémique
Fragilité	Peu de comorbidités
Cachexie	

Tableau III : Critères cliniques de choix entre CRT-D et CRT-P (adapté selon les recommandations ESC 2013) [9].

Revue générale

- mild-to-moderate heart failure. *N Eng J Med*, 2010;363:2385-2395.
5. PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.
 6. DESAI AS, FANG JC, MAISEL WH *et al.* Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2004;292:2874.
 7. KØBER L, THUNE JJ, NIELSEN JC *et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2016;375:1221-1230.
 8. GOLWALA H, BAJAJ NS, ARORA G *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator for nonischemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Circulation*, 2017;135:201-203.
 9. BARRA S, BOVEDA S, PROVIDÊNCIA R *et al.* Adding defibrillation therapy to cardiac resynchronization on the basis of the myocardial substrate. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:1669-1678.
 10. SHADMAN R, POOLE JE, DARDAS TF *et al.* A novel method to predict the proportional risk of sudden cardiac death in heart failure: Derivation of the Seattle Proportional Risk Model. *Heart Rhythm*, 2015;12:2069-2077.
 11. DE DIEGO C, GONZÁLEZ-TORRES L, NÚÑEZ JM *et al.* Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*, 2018;15:395-402.
 12. CLELAND JGF, DAUBERT J-C, ERDMANN E *et al.* Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*, 2006;27:1928-1932.
 13. RUWALD MH, SOLOMON SD, FOSTER E *et al.* Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*, 2014;130:2278-2286.
 14. SCHAEER BA, OSSWALD S, DI VALENTINO M *et al.* Close connection between improvement in left ventricular function by cardiac resynchronization therapy and the incidence of arrhythmias in cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients. *Eur J Heart Fail*, 2010;12:1325-1332.
 15. THIJSSSEN J, BORLEFFS CJW, DELGADO V *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator patients who are upgraded and respond to cardiac resynchronization therapy have less ventricular arrhythmias compared with nonresponders. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2282-2289.
 16. BARSHESHET A, GOLDENBERG I, MOSS AJ *et al.* Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *Eur Heart J*, 2011;32:1622-1630.
 17. POOLE JE, JOHNSON GW, HELLKAMP AS *et al.* Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008;359:1009-1017.
 18. BARDY GH, BOINEAU R, JOHNSON G *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med*, 2005;352:225-237.
 19. PROVIDÊNCIA R, BOVEDA S, LAMBIASE P *et al.* Prediction of nonarrhythmic mortality in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*, 2015;1:29-37.
 20. Authors/Task Force Members, BRIGNOLE M, AURICCHIO A, BARON-ESQUIVIA G *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 2013;15:1070-1118.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.