



J.C. DAUBERT, E. DONAL, C. LECLERCO
Département de Cardiologie, CHU, RENNES.

Resynchronisation : critères écho ou ECG ?

Le choix de l'électrocardiogramme pour sélectionner les patients et évaluer la qualité de la thérapie délivrée s'est progressivement imposé, avec des valeurs seuils de 150 ms puis de 120 ms pour la durée des QRS.

La démonstration du caractère mécanique plus qu'électrique de la resynchronisation qui vise avant tout à corriger un asynchronisme de contraction/relaxation ventriculaire et à améliorer la performance cardiaque est la raison principale du développement de critères échographiques de désynchronisation et de surveillance du traitement.

De nombreux travaux ont révélé les limites de l'échocardiographie-Doppler dans ce domaine, si bien que l'ECG reste la méthode de référence.

La solution viendra peut-être d'une approche plus globale de l'asynchronisme basée sur la combinaison de critères non redondants, faciles à mesurer et reproductibles.

La resynchronisation a été imaginée et mise au point au début des années 90 par des électrophysiologistes. Le choix de l'électrocardiogramme pour sélectionner les patients et évaluer la qualité de la thérapie délivrée s'est logiquement imposé. La proposition d'une valeur seuil de 150 ms pour la durée de QRS, tant dans les premières études ouvertes que dans les études contrôlées, dont MUSTIC [1], était largement empirique. Sa pertinence n'a pu être confirmée que secondairement lors d'études hémodynamiques aiguës avec stimulation provisoire, en particulier celle de Nelson et Kass en 1999 [2].

La valeur seuil de QRS a ensuite été abaissée à plus de 120 ms par analogie avec les critères standard de définition du bloc de branche. Dès lors, ce critère a été utilisé dans toutes les études récentes de morbi-mortalité pour sélectionner les patients, en particulier COMPANION [3] et CARE-HF [4]. Basées sur des résultats globalement positifs, les recommandations internationales retiennent aujourd'hui comme critère de désynchronisation cette valeur de QRS > 120 ms pour définir l'indication clinique de classe I [5, 6].

■ LIMITES DE L'ECG ET PROPOSITION DE L'ECHO-DOPPLER

Il convient toutefois de noter que, dans ces études, la valeur moyenne de QRS à l'inclusion était très large (160-165 ms) et que dans l'étude CARE-HF, seuls 11 % des patients avaient un QRS dit "fin" < 150 ms. Cette observation peut expliquer pourquoi, dans aucune des grandes études contrôlées [7, 8] la durée du QRS intrinsèque (rythme spontané) n'est apparue prédictive de la réponse clinique à la resynchronisation. Il faut enfin rappeler que le pourcentage de non répondeurs chez les patients sélectionnés sur ce critère ECG demeure élevé, de l'ordre de 30 % [8, 9]. Un tel taux d'échec est difficilement acceptable pour une thérapie interventionnelle, onéreuse et non dénuée de risques. Toute mesure susceptible de le réduire sera bienvenue.

Au-delà de ces observations issues de l'histoire, il faut s'interroger sur la finalité exacte de la resynchronisation. On sait aujourd'hui qu'elle n'est pas ou n'est qu'accessoirement électrique. Elle est avant tout mécanique, visant à corriger un asynchronisme de contraction/relaxation ventriculaire et à améliorer la

performance cardiaque. Il était donc parfaitement logique d'évaluer la valeur prédictive de critères mécaniques de substitution ou de complément pour mieux sélectionner les patients et tenter d'optimiser la réponse au traitement.

Cette voie prometteuse a été explorée très tôt, en particulier en France par S. Cazeau *et al.* en utilisant tout d'abord la scintigraphie, rapidement abandonnée du fait de problèmes pratiques [9], puis l'échocardiographie-Doppler d'accès beaucoup plus aisé [10]. L'imagerie de coupe, en particulier la résonance magnétique nucléaire, est d'introduction plus récente et encore peu évaluée.

Au cours des dix années passées, de multiples paramètres échocardiographiques ont été proposés pour décrire et tenter de quantifier la désynchronisation cardiaque, adoptant les évolutions technologiques successives de la méthode.

Les premiers critères étaient basés sur l'échocardiographie-Doppler traditionnelle en mode M ou bidimensionnel [10, 11], analysant la désynchronisation AV dans le cœur gauche (temps de remplissage ventriculaire ; fusion E/A...), la désynchronisation interventriculaire (délai mécanique VG-VD) et la désynchronisation intra-VG, avec une évaluation soit qualitative (contraction diastolique de la paroi latérale du VG), soit quantitative (temps d'éjection préaortique, délai septum-paroi latérale) [11].

La période suivante a été celle du Doppler tissulaire, permettant une analyse beaucoup plus fine de l'asynchronisme ventriculaire. Deux indices ont été particulièrement étudiés, l'indice de Yu *et al.* [12] et celui de Bax *et al.* [13]. Une troisième période que nous vivons actuellement est celle des nouvelles technologies, certes très prometteuses mais encore à évaluer : écho-3D, 2D-strain...

Jusqu'à une période récente, ces divers paramètres n'avaient fait l'objet d'aucune évaluation prospective dans le cadre d'études contrôlées. L'appréciation de leur performance (valeur prédictive) ne reposait que sur les résultats d'études observationnelles, souvent monocentriques et sans véritable analyse de qualité. Ces résultats parfois brillants [14] ont généré un enthousiasme remarquable, mais sans doute prématuré.

■ LIMITES DES METHODES ECHOGRAPHIQUES

Les années 2007-2008 ont vu ou vont voir la publication de trois études contrôlées qui temporent cet enthousiasme.

>>> Les résultats de l'**étude PROSPECT** [9] étaient attendus avec impatience car il s'agit de la première étude contrôlée évaluant la valeur prédictive sur la réponse clinique et volumétrique (VTSVG) à 6 mois de la resynchronisation, mais aussi la faisabilité technique et la reproductibilité de critères échocardiographiques prédéfinis. L'étude a été réalisée chez 426 patients insuffisants cardiaques implantés pour une indication de classe I.

PROSPECT montre qu'aucun des 12 critères étudiés n'a une sensibilité et une spécificité suffisantes pour prédire la réponse, même si, considéré individuellement, leur emploi améliore de 11 à 13 % la prédiction de réponse positive.

Malgré la négativité des résultats, PROSPECT est une étude importante sur le plan méthodologique, car elle illustre les limites actuelles de l'échocardiographie pour caractériser et quantifier l'asynchronisme cardiaque de façon reproductible. Bien que les centres investigateurs aient été présélectionnés sur la base d'examen tests, l'analyse centralisée et croisée des données (réanalyse des données européennes par le core center américain et vice-versa) montre que la qualité technique des enregistrements ne permet une mesure fiable que dans 67 à 92 % des cas selon le paramètre considéré. Plus problématique encore, le coefficient de variabilité inter-observateur, en l'occurrence inter-core center, est compris selon les paramètres entre 6 et 72 %.

Il est intéressant de constater que les paramètres les plus simples sont aussi les plus fiables en termes de faisabilité et de reproductibilité. C'est en particulier le cas du temps de pré-éjection aortique. A l'inverse, l'indice de Pitzalis, tant utilisé ces dernières années, remporte la palme de la médiocrité et doit être désormais banni. Les critères DTI d'asynchronisme intra-VG (Bax et Yu) ont un profil intermédiaire.

Toutefois, malgré sa rigueur méthodologique qui en fait une référence désormais incontournable, PROSPECT n'est pas exempte de critiques. On lui a reproché, entre autres, la sélection de patients avec QRS très élargi, 163 ms en moyenne, et donc une forte probabilité de désynchronisation ventriculaire, limitant les chances de pouvoir démontrer une valeur prédictive additionnelle de critères mécaniques.

>>> L'**étude RETHINQ** [15] n'avait pas cette limite puisqu'elle s'est intéressée spécifiquement à une population d'insuffisants cardiaques avec QRS "fins" < 130 ms (durée moyenne: 106 ms). Pour être inclus, les patients devaient avoir un asynchronisme VG démontré par écho-Doppler avec au

- ▶ Dans l'état des preuves cliniques, on ne peut recommander la sélection des patients sur des critères échocardiographiques.
- ▶ Malgré ses limites, l'ECG reste la référence.
- ▶ Pas de place actuelle pour l'implantation de systèmes de resynchronisation chez les patients à QRS "fins" (< 120 ms).
- ▶ Poursuivre les recherches pour identifier les meilleures méthodes et critères permettant de caractériser et quantifier l'asynchronisme mécanique.
- ▶ La solution viendra peut-être d'une approche plus globale de l'asynchronisme avec combinaison de critères non redondants, faciles à mesurer et reproductibles.

moins un des trois critères suivants : indice de Pitzalis > 130 ms en mode M, indice de Yu ou indice de Bax > 65 ms en DTI. L'indice de Pitzalis n'a pu être mesuré que chez 33 % des patients, confirmant les observations de PROSPECT.

Quoi qu'il en soit, l'usage de ces trois critères n'a pas permis de démontrer une efficacité clinique de la resynchronisation dans cette population et donc de sélectionner des patients répondeurs. Au terme d'un suivi de 6 mois, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe resynchronisé et le groupe contrôle tant pour le critère principal (pic VO₂) que pour les critères secondaires (classe NYHA, score de qualité de vie).

Mais à l'inverse de PROSPECT, RETHINQ souffre de multiples insuffisances méthodologiques : nombre de patients limité ; suivi de courte durée ; critères de jugement faibles et difficiles à évaluer... De plus, les critères de désynchronisation choisis dans RETHINQ se sont révélés être parmi les moins fiables dans PROSPECT.

Malgré ces limites, force est de reconnaître qu'il n'existe pas de preuve actuelle qu'un patient puisse être sélectionné pour la resynchronisation sur des critères échocardiographiques seuls.

>>> Dans ces incertitudes, l'étude **DESIRE** [16] apporte une lueur d'espoir. Cette étude contrôlée de taille modeste (n = 66 patients) a utilisé des critères échocardiographiques simples pour évaluer la désynchronisation cardiaque basale ainsi que la qualité de la resynchronisation après implantation, et leur valeur pour prédire la réponse clinique à 6 mois chez des patients insuffisants cardiaques sélectionnés sans référence à la durée de QRS. La valeur réelle s'est révélée courte : 121 + 19 ms.

Les critères échocardiographiques utilisés étaient le délai mécanique interventriculaire (valeur seuil > 40 ms), le temps de

prééjection aortique (> 140 ms) et la présence d'une contraction diastolique (overlap > 50 ms). La présence à l'inclusion d'au moins un de ces trois critères définissait le groupe désynchronisé. A 6 mois, 30 % des patients dans le groupe désynchronisé et 58 % dans le groupe non désynchronisé (p = 0,04) avaient validé le critère composite principal (mortalité, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, aggravation classe NYHA).

Malgré des limites méthodologiques certaines, DESIRE est la première étude contrôlée à suggérer que des critères échocardiographiques peuvent aider à la sélection de patients répondeurs. Il est intéressant de noter que les critères mécaniques rustiques utilisés dans DESIRE sont ceux qui ont eu les meilleures faisabilité technique et reproductibilité dans REVERSE. Le mieux serait-il l'ennemi du bien ?

■ EN PRATIQUE, QUELLES CONCLUSIONS TIRER DE CES ETUDES ?

>>> Dans l'état des preuves cliniques, on ne peut recommander la sélection des patients sur des critères échocardiographiques. Malgré ses limites, l'ECG reste la référence. Il n'y a pas de place actuelle pour l'implantation de systèmes de resynchronisation chez les patients à QRS "fins" (< 120 ms).

>>> Faut-il condamner pour autant l'échocardiographie et brûler ce qu'on a adoré ? A l'évidence non, mais les limites de la technique sont aujourd'hui clairement démontrées.

>>> Il ne faut pas s'arrêter à cette situation de relatif échec, mais poursuivre les recherches afin d'identifier les meilleures méthodes et critères permettant de caractériser et quantifier l'asynchronisme mécanique. L'évaluation objective de leur valeur prédictive devra s'inspirer de PROSPECT qui a défini un standard méthodologique exigeant.

>>> La solution viendra peut-être d'une approche plus globale de l'asynchronisme basée sur la combinaison de critères non redondants, faciles à mesurer et reproductibles, avec définition de scores d'asynchronisme. Il semble aujourd'hui évident qu'un paramètre unique, aussi sophistiqué soit-il, ne peut suffire à évaluer un phénomène aussi complexe et multifactoriel que la désynchronisation cardiaque.

>>> Enfin, ne négligeons pas d'autres méthodes d'imagerie moins opérateur-dépendantes que l'échocardiographie, dont l'IRM ! ■

Bibliographie

1. CAZEAU S, LECLERCQ C, LAVERGNE T *et al.* 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 : 873-80.
2. KASS DA, CHEN CH, CURRY C *et al.* Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*, 1999 ; 99 : 1567-73.
3. ABRAHAM WT, FISHER WG, SMITH AL *et al.* MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 1845-53.
4. CLELAND JGF, DAUBERT JC, ERDMANN E *et al.* Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CARE-HF Trial). *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1539-49.
5. SWEDBERG K, CLELAND J, DARGIE H *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure : executive summary (update 2005) : the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 1115-40.
6. VARDAS PE, AURICCHIO A, BLANC JJ, DAUBERT JC *et al.* Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy : the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007 ; 28 : 2256-95.
7. ABRAHAM WT, FISHER WG, SMITH AL *et al.* Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 1845-53.
8. GERVAIS R, LECLERCQ C, SHANKAR A *et al.* Surface electrocardiogram and clinical response to cardiac resynchronization therapy : A sub-analysis of the CARE-HF trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008, in press.
9. YU CM, ABRAHAM W, BAX J *et al.* Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) – study design. *Am Heart J*, 2005 ; 149 : 600-5. Results summary in : CLELAND JG, ABDELLAH AT, KHALEVA O, COLETTA AP, CLARK AL. Clinical trials update of the European Society of Cardiology Congress 2007: PROSPECT. *Eur J Heart Fail*, 2007 ; 9 : 1070-3.
10. CAZEAU S, GRAS D, LAZARUS A, RITTER P, MUGICA J. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart*, 2000 ; 84 : 579-81.
11. PITZALIS MV, IACOVIELLO M, ROMITO R *et al.* Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 1615-23.
12. YU CM, CHAU E, SANDERSON JE *et al.* Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*, 2002 ; 105 : 438-45.
13. BAX JJ, MARWICK TH, MOLHOEK SG *et al.* Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*, 2003 ; 92 : 1238-40.
14. YU CM, BLEEKER GB, FUNG JWH *et al.* Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2005 ; 112 : 1580-6.
15. BESHAI JF, GRIMM RA, NAGUEH SF *et al.* Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 2461-71.
16. CAZEAU SJ, DAUBERT JC, TAVAZZI L, FROHLIG G, PAUL V. Single echocardiographic indices of dyssynchrony identify responders to cardiac resynchronization therapy. The DESIRE study. *Eur J Heart Fail*, 2008 (in press).