

La resynchronisation ventriculaire: leçons du passé, perspectives d'avenir

J.Claude DAUBERT

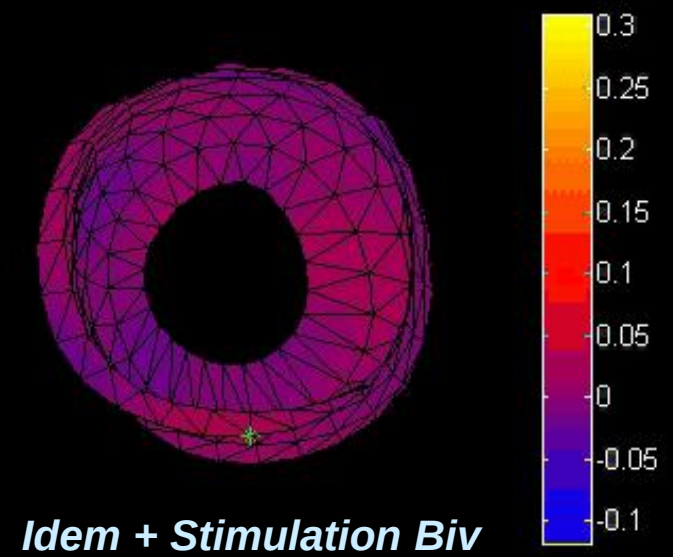
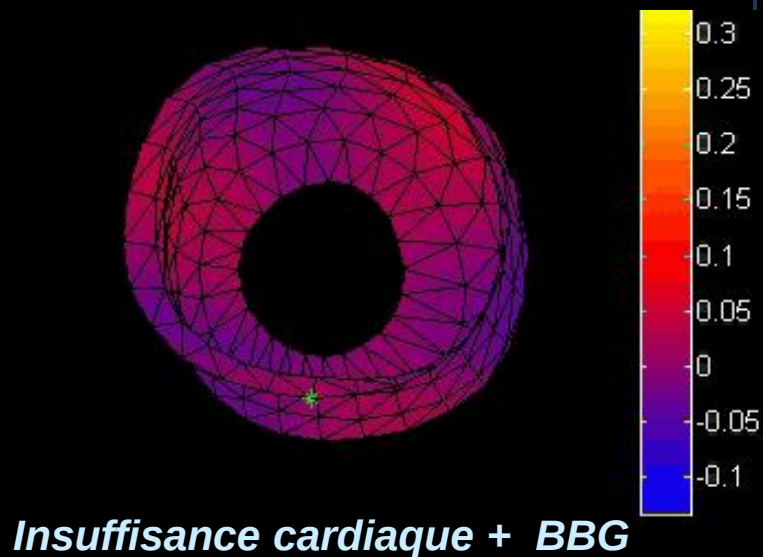
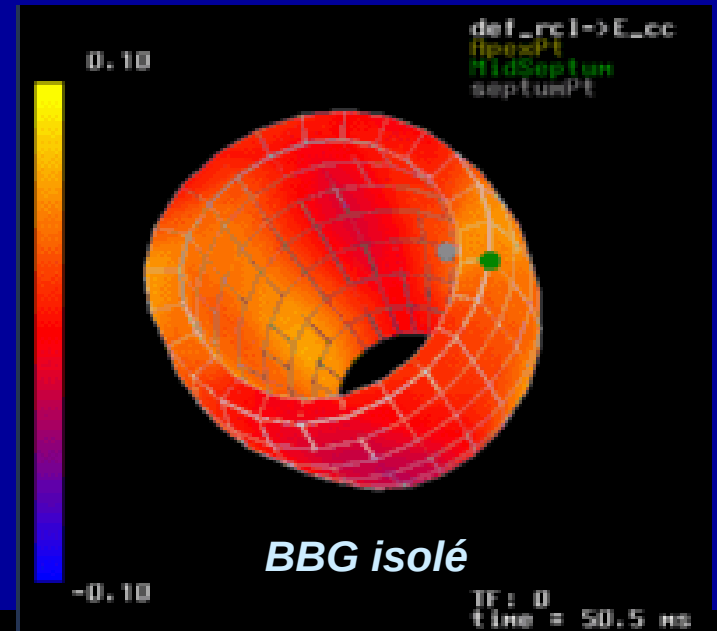
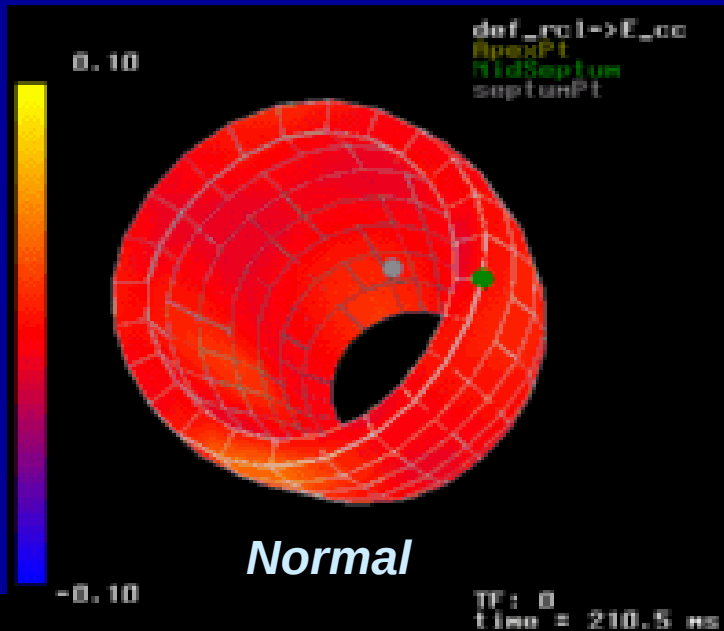
*Centre cardio-pneumologique
CHU Rennes, France*



Années 90: la désynchronisation dans l'insuffisance cardiaque

- La durée de QRS est inversement proportionnelle à la FEVG et augmente avec le stade de l'insuffisance cardiaque
- La prévalence du BBG augmente avec la sévérité de l'IC: 10% tous stades confondus; 30% aux stades III-IV
- Le BBG génère un asynchronisme de contraction et de relaxation inter-ventriculaire et intra-VG (septum/paroi libre)
- L'asynchronisme électrique et mécanique est un facteur indépendant d'aggravation de la dysfonction VG et de prédiction du risque de mortalité dans l'IC
- L'asynchronisme ventriculaire peut être corrigé dans la majorité des cas, par une simple stimulation biventriculaire appliquée au niveau du septum et de la paroi libre du VG,

Asynchronisme électrique et mécanique: modèle expérimental



Les systèmes de resynchronisation implantables

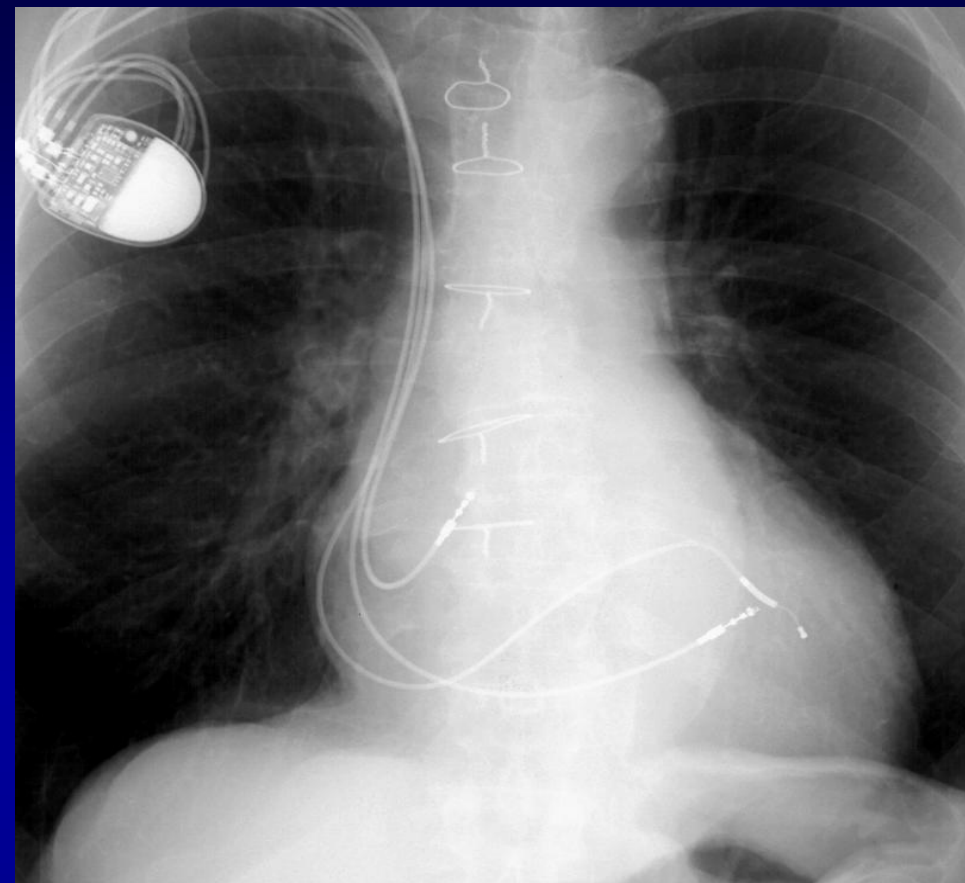
- 1994: Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Daubert JC, Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1994;17:1974-9.
- 1994-2000: Etudes observationnelles de faisabilité
- **2001-2009: Les preuves cliniques par les études contrôlées**

De *MUSTIC* à *REVERSE* et *MADIT CRT*

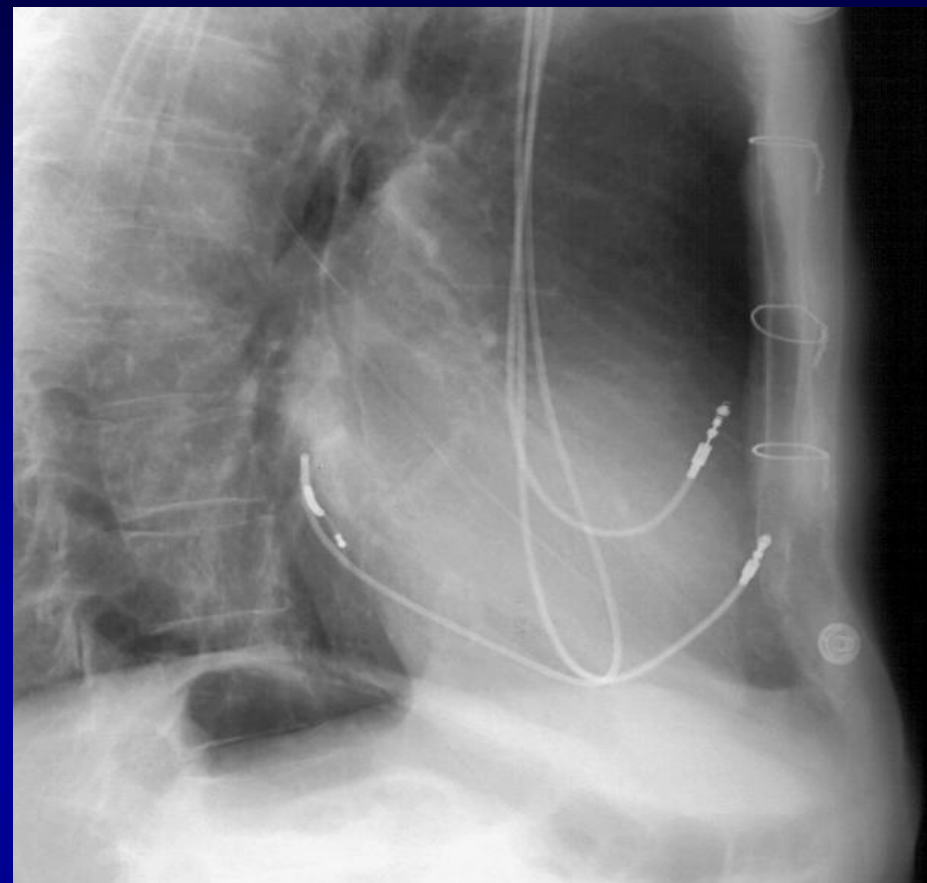
Quels objectifs cliniques pour les essais contrôlés de RCT?

Classe NYHA

- **Améliorer symptômes et qualité de vie** III, IV
- **Réduire la morbidité (hospitalisations)** III, IV
- **Prolonger la vie** I - IV
- **Prévenir la progression de l'IC** I - II



Face



Profil

- Taux de succès des implantations endoveineuses: 97%
- Progrès techniques:
 - Optimisation individuelle des sites de stimulation VG-VD
 - Nouvelles voies d'implantation:
 - épicardique mini-invasive, endocardique trans-septale ou directe
 - Configurations multisites

Les essais randomisés de resynchronisation

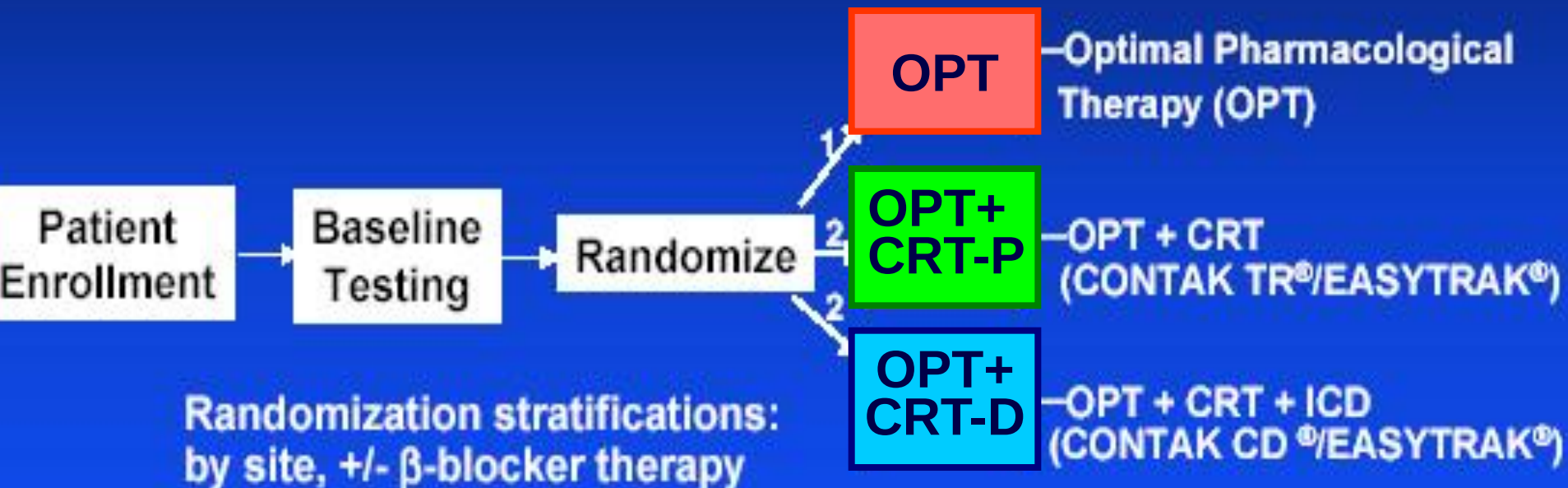
Etude (n)	Date	NYHA	QRS	SSR	ICD	Objectif primaire	Suivi
MUSTIC-SR (58)	2001	III	≥150	Oui	Non	6-min	3 m
MIRACLE (453)	2002	III, IV	>130	Oui	Non	NYHA, 6-min, QOL	6 m
MUSTIC-AF (43)	2003	III	>200*	AF	Non	6-min	3 m
PATH CHF (41)	2003	III, IV	≥120	Oui	Non	Pic VO ²	3 m
Miracle ICD (369)	2003	III-IV	≥130	Oui	Oui	NYHA, 6-min, QOL	6 m
Contak CD (227)	2003	II-IV	≥120	Oui	Oui	Pic VO ²	6 m
ICD II (186)	2004	II	≥130	Oui	Oui	Pic VO ²	6 m
Path-CHF II (89)	2004	III, IV	≥120	Oui	O/N	Pic VO ²	3 m
Companion (1520)	2004	III, IV	≥120	Oui	O/N	Décès, hosp	14 m
CARE HF (814)	2005	III, IV	≥120[†]	Oui	Non	Décès, CV hosp	>18 m
CARE extension	2006	“	“	“	“	Mortalité	36 m
REVERSE (610)	2008/9	I,II	>120	Oui	O/N	Composite clin.	12/24
MADIT-CRT (1820)	2009	I,II	>130	Oui	Oui	Décès et even. IC	26

6000 patients inclus

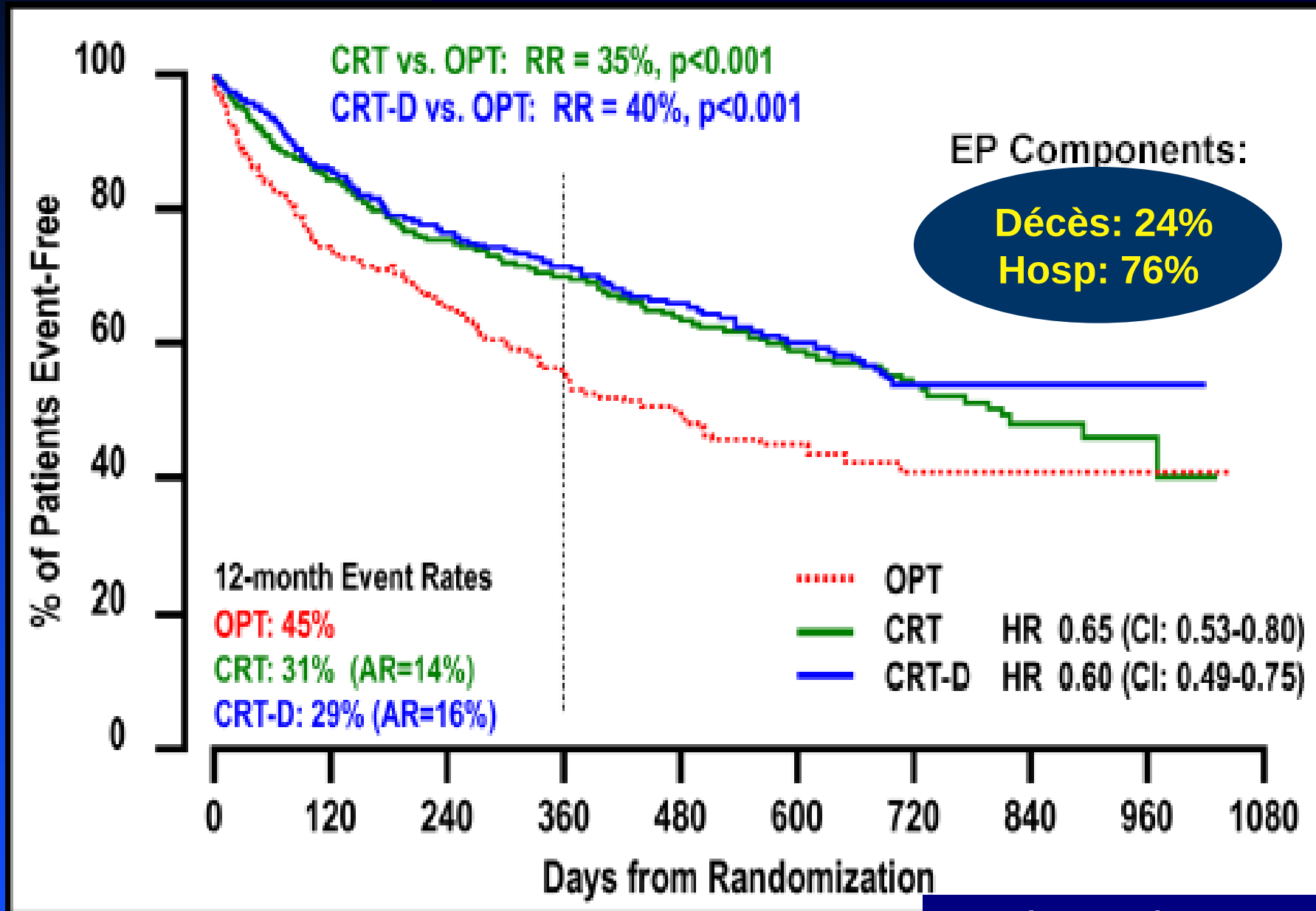
FEVG ≤ 35% sauf REVERSE (<40%) et MADIT-CRT (30%)

COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, And Defibrillation in Heart Failure): *Study Design*

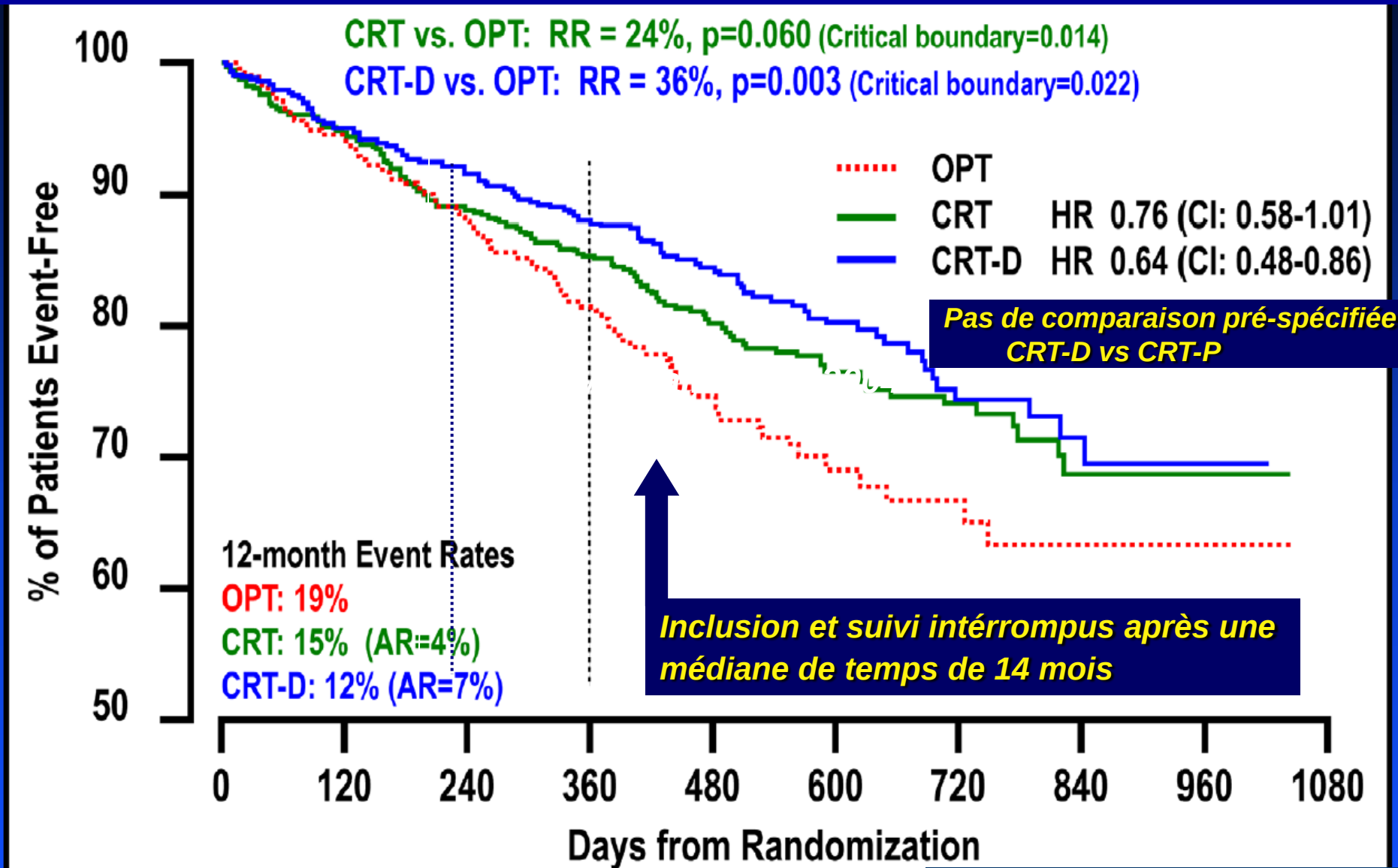
*1540 pts en classe NYHA III-IV sous traitement médical optimal
avec FEVG <35%, rythme sinusal et QRS >120 msec
Randomisation 1:2:2*



COMPANION: *Décès et hospitalisation pour IC*



COMPANION: Décès de toutes causes



Bénéfice additionnel du DAI sur la survie

Comparaison post-hoc des bras CRT-D et CRT-P dans
COMPANION

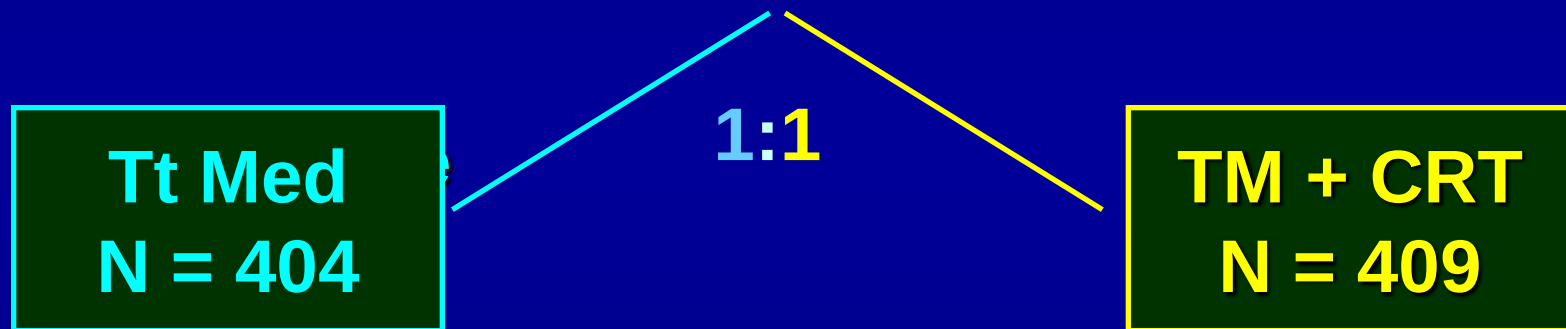
HR (CRT-D vs CRT-P) P

Tous patients (N=1212)	0.92	0.33
Cause ischémique (N=660)	1.02	0.87
Cause non-ischémique (N=552)	0.57	0.02
Classe NYHA III (N= 1048)	0.76	0.08
Classe NYHA NYHA IV (N=164)	0.99	0.98
PAS<112 mmHg	0.98	0.92
PAS>112 mmHg	0.69	0.08

CARE-HF

813 pts en classe NYHA III-IV

**sous traitement médical optimal, en rythme sinusal avec
QRS > 120 msec, FEVG < «35% et DTDVG > 30 mm/m**



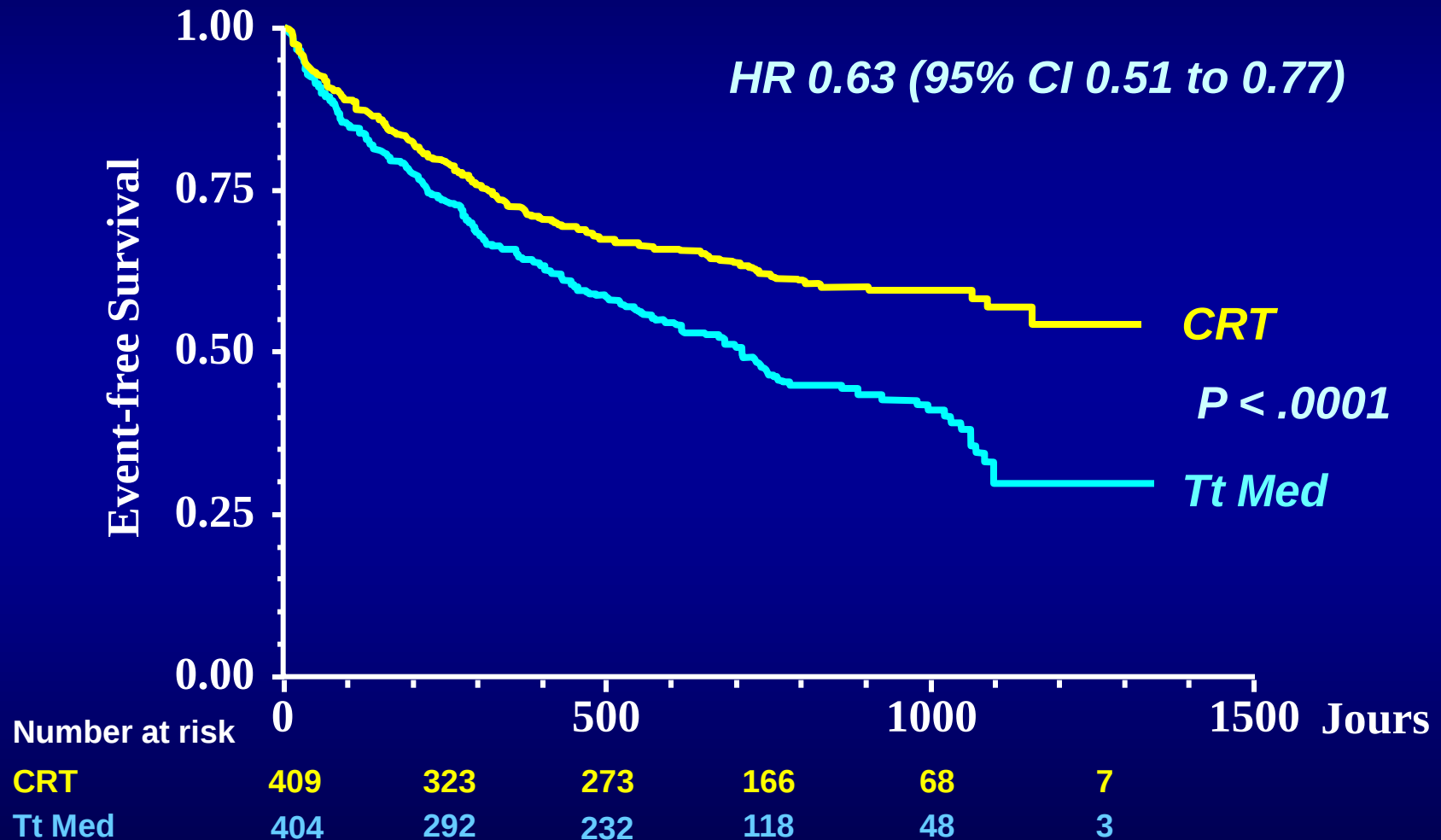
**Critère primaire: composite de mortalité de toute cause et
d'hospitalisation non planifiée pour cause cardio-vasculaire**

Critère secondaire principal: mortalité de toute cause

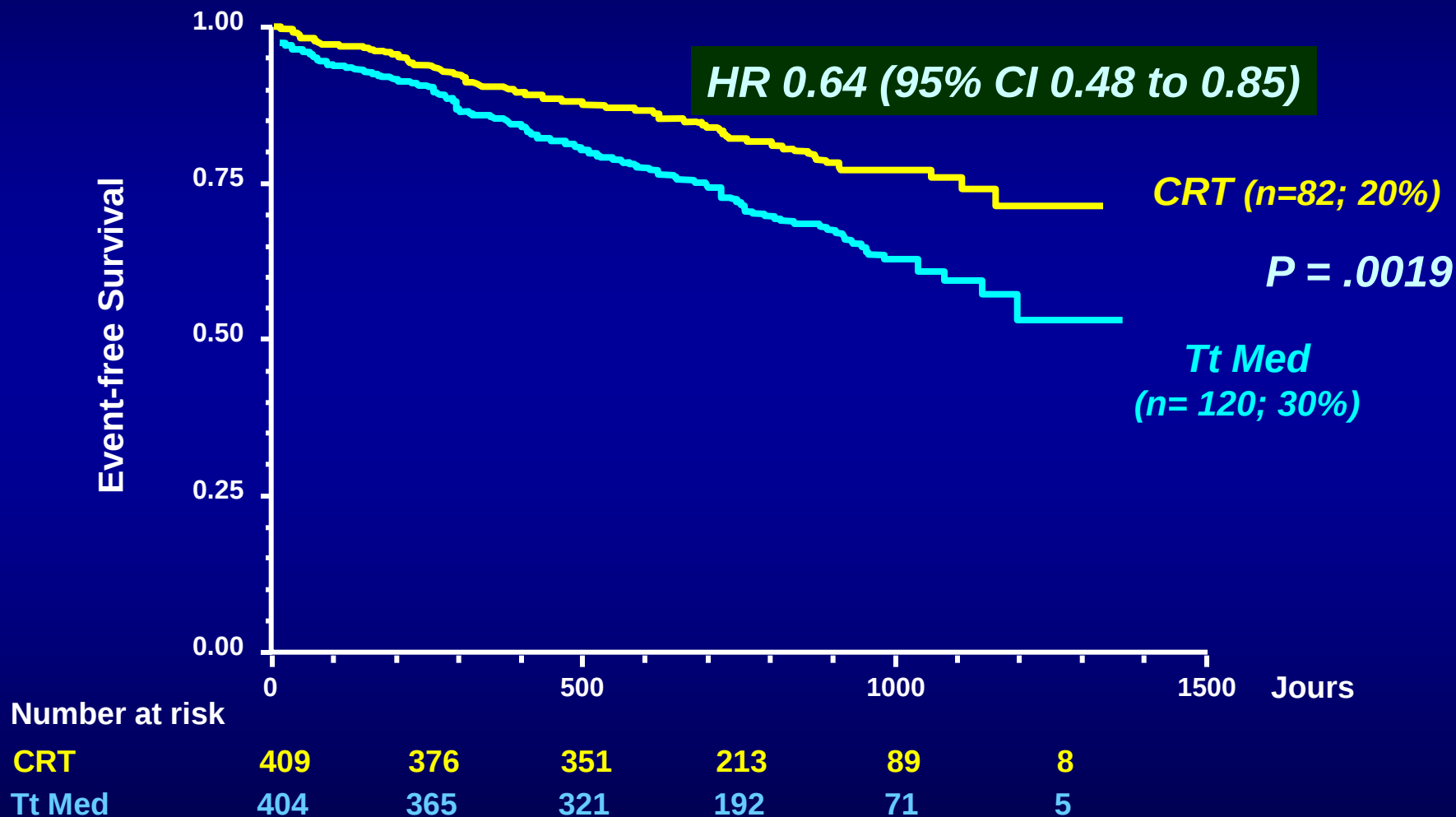
Durée de l'étude: min = 18 mois; moy = 29 mois

Extension de 6 mois pour la mortalité

Critère principal

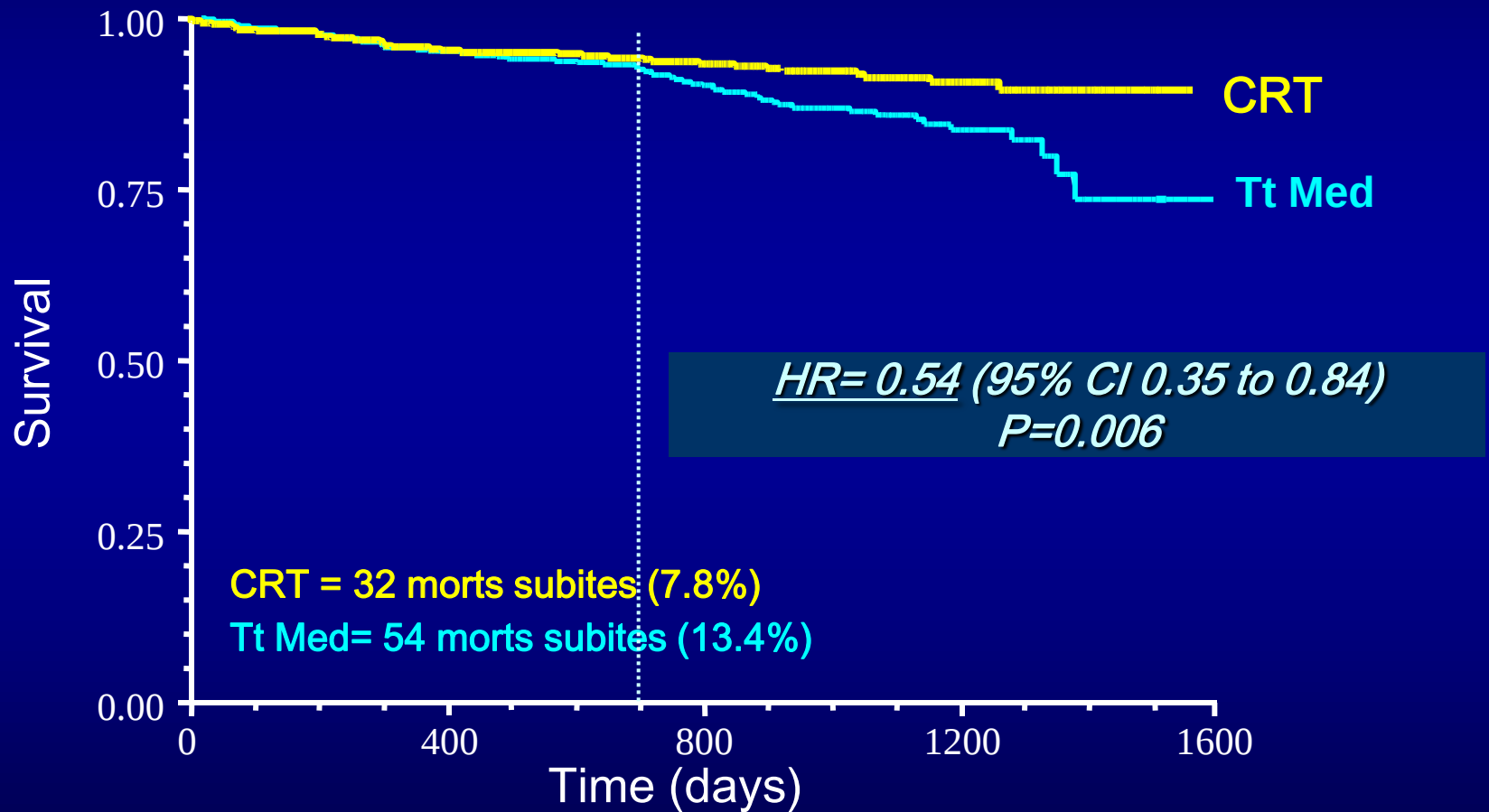


Mortalité toutes causes

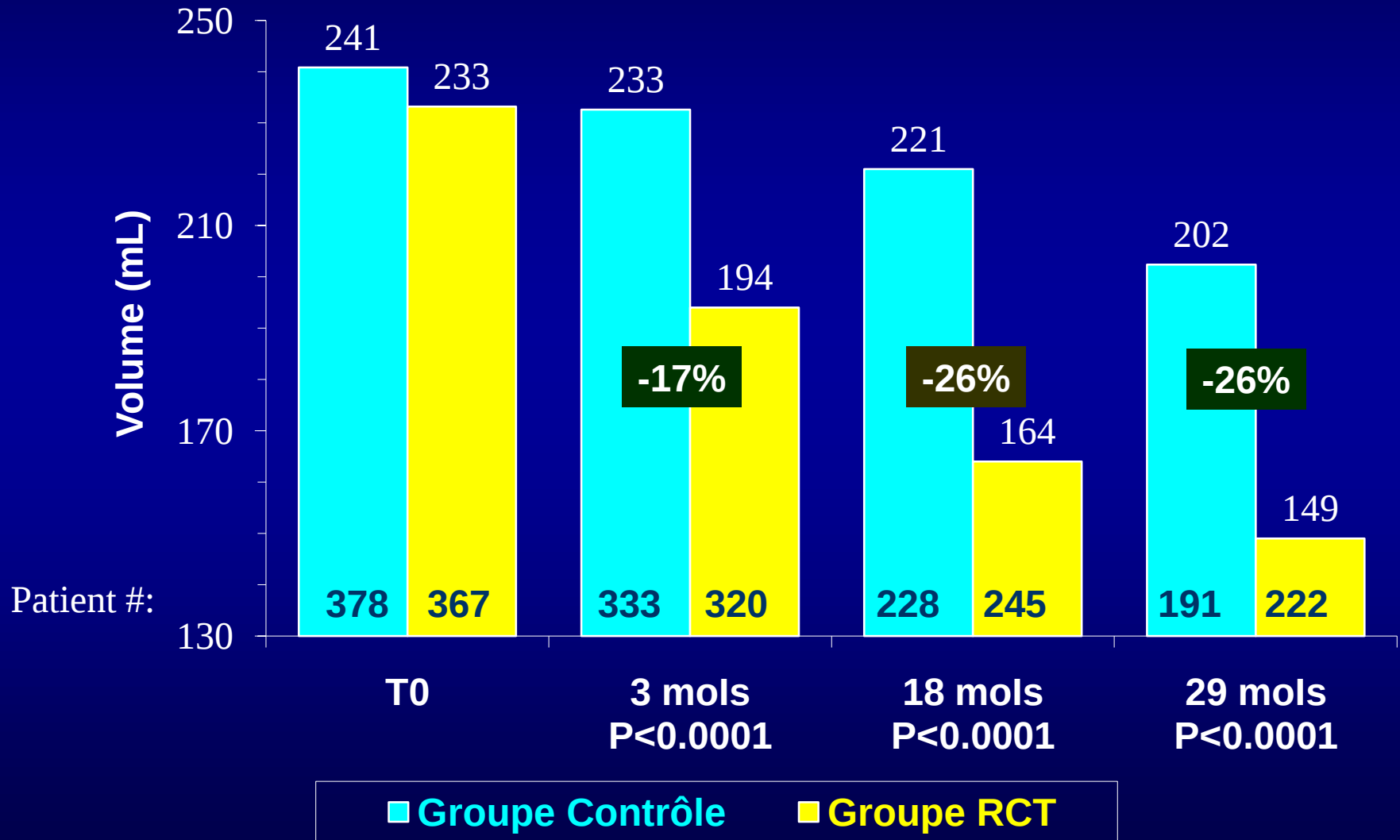


CARE-HF Extension

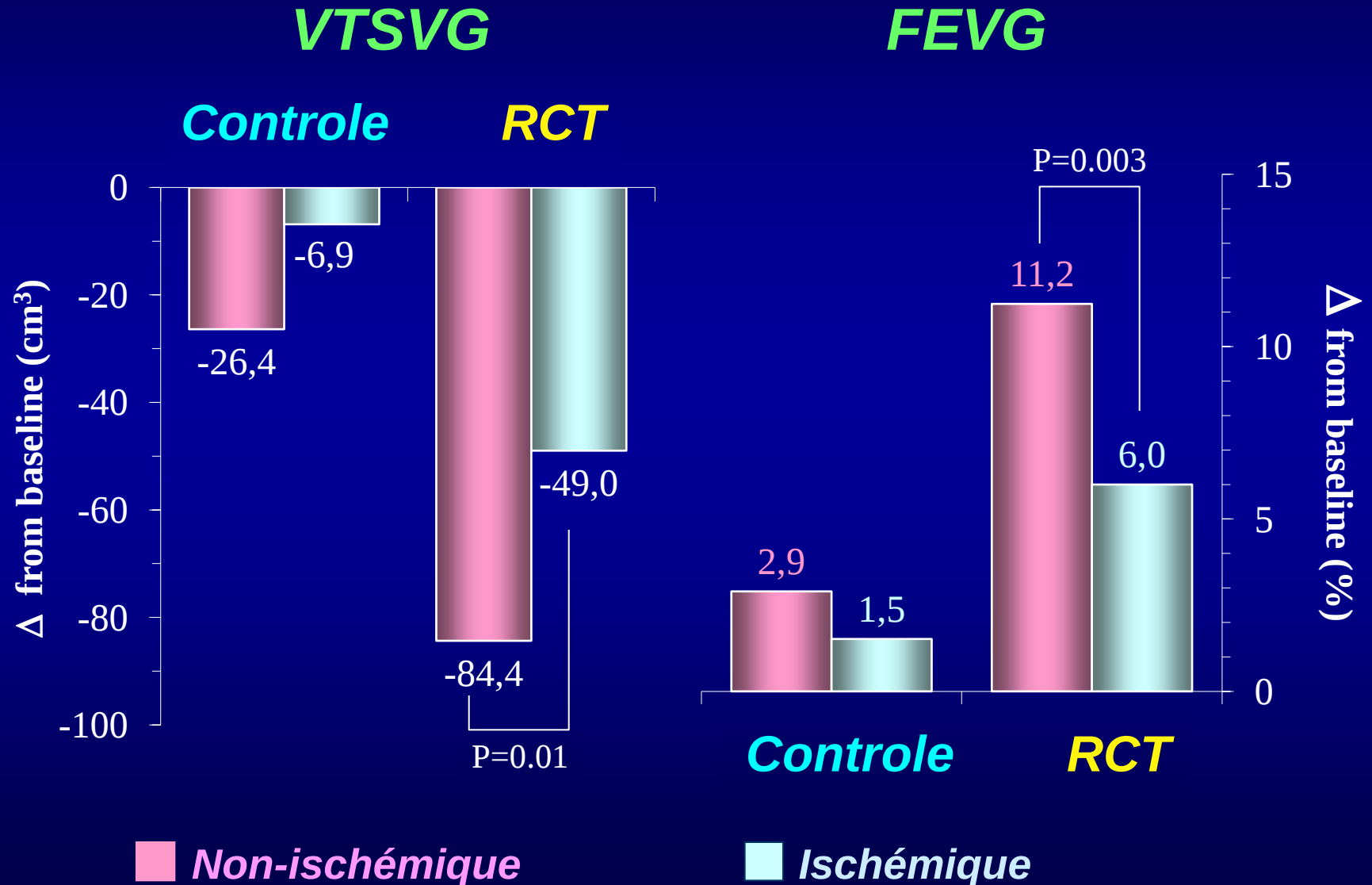
Mort subite



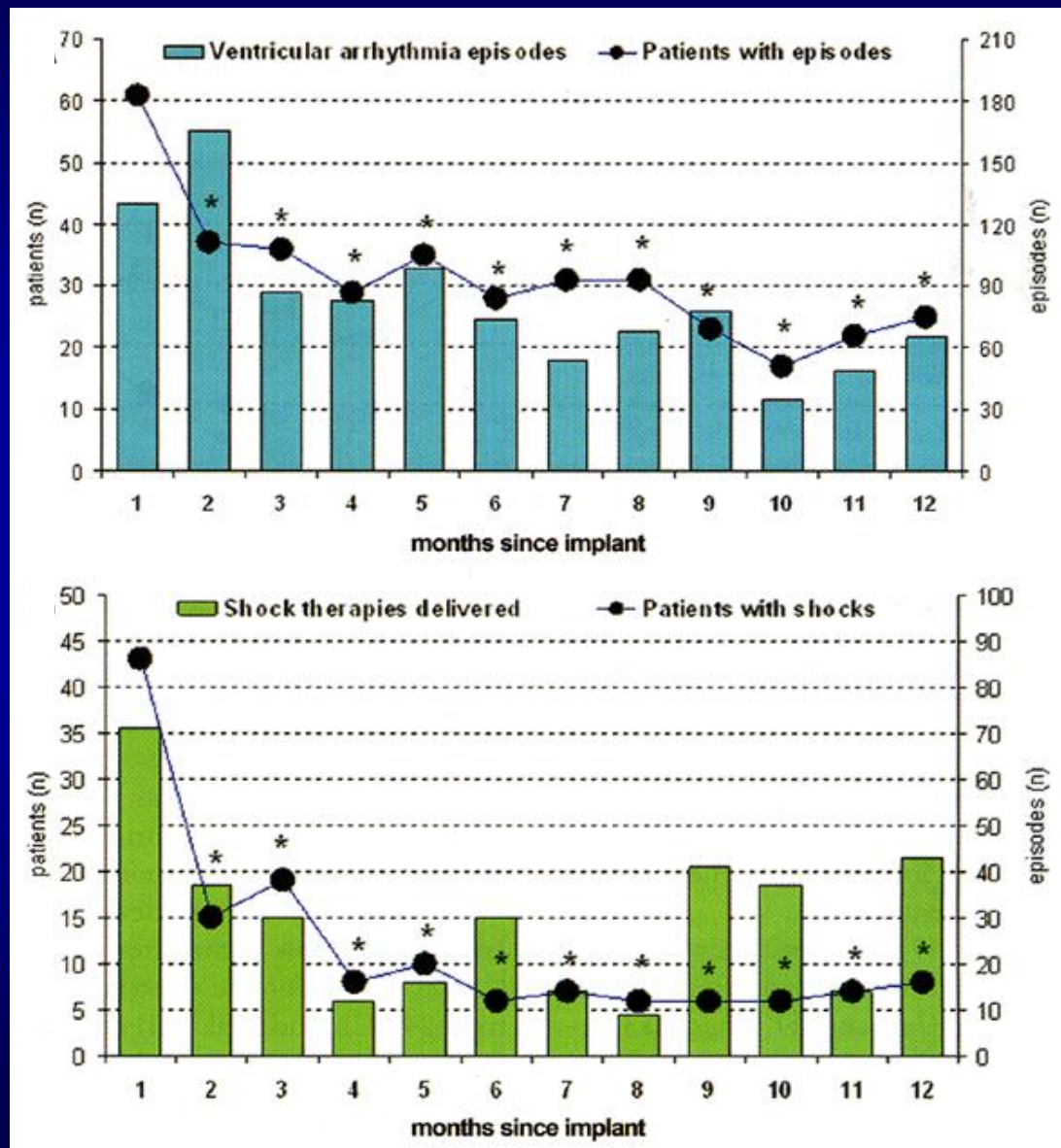
REVERSE: Effet sur Remodelage VG



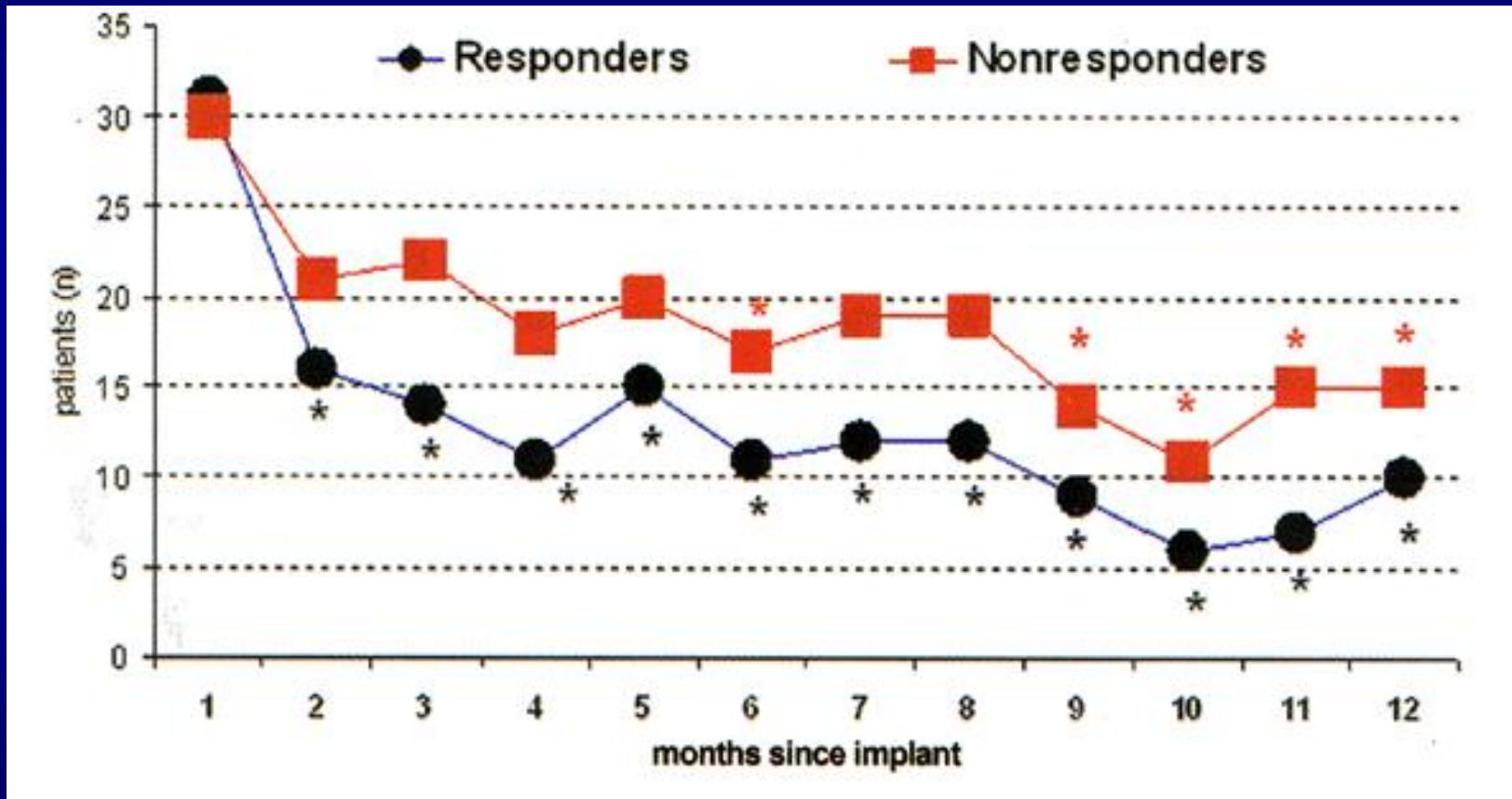
Interaction entre RCT et Etiologie de l'IC



Antiarrhythmic Effect of Reverse Ventricular Remodeling by CRT



Antiarrhythmic Effect of Reverse Ventricular Remodeling by CRT



L Di Biase et Al, JACC 2008; 52: 1442-9

ESC guidelines on diagnosis and treatment of CHF 2008
Cardiac Resynchronisation Therapy (CRT)

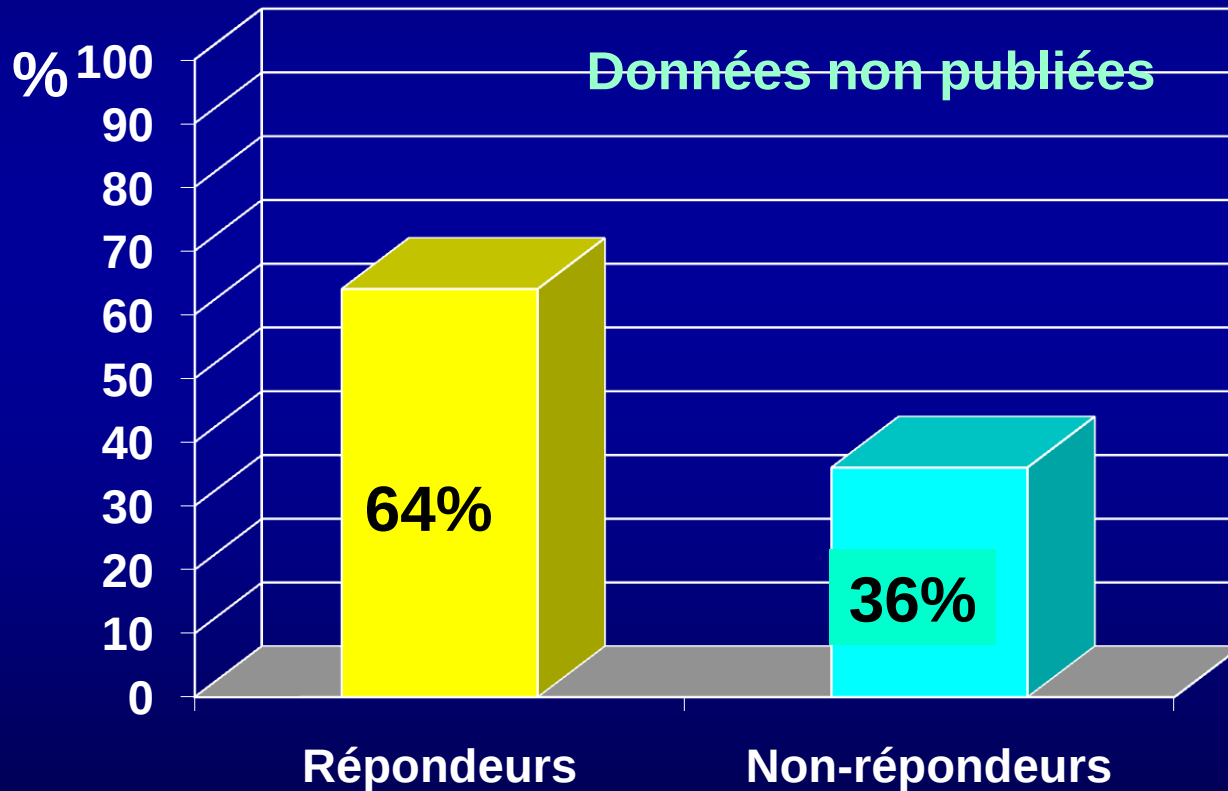
- **CRT-P** est recommandé pour réduire la mortalité et la morbidité chez les patients en classe NYHA III-IV qui demeurent symptomatiques malgré un traitement médical optimal et qui ont une fraction d'éjection basse ($FEVG < 35\%$) et des QRS larges (durée > 120 msec).
- **CRT-D** est recommandé pour réduire la mortalité et la morbidité chez les patients en classe NYHA III-IV qui demeurent symptomatiques malgré un traitement médical optimal et qui ont une fraction d'éjection basse ($FEVG < 35\%$) et des QRS larges (durée > 120 msec).

CRT: Perspectives d'avenir

- **Indication de classe I: Améliorer la sélection des patients**
- **Poursuivre la validation des indications de consensus (IIa)**
 - Patients en fibrillation atriale
 - Patients avec indication de stimulation anti-bradycardie: primo-implantation ou optimisation secondaire
- **Explorer de nouvelles indications:**
 - ***Prévention de la progression de l'IC: Classe I-II***
 - *Prévention primaire de la désynchronisation cardiaque : PM*
 - IC avec fonction systolique préservée (FEVG>45%)
 - QRS « fins » (< 120msec)
- **Améliorer la délivrance de la thérapie: sites et modes de stimulation**

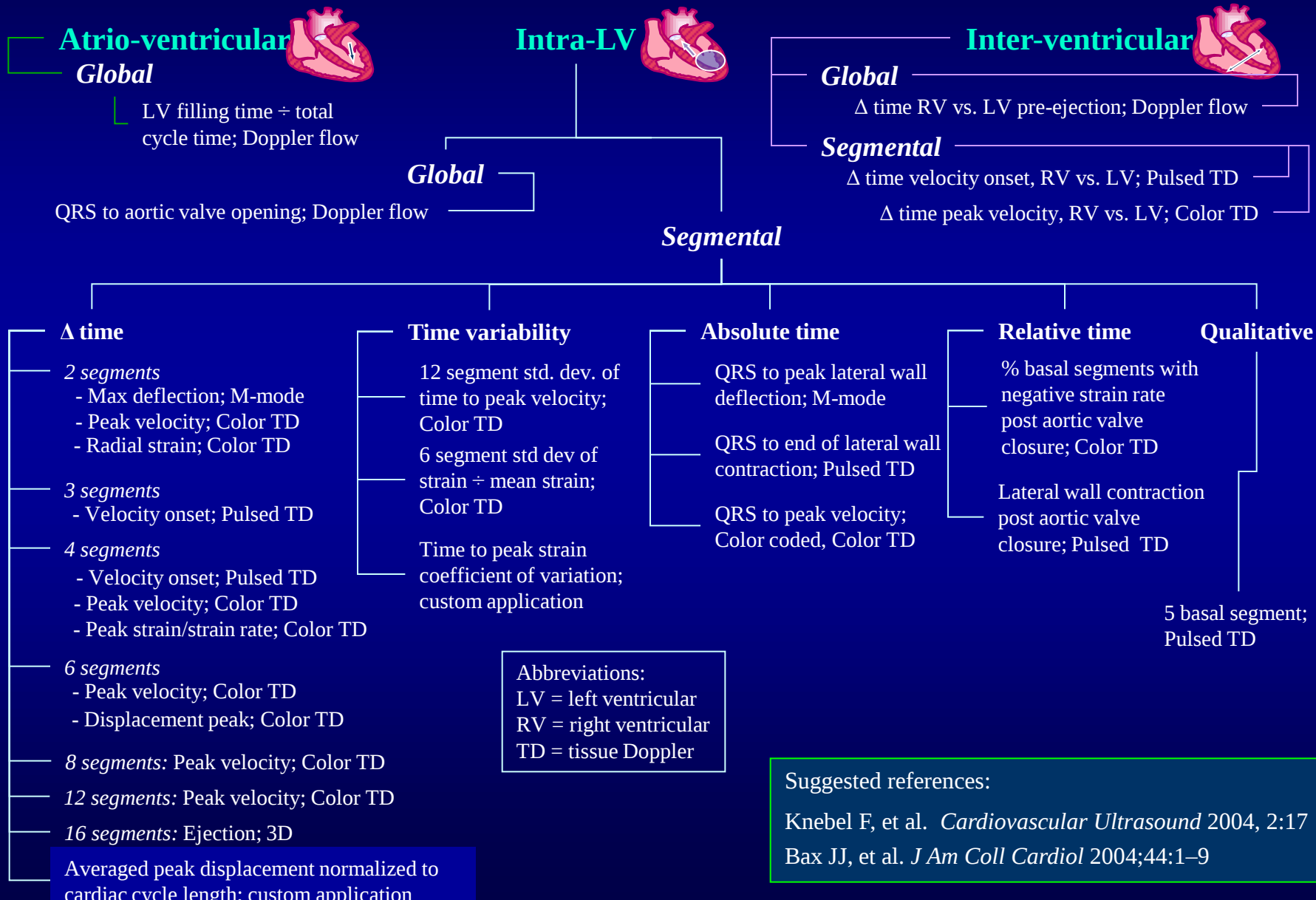
Stagnation du taux de répondeurs

CARE-HF (bras CRT)



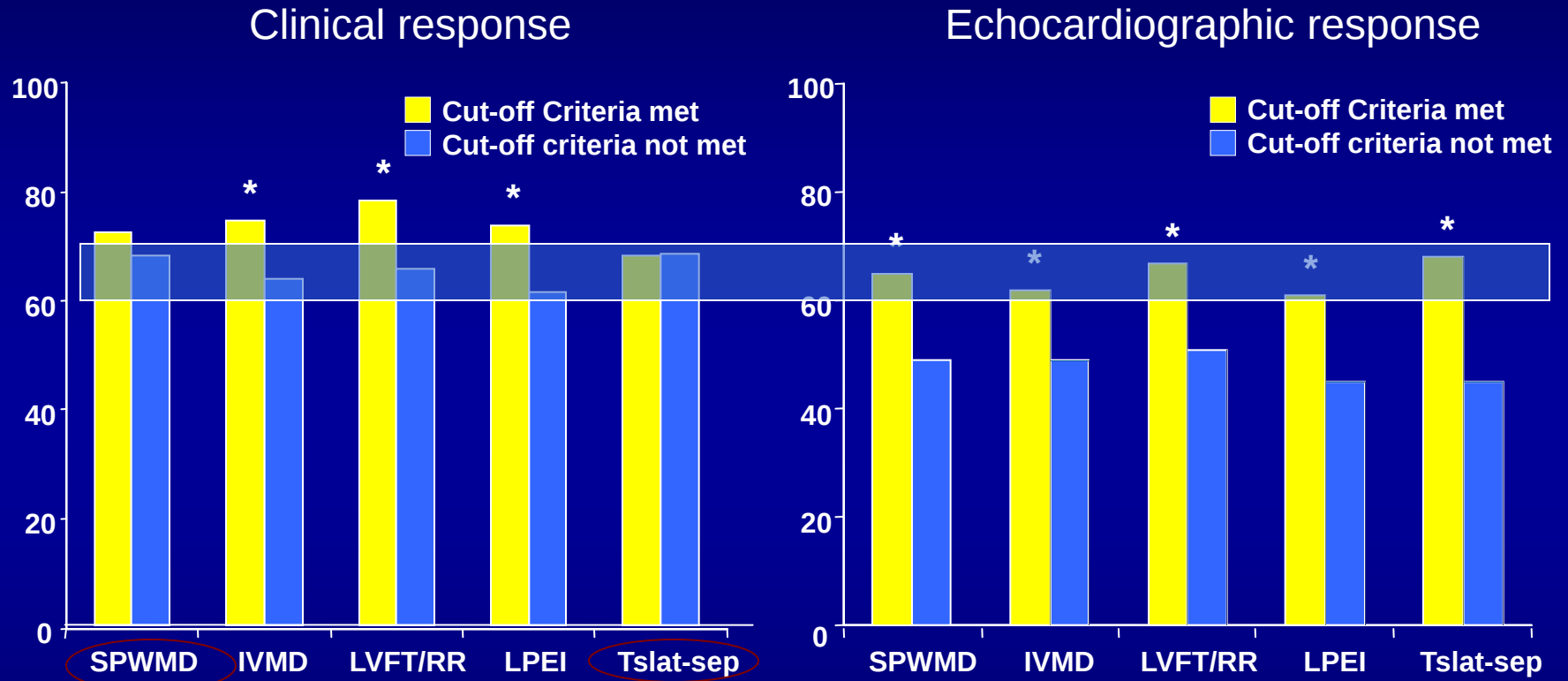
Acceptable pour un traitement interventionnel, à risque et onéreux ?

Méthodes et paramètres publiés pour détecter et quantifier l'asynchronisme mécanique par l'échocardiographie



PROSPECT Study

Predictive Value of Echo Dyssynchrony Measures



No echo measure of mechanical dyssynchrony used in the *PROSPECT* study could be used to improve the selection of patients for CRT according to current guidelines”

Rôle de l'Imagerie pour la sélection des patients à RCT

Conclusions provisoires

- Pas d'évidence actuelle que l'imagerie cardiaque et l'écho-doppler en particulier, apporte une contribution significative à la sélection des patients
- *PROSPECT* a introduit un standard de haut niveau qui servira de référence pour les études futures
- Reconsidérer la valeur prédictive de paramètres echo-doppler traditionnels combinés, et non plus considérés isolément
- Explorer la valeur prédictive de nouvelles techniques d'imagerie plus reproductibles, moins opérateur-dépendantes: IRM cardiaque; 2-D strain...

10-yrs CRT History: Evolving Goals

1) Treatment of Advanced HF Class III-IV	<i>From MUSTIC to CARE-HF</i>
---	-----------------------------------

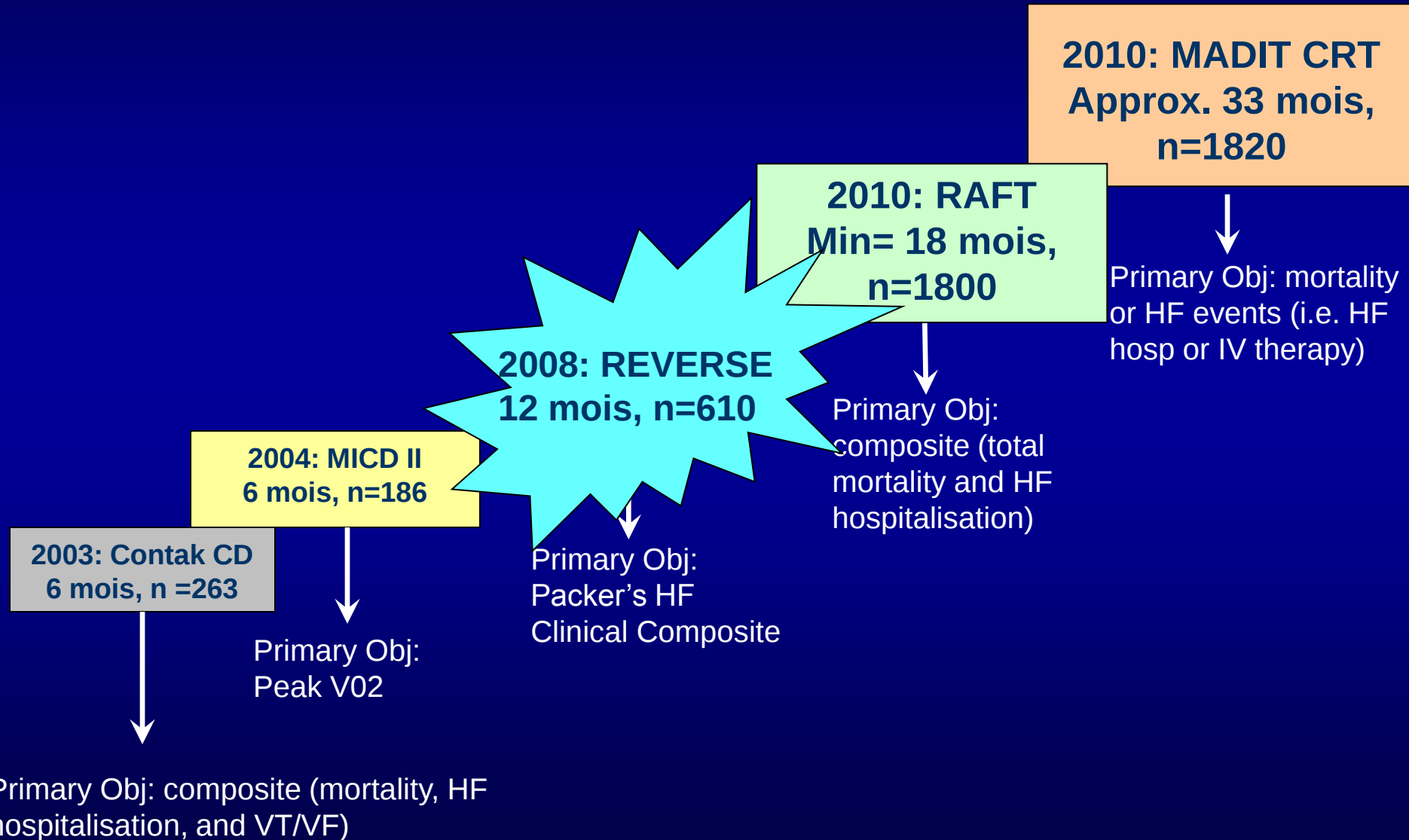
2) Prevention of Progression to Advanced HF (Class I-II)	<i>REVERSE MADIT-CRT</i>
---	------------------------------

3) <u>Primary Prevention of HF</u> No symptoms of HF, No LVSD	2010-... <i>BIOPACE</i>
--	----------------------------

CRT: Perspectives nouvelles

- **Indication de classe I: Améliorer la sélection des patients**
- **Poursuivre la validation des indications de consensus (IIa)**
 - Patients en fibrillation atriale
 - Patients avec indication de stimulation anti-bradycardie: primo-implantation ou optimisation secondaire
- **Explorer de nouvelles indications:**
 - ***Prévention de la progression de l'IC: Classe I-II***
 - ***Prévention primaire de la désynchronisation : PM***
 - IC avec fonction systolique préservée (FEVG>45%): KaRen registry
 - QRS « fins » (< 120msec)
- **Améliorer la délivrance de la thérapie: sites et modes de stimulation**

Programme d'investigation clinique chez les patients en classe NYHA I, II



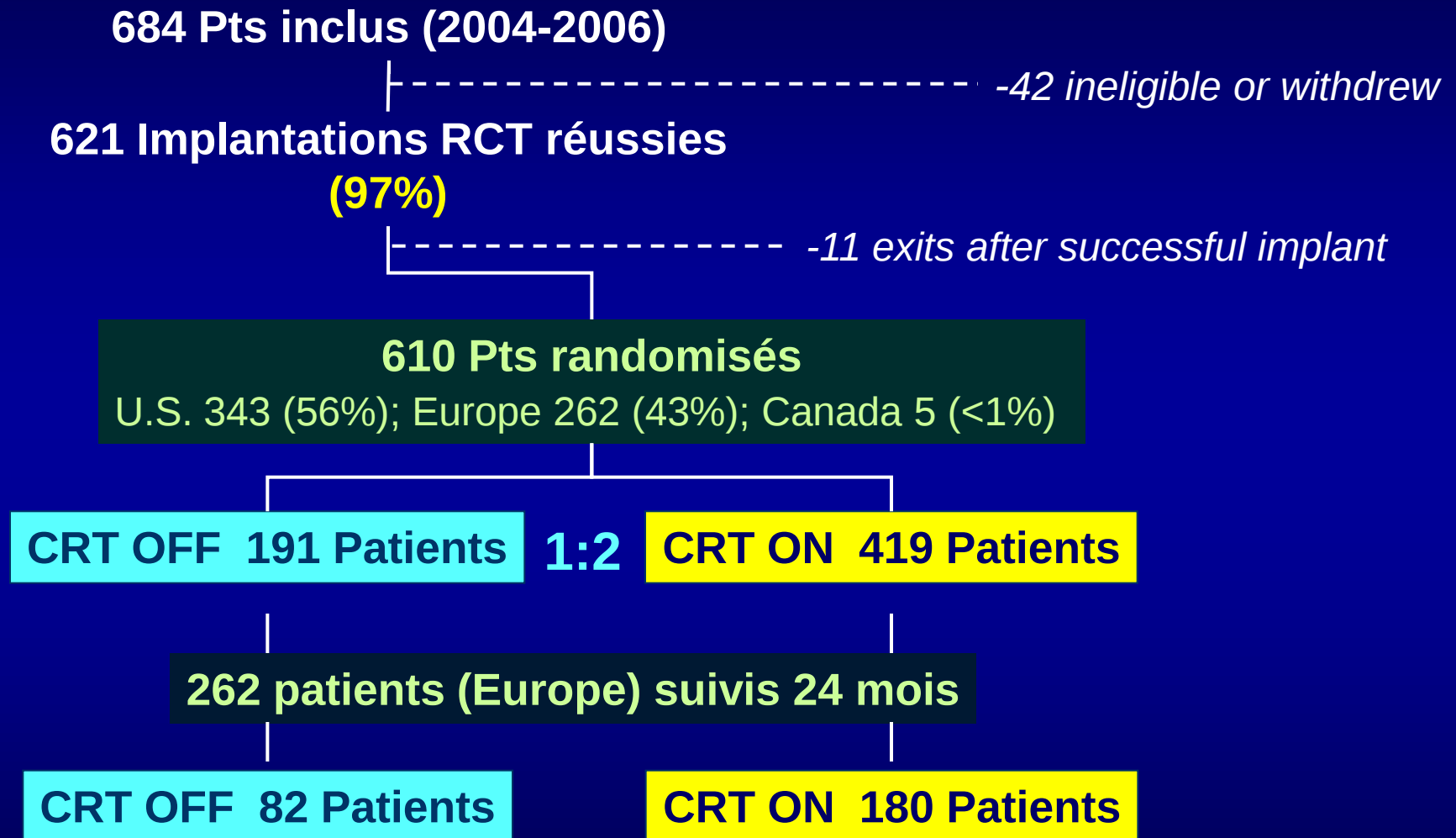
Inclusion Criteria

- NYHA Class II or I (previously symptomatic)
- QRS ≥ 120 ms
- LVEF $\leq 40\%$; LVEDD ≥ 55 mm
- Optimal medical therapy (OMT)
- Without permanent cardiac pacing
- With or without an ICD indication

End Points

- **Primary: HF Clinical Composite Response**,
comparing the proportion of patients worsened in
CRT OFF vs. CRT ON groups
 - Composite includes: all-cause mortality, HF hospitalizations, crossover due to worsening HF, NYHA class, and the patient global assessment assessed in double blind manner
- **Prospectively Powered Secondary:**
LV End Systolic Volume Index (LVESVi)
comparing CRT OFF vs. CRT ON subjects
 - LVESVi assessed by core labs (1 in Europe, 1 in U.S)

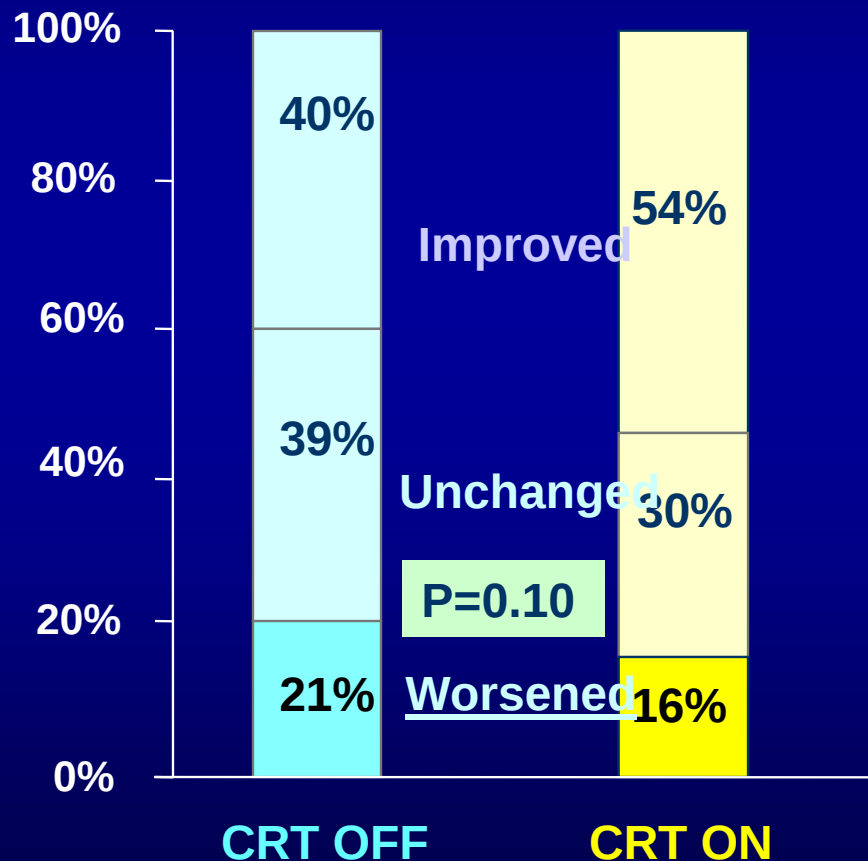
REVERSE: Recrutement et Randomisation



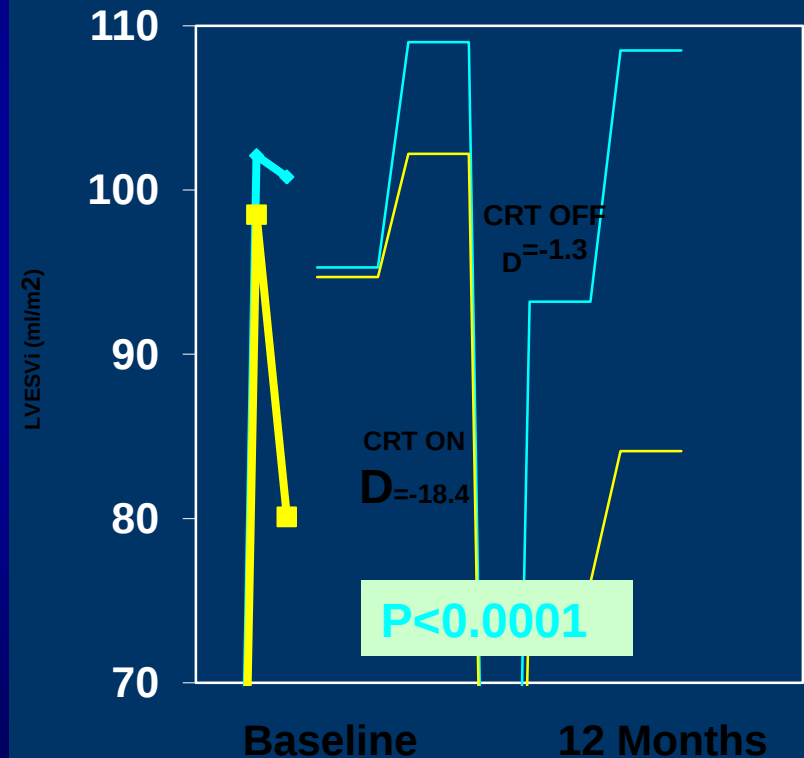
Main Study: 12-Month

Clinical Composite Response Powered Secondary Objective

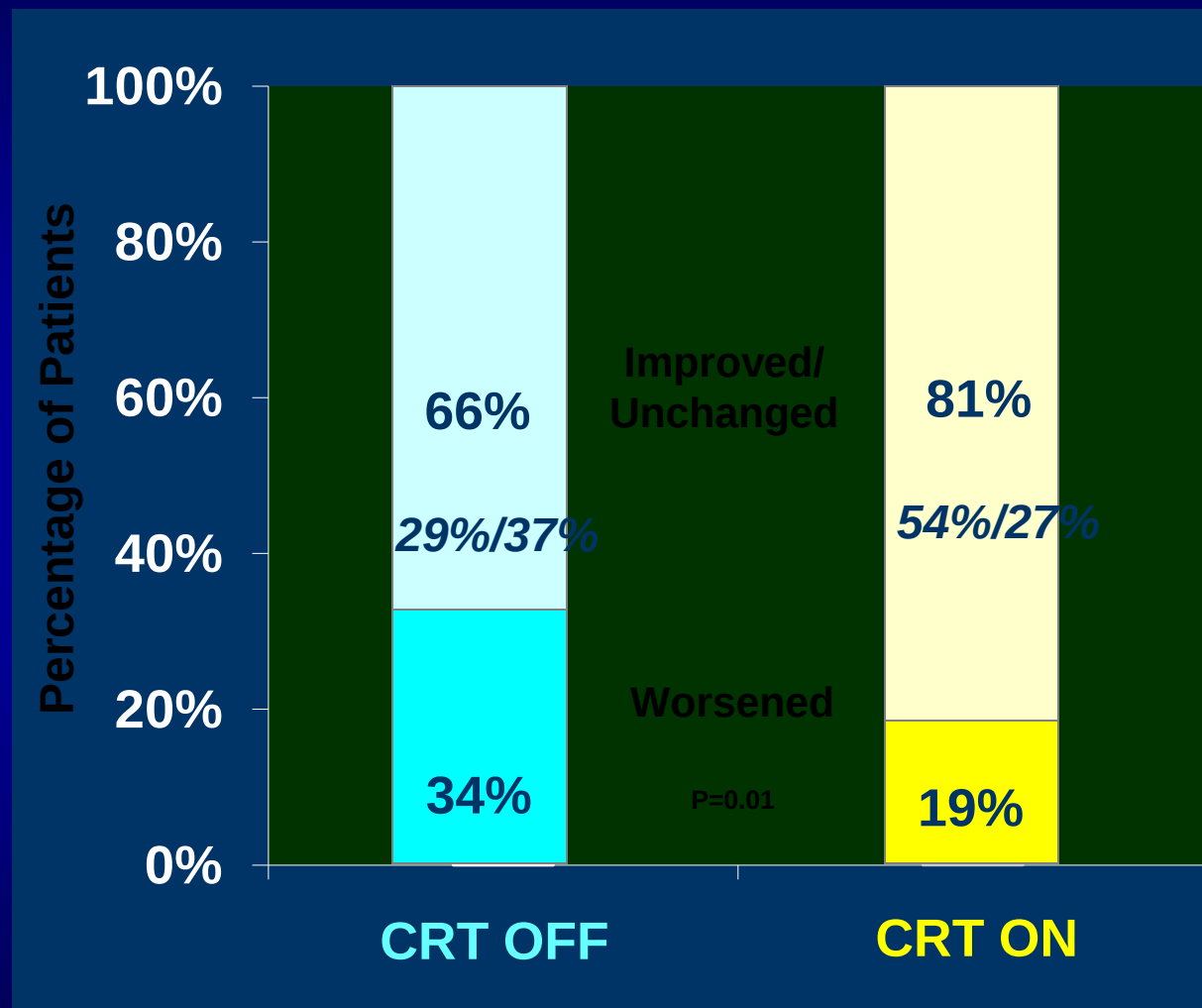
Pre-Specified Analysis
Proportion Worsened



12 Month Change in
LVESVi



Primary End Point: Clinical Composite Response

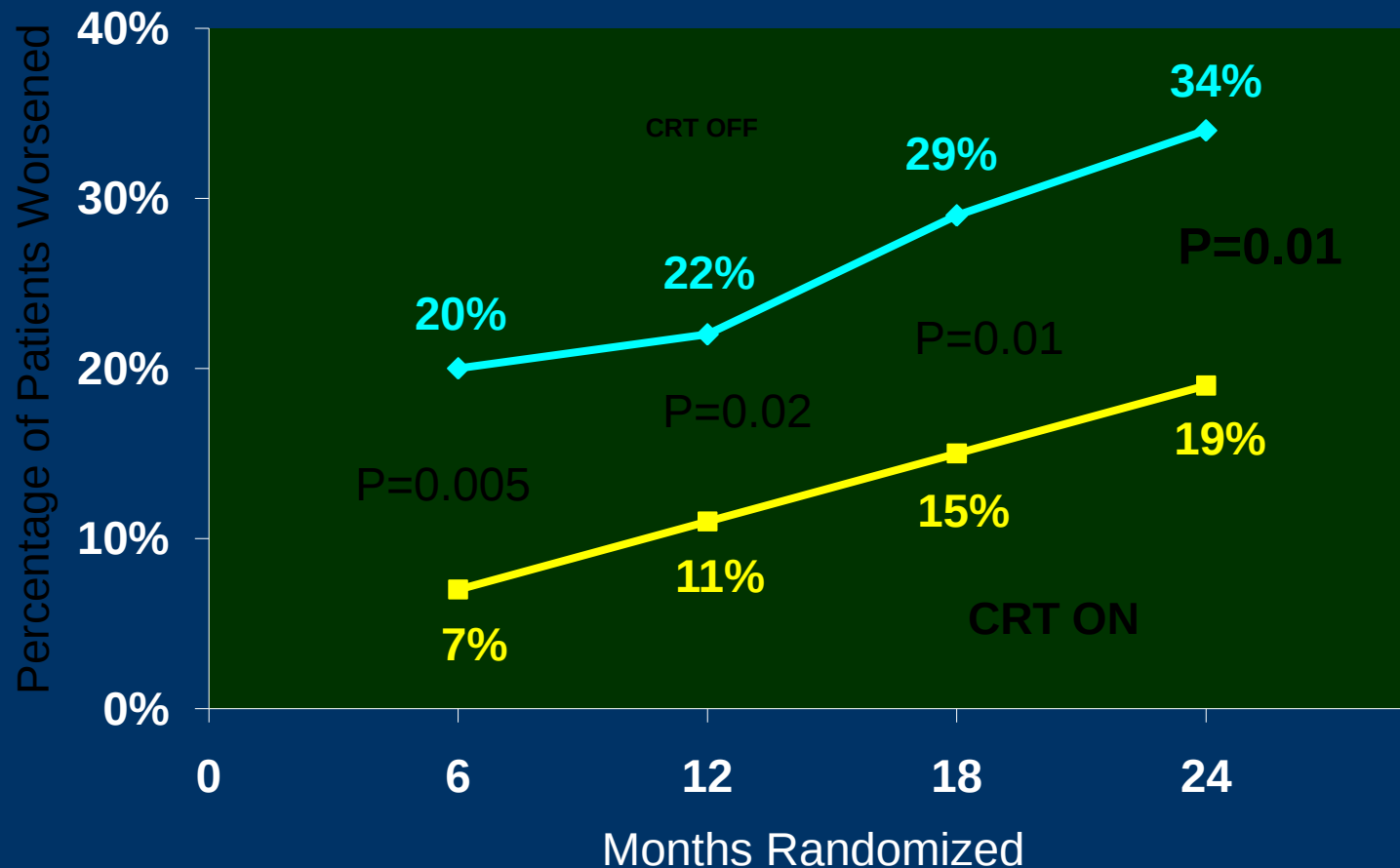


Entire distribution analysis of worsened, unchanged and improved: P=0

Primary End Point

Clinical Composite Response

% worsened over time

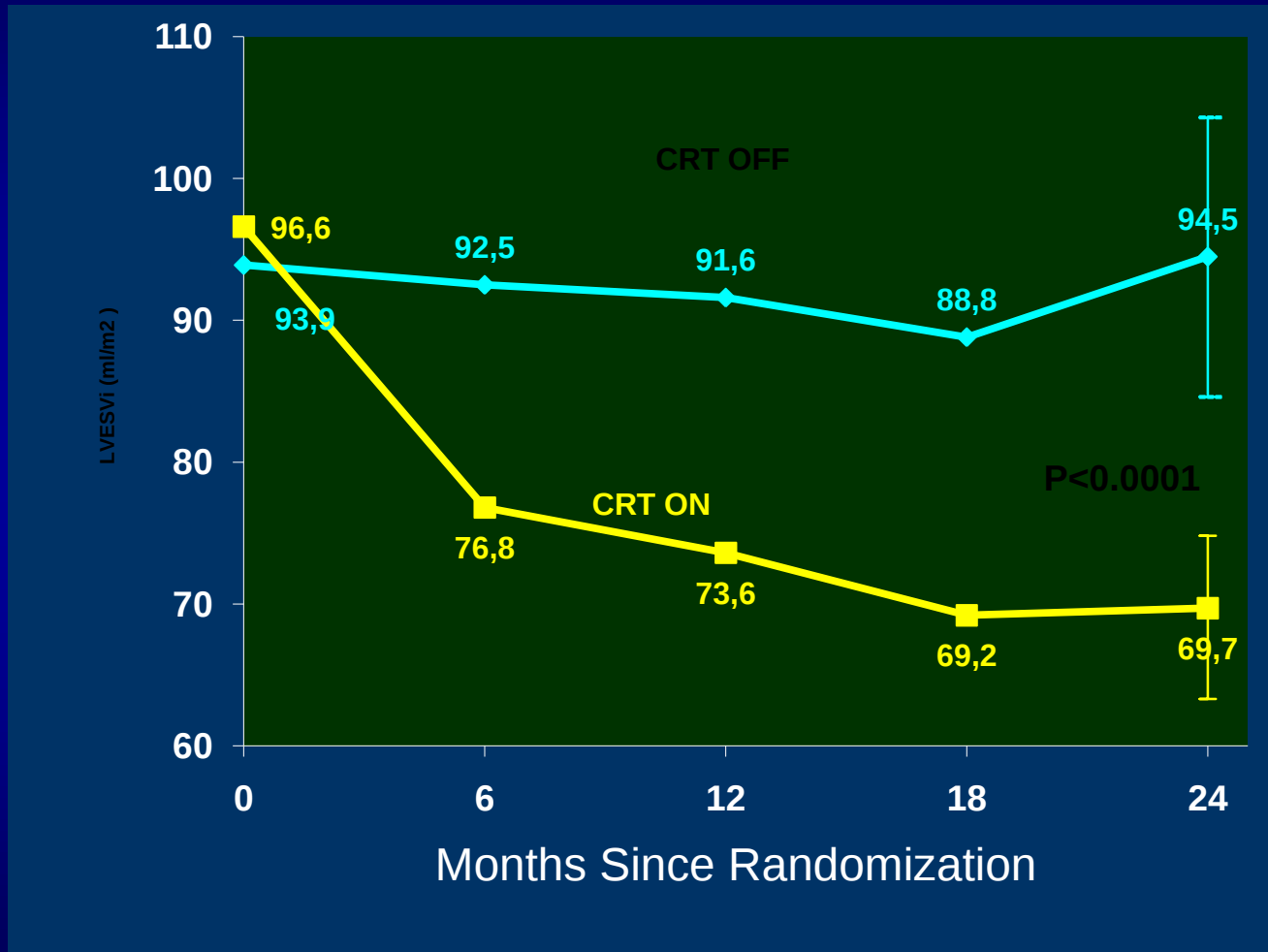


***Worsening attributed to death or HF hospitalization in 68%
of worsened patients in the CRT OFF group***

Baseline Characteristics

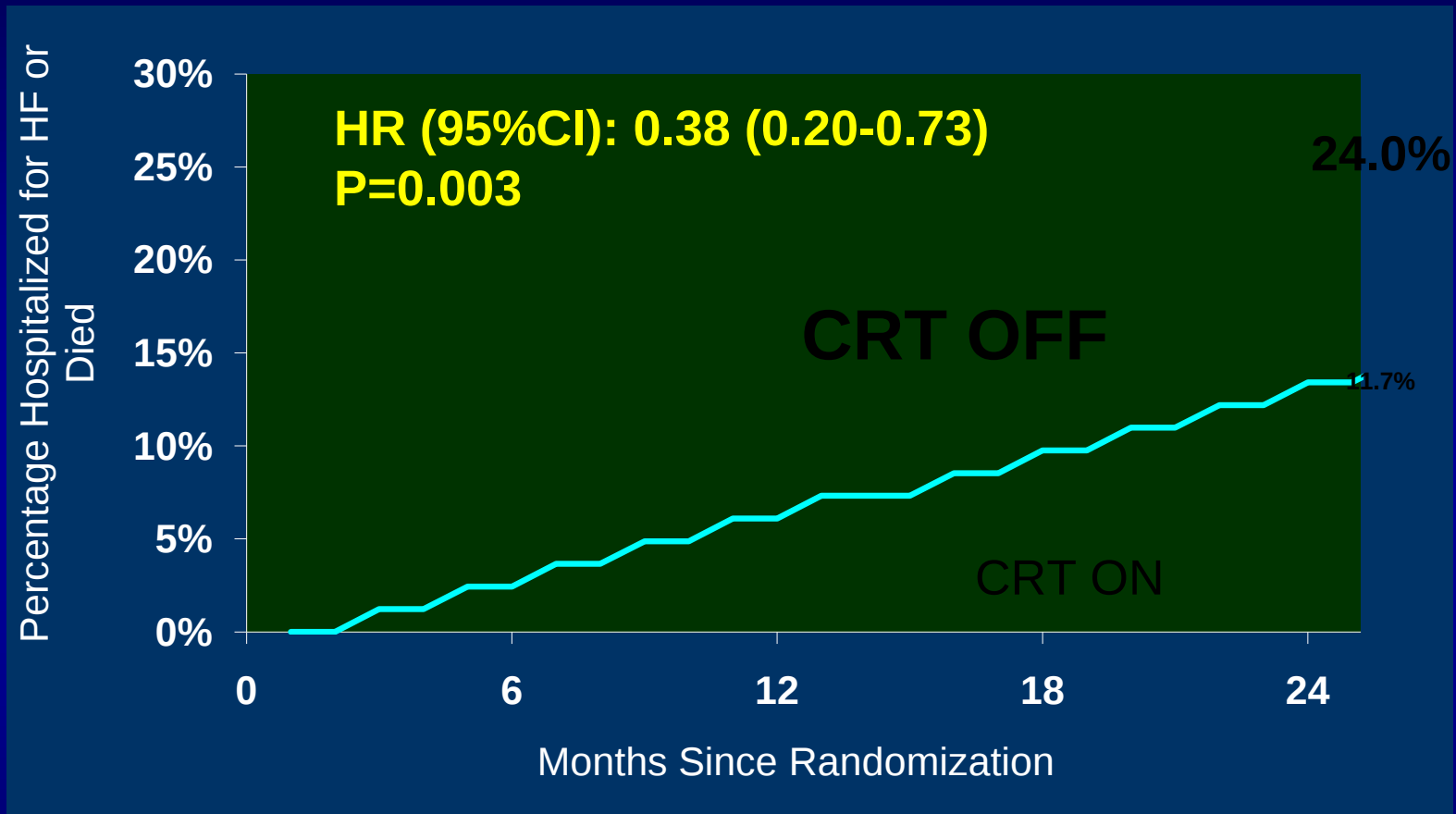
	US/Can N=348	Europe N=262	P-value
Age (mean) yrs	63.4 ± 11.3	61.3 ± 10.4	0.02
Ischemic	63%	44%	<0.0001
NYHA II	82%	83%	0.75
ICD	95%	68%	<0.0001
EF	26.3 ± 7.2	27.1 ± 6.8	0.16
LVEDD (mm)	65.5 ± 8.4	68.8 ± 9.2	<0.0001
QRS (ms)	151 ± 21	156 ± 23	0.008
Beta-blockers	96%	94%	0.13
ACE-i/ ARB	95%	>99%	0.0003
6-min. Walk (m)	363 ± 134	439 ± 103	<0.0001

Powered Secondary End Point: LVESVi



P-value compares 24-month changes.

Time to First HF Hospitalization or Death



Number at Risk

CRT OFF

82

79

76

70

39

CRT ON

180

176

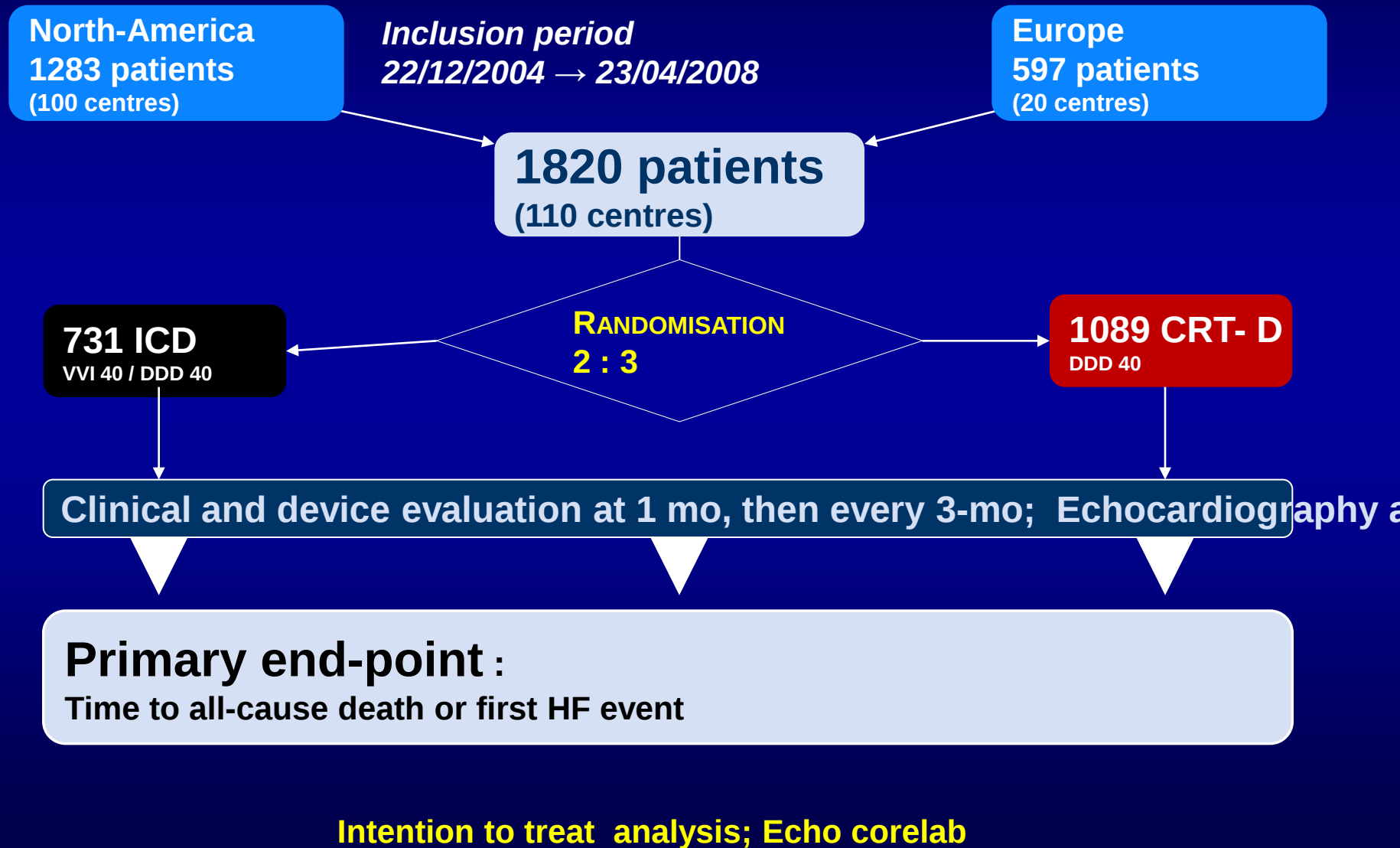
173

168

77

**Remarkable consistency between
REVERSE and MADIT CRT results**

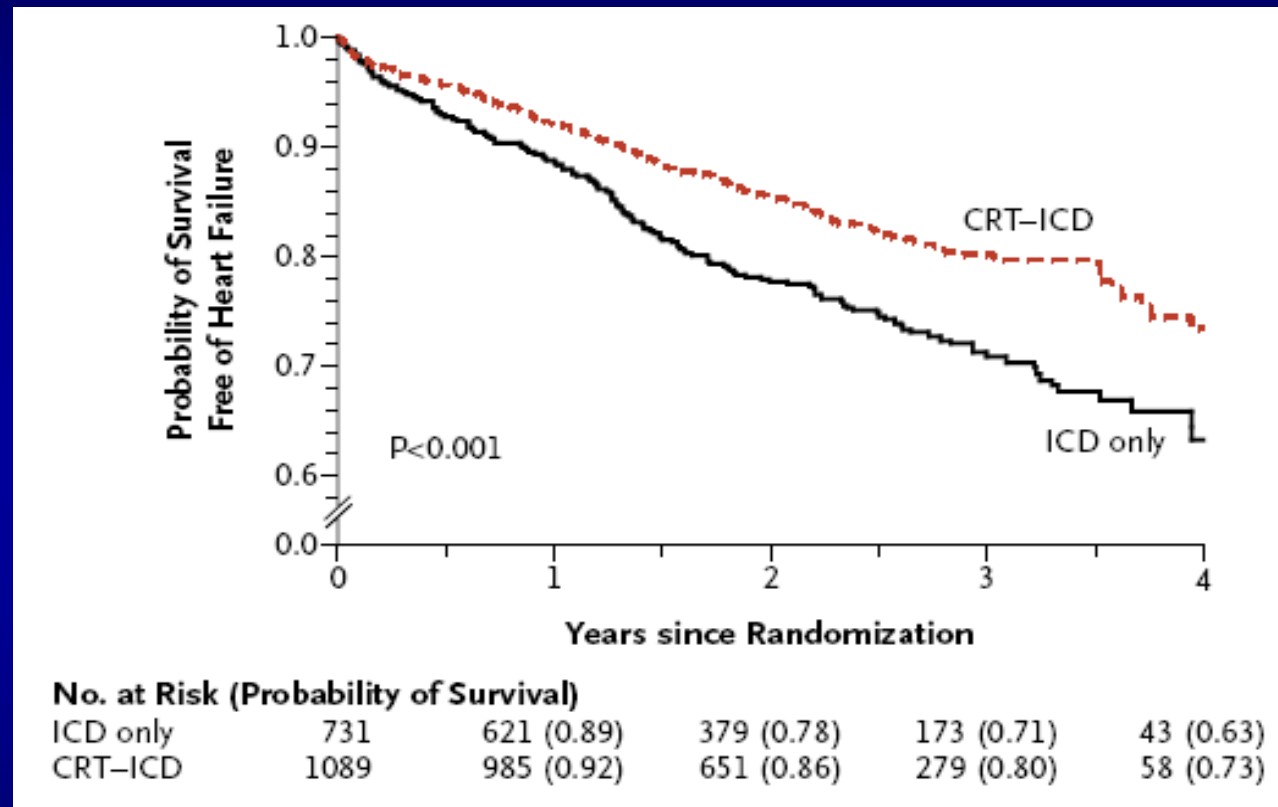
DESIGN



MADIT CRT: Primary endpoint

Time to death or first heart failure event

Mean f/u time:
26 months



All patients	731	1089		
Death or heart failure‡	185 (25.3)	187 (17.2)	0.66 (0.52–0.84)§	0.001§
Heart failure only	167 (22.8)	151 (13.9)	0.59 (0.47–0.74)	<0.001
Death at any time¶	53 (7.3)	74 (6.8)	1.00 (0.69–1.44)	0.99

MADIT CRT: Secondary endpoint

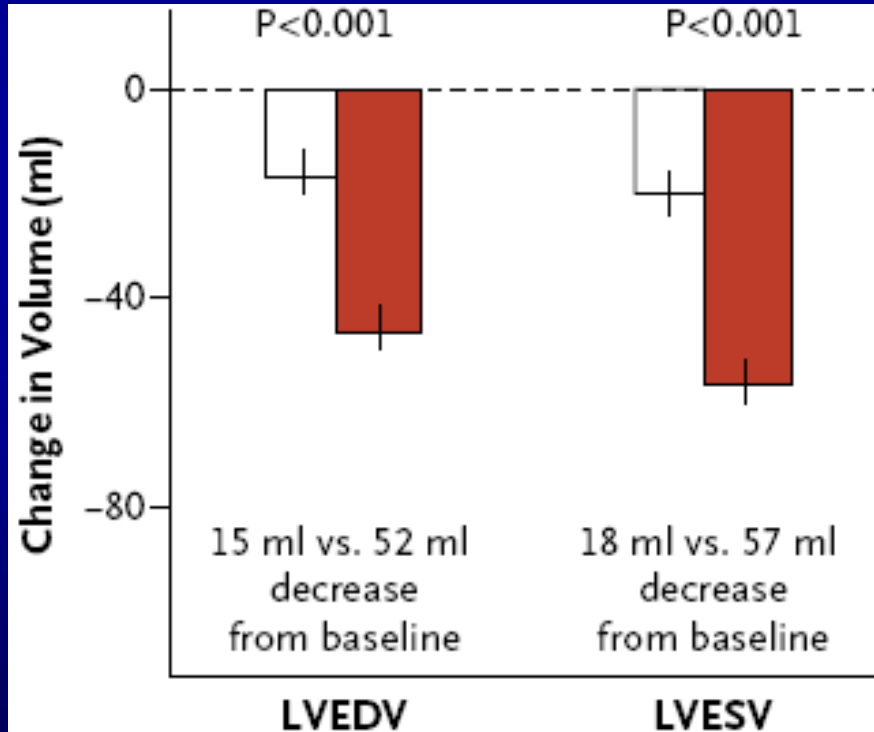
Reverse remodeling at 1-year

1820 patients

731 ICD

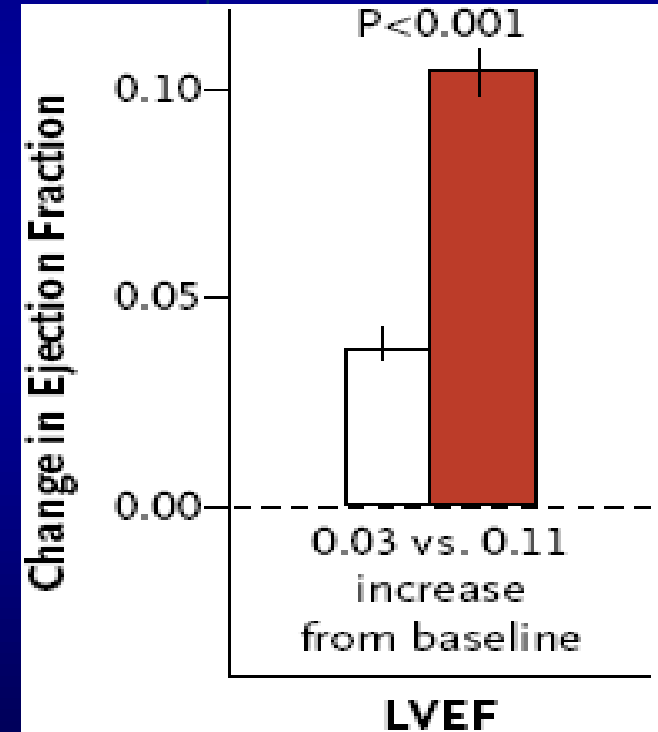
620

Paired data



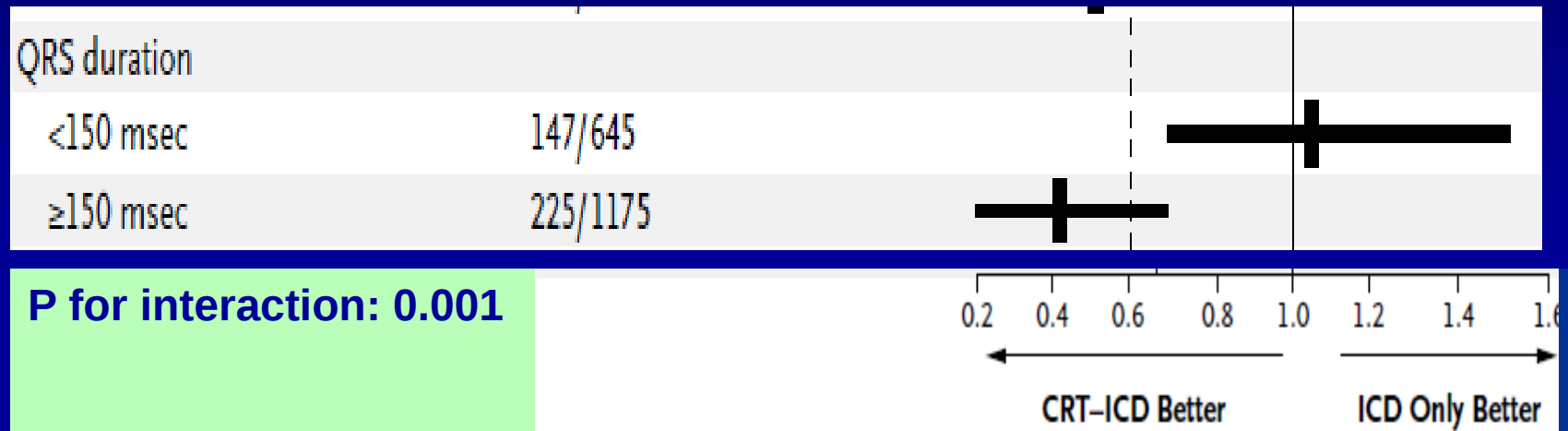
1089 CRT- D

746

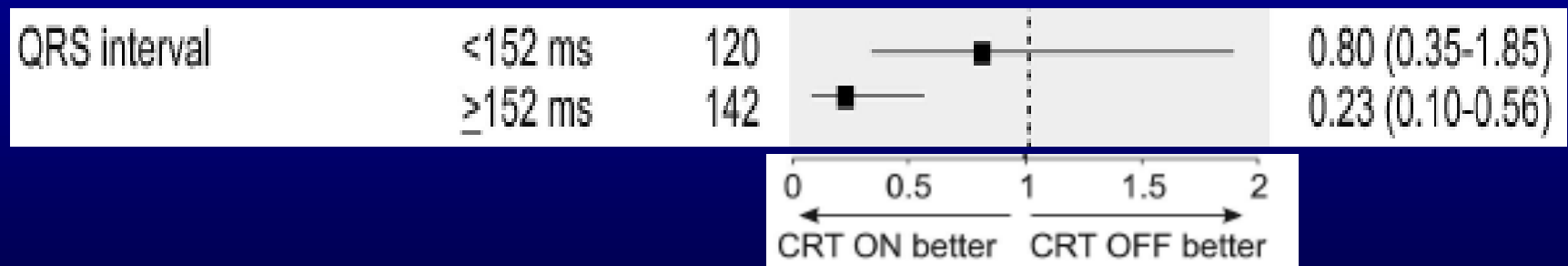


Predictive value of QRS: MADIT CRT-REVERSE

MADIT CRT



REVERSE 24-months



MADIT CRT: Secondary endpoint

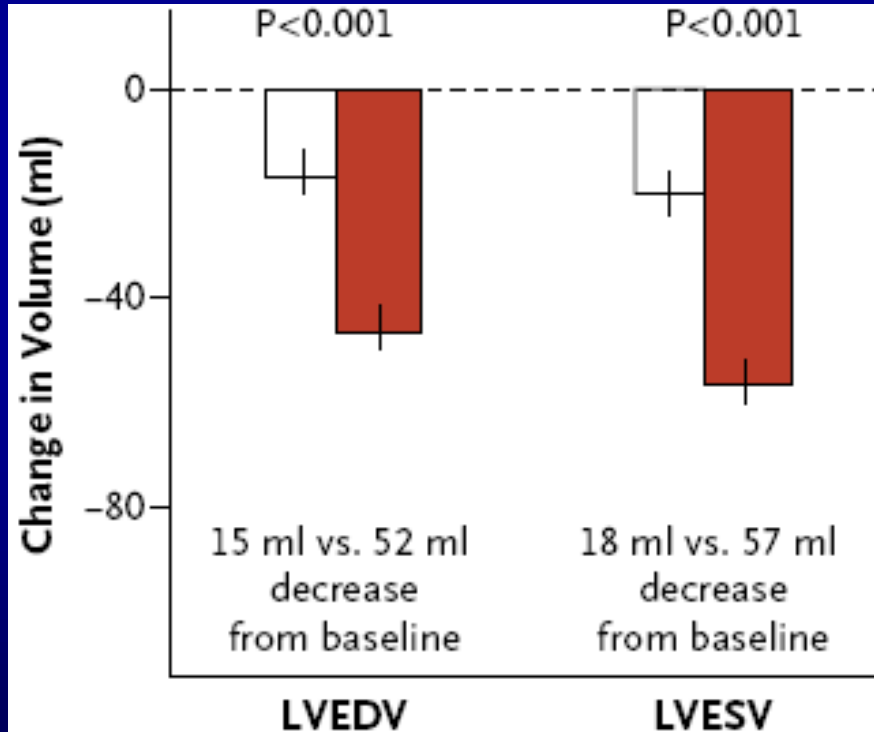
Reverse remodeling at 1-year

1820 patients

731 ICD

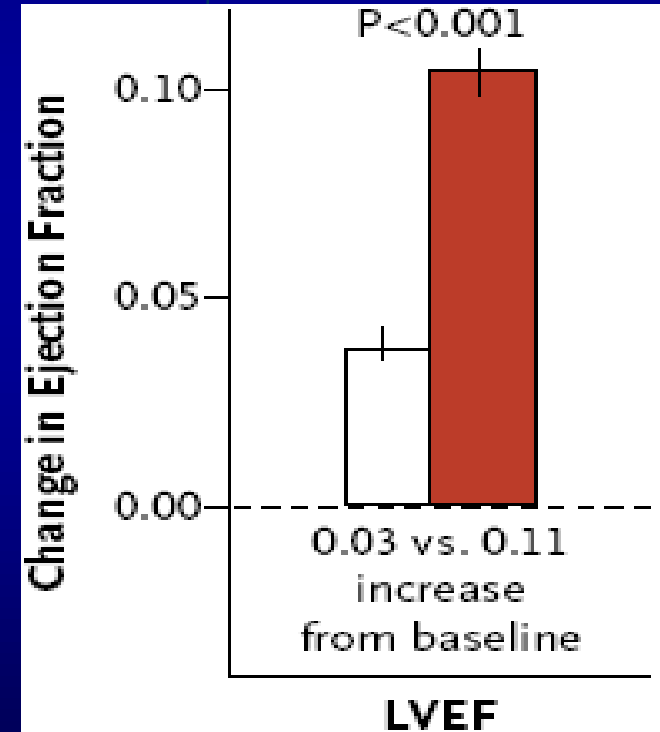
620

Paired data



1089 CRT-D

746



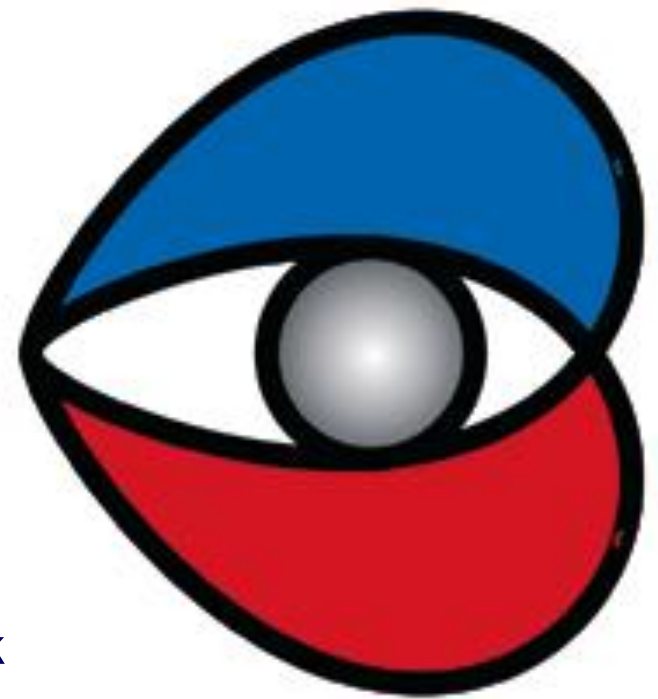
10-yrs CRT History: Evolving Goals

1) Treatment of Advanced HF Class III-IV	<i>From MUSTIC to CARE-HF</i>
---	-----------------------------------

2) Prevention of Progression to Advanced HF (Class I-II)	<i>REVERSE MADIT-CRT</i>
---	------------------------------

3) Prevention of pacing-induced dyssynchrony
and LV dysfunction

BioPace



Biventricular Pacing for Atrioventricular Block
in Left Ventricular Dysfunction
to Prevent Cardiac Desynchronization

La stimulation biventriculaire peut-elle prévenir la désynchronisation cardiaque induite par la stimulation conventionnelle VD et améliorer le pronostic à long terme chez les patients avec indication conventionnelle de PM?

1800 pts inclus; suivi min: 5 ans
Critère principal: mortalité toutes causes

Conclusions

- *La resynchronisation électrique est le seul traitement de la désynchronisation cardiaque*
- *En moins de 10 ans, la resynchronisation ventriculaire est devenue un traitement majeur et parfaitement accepté de l'insuffisance cardiaque réfractaire*
- *Mais nous n'en sommes qu'à la phase initiale du développement clinique*
- *De nouveaux progrès sont attendus dans le proche avenir, concernant des indications nouvelles et des avancées technologiques*

REVERSE: Study Schematic

