

Resynchronisation cardiaque et décès par insuffisance cardiaque évolutive

Une méta-analyse d'études contrôlées randomisées

David J. Bradley, MD, PhD

Elizabeth A. Bradley, MD

Kenneth L. Baughman, MD

Ronald D. Berger, MD, PhD

Hugh Calkins, MD

Steven N. Goodman, MD, PhD

David A. Kass, MD

Neil R. Powe, MD, MPH, MBA

Près de 5 millions de personnes vivant aux Etats Unis sont atteintes d'insuffisance cardiaque, et 550 000 nouveaux patients sont diagnostiqués chaque année.¹ En dépit des progrès considérables des traitements médicamenteux,² l'insuffisance cardiaque a occasionné 287 000 décès et près d'un million d'hospitalisations aux Etats Unis en 1999.^{1,3} Le décès par insuffisance cardiaque est généralement imputable à l'un des 2 mécanismes suivants : mort subite ou mort par insuffisance cardiaque évolutive.^{4,5} La proportion de patients mourant du fait de l'un de ces 2 mécanismes varie en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque. Les patients présentant une insuffisance cardiaque légère vont en général mourir subitement^{4,6} d'arythmies cardiaques ou d'accidents vasculaires de type infarctus du myocarde.⁷ A l'opposé, les patients qui survivent jusqu'aux stades avancés de l'insuffisance cardiaque meurent essentiellement d'insuffisance cardiaque évolutive,^{5,8-9} une perte progressive de la fonction ventriculaire qui conduit à une perfusion systémique inadéquate et au décès. Il est courant d'observer au décours d'une insuffisance cardiaque avancée, une activation électrique anormale des ventricules ou une désynchronisation électrique ventriculaire.¹⁰⁻¹¹ La désynchronisation ventriculaire se manifeste sur l'électrocardiogramme par un allongement de l'intervalle QRS, souvent dans le contexte d'un bloc de branche gauche. L'allongement de l'intervalle QRS s'ac-

Contexte L'insuffisance cardiaque évolutive est le mécanisme le plus courant de décès chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avancée. La resynchronisation cardiaque est un traitement de l'insuffisance cardiaque basé sur l'implantation d'un stimulateur cardiaque qui améliore les performances cardiaques et la qualité de vie, mais dont l'effet sur la mortalité demeure incertain.

Objectif Déterminer si la resynchronisation cardiaque réduit la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive

Sources de données MEDLINE (1966-2002), EMBASE (1980-2002), registre Cochrane des essais cliniques contrôlés (Cochrane Controlled Trials Register, deuxième trimestre 2002), base de données ClinicalTrials.gov du National Institute of Health, site Internet de la Food and Drug Administration des Etats Unis, et rapports présentés lors de conférences scientifiques (1994-2002). Les termes de recherche comprenaient stimulateur cardiaque, implantation d'un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque, double site, multisite, biventriculaire, resynchronisation, et pré-excitation ventriculaire gauche.

Critère de sélection des études Pour être retenues, les études devaient être des études randomisées, contrôlées, de la resynchronisation cardiaque dans le traitement du dysfonctionnement ventriculaire gauche chronique symptomatique. Elles devaient faire référence au décès, à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou aux arythmies ventriculaires. Parmi les 6 883 rapports identifiés au départ comme potentiellement pertinents, 11 rapports et 4 études randomisées, concernant au total 1 634 patients, ont été inclus dans la méta-analyse.

Extraction des données Les rapports d'études ont été examinés indépendamment par 2 chercheurs, selon une méthodologie standardisée, ouverte.

Synthèses des données Dans les études concernées, la durée du suivi varie de 3 à 6 mois. La réunion des données des 4 études sélectionnées a montré que la resynchronisation cardiaque réduit le nombre des décès par insuffisance cardiaque évolutive de 51 % par rapport aux sujets contrôles (odds ratio [OR], 0,49 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,25-0,93). La mortalité par insuffisance cardiaque évolutive était de 1,7 % pour les patients avec resynchronisation cardiaque et de 3,5 % pour les sujets contrôles. La resynchronisation cardiaque a également réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 29 % (OR, 0,71 ; IC à 95 % : 0,53-0,96) et montré une tendance à la réduction de la mortalité, toutes causes confondues (OR, 0,77 ; IC à 95 % : 0,51-1,18). La resynchronisation cardiaque n'a pas été associée à un effet statistiquement significatif sur la mortalité due à d'autres causes que l'insuffisance cardiaque (OR, 1,15 ; IC à 95 % : 0,65-2,02). La resynchronisation cardiaque n'a pas eu d'impact net sur la tachycardie ventriculaire ou sur la fibrillation ventriculaire des patients porteurs d'un défibrillateur cardiaque implantable (OR, 0,92 ; IC à 95 % : 0,67-1,27).

Conclusions La resynchronisation cardiaque réduit la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive chez les patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique. Cette découverte laisse présumer que la resynchronisation cardiaque peut avoir un impact considérable sur le mécanisme le plus courant de décès chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avancée. La resynchronisation cardiaque diminue également le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et montre une tendance à réduire la mortalité, toutes causes confondues.

JAMA 2003 ; 289 :730-740

www.jama.com

La liste des auteurs et leur affiliation sont détaillés en fin de texte.

Auteur chargé de la correspondance et des tirés à

part : David J. Bradley, MD, PhD, Division Hopkins Hospital, Carnegie 568, Baltimore, MD 21287 (e-mail: DBradley@jhmi.edu).

compagne souvent d'une diminution de la fonction cardiaque^{12,13} et d'une augmentation de la mortalité.¹⁰ Ces dernières années, les stimulateurs cardiaques ont été modifiés afin de permettre une correction de la désynchronisation ventriculaire, traitement auquel il est fait référence sous le nom de resynchronisation.¹⁴⁻¹⁶ A l'inverse des stimulations ventriculaires droites traditionnelles, la resynchronisation cardiaque utilise une sonde de dérivation ventriculaire gauche, habituellement placée dans une veine coronaire.¹⁵ Une sonde de dérivation ventriculaire gauche assure la stimulation du ventricule gauche au moment ou à proximité de la dépolarisation du ventricule droit. Cette activation synchronisée des ventricules améliore la fonction cardiaque¹⁷⁻²⁷ et réduit la consommation d'oxygène du myocarde.²⁸ La resynchronisation cardiaque améliore aussi la capacité à l'effort, la classe fonctionnelle et la qualité de vie.^{17,21,23,27,29-35} Toutefois, l'effet de la resynchronisation cardiaque sur la mortalité est incertain.^{17,31,36}

Nous nous sommes basés sur l'hypothèse selon laquelle la resynchronisation cardiaque et l'amélioration de la fonction cardiaque qui lui est associée pourraient entraîner une diminution de la mortalité imputable à l'insuffisance cardiaque évolutive. Les études randomisées, publiées, traitant de la resynchronisation cardiaque n'ont pas été concluantes à cet égard.^{17,31-36} Nous avons réalisé une méta-analyse pour déterminer si la resynchronisation cardiaque fait diminuer la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive.

MÉTHODES

Recherches

Nous avons exploré la base de données MEDLINE (1966-2002), EMBASE (1980-2002, 24e semaine), le Cochrane Controlled Trials Register (deuxième trimestre 2002), la base de données d'essais cliniques ClinicalTrials.gov du National Institute of Health, et le site Internet de la Food and Drug Administration des États Unis (<http://www.fda.gov>) afin de trouver des rapports d'études randomisées comparant la resynchronisation cardiaque à des sujets contrôlés chez des patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique. La terminologie relative à la resynchronisation cardiaque n'ayant pas été standardisée, nos recherches ont été effectuées par le biais de termes multiples, parmi lesquels : *stimulateur cardiaque, implantation d'un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque, double site, multisite, biventriculaire, resynchronisation, et pré-excitation ventriculaire gauche.*

Nous avons effectué des recherches supplémentaires en utilisant 65 noms d'auteurs et 24 acronymes d'études cités fréquemment dans des études circonstanciées traitant de la resynchronisation cardiaque ; nous avons également utilisé des versions modifiées de la "Cochrane Optimal Search Strategy" pour les essais rando-

misés.³⁷ Pour identifier les études présentées lors des seuls congrès scientifiques, nous avons effectué des recherches manuelles et électroniques dans les sessions scientifiques annuelles de l'American College of Cardiology (1994-2002), de l'American Heart Foundation (1994-2001), de l'European Society of Cardiology (1994-2001), et de la North American Society of Pacing and Electrophysiology (1994-2002). Les bibliographies de 43 articles d'études circonstanciées récentes ont également été dépouillées manuellement. Toutes ces recherches se sont limitées aux années 1994 à 2002 car les études modernes traitant de la resynchronisation cardiaque n'ont débuté qu'en 1994.¹⁴ Nos recherches ont été menées durant les mois de mai et juin 2002.

Critères d'inclusion et extraction de données

Les rapports d'études randomisées de resynchronisation cardiaque dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez l'homme étaient susceptibles d'être incluses dans la méta-analyse. La définition des essais contrôlés randomisés a été établie en accord avec la National Library of Medicine.³⁸ Nous avons pris en considération les études qui faisaient référence au décès, à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou à l'arythmie ventriculaire. Pour les études croisées, seules les données de la première période randomisée d'inversion ont été considérées. Nous avons exclu les études pour lesquelles un rapport faisant état de données plus complètes et/ou plus récentes était disponible ainsi que celles issues de rapports ne concernant que la conception de l'étude sans référence au décès, à l'hospitalisation ou à l'arythmie ventriculaire. Pour concentrer notre analyse sur les effets chroniques de la resynchronisation cardiaque, nous avons exclu les études dont le suivi pendant la partie randomisée de l'étude était inférieur à 3 mois. Nous avons également exclu les rapports d'études croisées dont la première période d'inversion était inférieure à 3 mois ou ceux qui ne comportaient pas de données distinctes concernant la première période d'inversion. Pour évaluer les effets de la resynchronisation cardiaque sur les arythmies ventriculaires, nous avons uniquement pris en considération les données provenant d'études ayant utilisé un défibrillateur cardiaque implantable (DCI). Le but était de minimiser les différences d'évaluation de ce critère. Nous n'avons pas exclu les rapports se présentant sous d'autres formats que celui des articles de journaux ni les rapports formulés dans une autre langue que l'anglais. Nous avons obtenu l'autorisation des commanditaires et des principaux chercheurs de certaines études qui n'avaient pas encore été publiées, d'inclure dans notre méta-analyse les données issues de ces études auxquels le grand public pouvait accéder.

Deux examinateurs indépendants (D.J.B. et E.A.B.) ont procédé à l'évaluation des critères

d'inclusion et à l'extraction des données, selon une méthodologie standardisée non aveugle. Les données extraites répondaient aux critères d'inclusion retenus, comprenaient les interventions et les résultats et présentaient les caractéristiques initiales ainsi que la qualité méthodologique indiquée (validité interne) Parmi les résultats présentant un intérêt figuraient le nombre de patients décédés du fait d'une insuffisance cardiaque évolutive, les décès toutes causes confondues, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la transplantation cardiaque et l'arythmie ventriculaire. La qualité méthodologique de l'étude a été évaluée par l'étude de l'emploi d'une analyse en intention de traiter, par la vérification de la répartition des patients, par le contrôle de la non-divulgence de ces affectations ainsi que par un travail en aveugle.³⁹ Les désaccords entre les examinateurs ont été résolus par consensus.

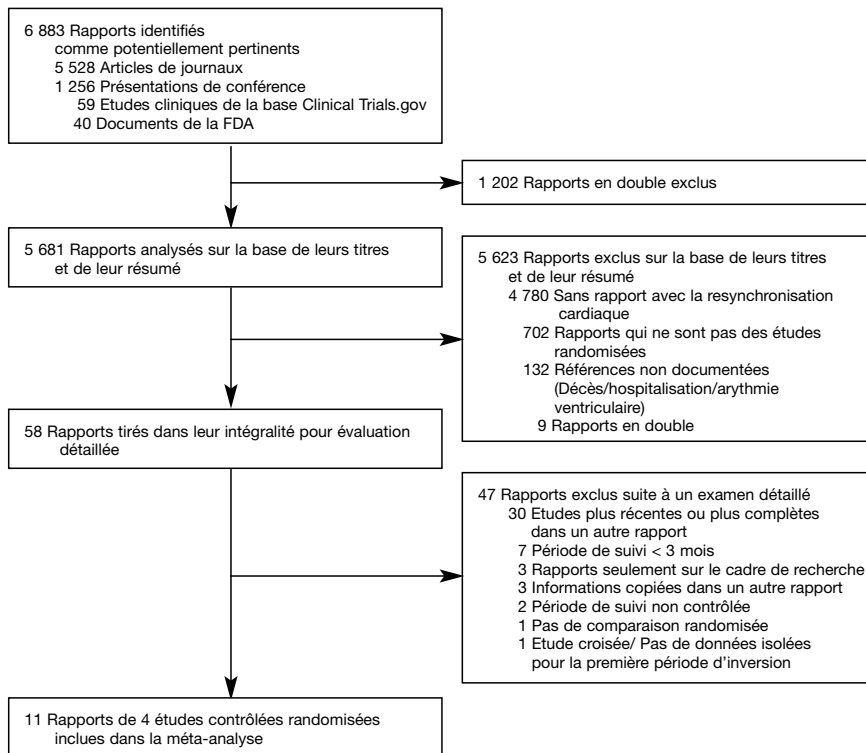
Analyse des données

L'odds ratio (rapport de cotes) a été choisi comme principal outil de mesure de l'effet. En raison du taux relativement bas d'événements, l'odds ratio donne une approximation très proche du risque. Les odds ratios de chacune des études incluses ont été rassemblés en utilisant des modèles à effets aléatoires qui utilisent une pondération basée sur la variance inverse calculée selon DerSimonian et Laird.⁴¹ Lorsqu'une même étude avait donné lieu à différents rapports, nous avons utilisé les données les plus complètes et/ou les plus récentes. Pour déceler une éventuelle hétérogénéité quantitative, nous avons utilisé des tests χ^2 . Les analyses quantitatives ont été réalisées en intention de traiter et se sont limitées aux données provenant des périodes randomisées de suivi. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer l'importance des divers modèles statistiques, de la gravité de l'insuffisance cardiaque initiale, des études prises isolément, et des données manquantes. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata 7.0.⁴²

RÉSULTATS

Résultat des recherches

Les modalités de sélection des rapports sont résumées à la Figure 1. Au départ, nous avons identifié 6 883 rapports potentiellement pertinents. Après en avoir exclu 1 202 faisant double emploi, 5 681 rapports ont été examinés sur la base de leurs titres et des résumés disponibles. Parmi ceux-ci, 5 623 ont été exclus pour les raisons énumérées à la Figure 1. Durant la phase initiale d'examen, l'accord entre les examinateurs a été de 97,6 %. Les versions intégrales des 58 rapports restants ont été récupérées pour être examinées en détail. Quarante-sept de ces 58 rapports ont été exclus (Figure 1). Parmi ces 47 rapports exclus figuraient 3 présentations destinées à

Figure 1. Evaluation des rapports en vue de leur inclusion dans la méta-analyse.

FDA désigne la Food and Drug Administration des Etats-Unis.

des conférences⁴³⁻⁴⁵ qui traitaient d'une étude portant sur 64 patients randomisés (MUSTIC-AF) ; ces 3 présentations ont été exclues parce que les données présentées provenaient, en partie, de périodes de suivi non contrôlées^{43,44} ou parce que les hospitalisations (1 dans le groupe traitement et 2 dans le groupe de contrôle) n'étaient pas présentées séparément pour les 3 premiers mois de la période d'inversion.⁴⁵ De même, parmi les 47 rapports exclus figuraient 7 rapports relatifs à 2 études portant sur un total de 66 patients randomisés^{20,23, 46-50}. Ces 7 rapports ont été exclus de notre étude parce que la durée du suivi pendant les premières phases randomisées de permutation était d'un mois. Les 11 rapports restants^{17,31,51-59} de 4 études contrôlées randomisées ont été inclus dans la méta-analyse.

Résultats qualitatifs

Les 4 études incluses dans la méta-analyse étaient l'étude CONTAK CD, In-Sync ICD, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE), et l'étude Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) (Tableau 1).^{17,31,51-59} Dans l'étude CONTAK CD, 490 patients randomisés ont été sélectionnés parmi les 581 patients retenus dont 248 ont fait l'objet d'un suivi planifié de 3 mois et 333 d'un suivi planifié de 6 mois.⁵¹ Notre ana-

lyse de mortalité de l'étude MIRACLE se base sur 532 patients randomisés.^{57,58} Parmi ces 532 patients, 71 ont été suivis pendant 3 mois et 461 pendant 6 mois⁵⁷ ; les résultats relatifs aux patients suivis pendant 6 mois ont été publiés.¹⁷

Les caractéristiques initiales des patients (Tableau 1) étaient similaires dans les 4 études, avec une moyenne d'âge comprise entre 63 et 66 ans et une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne variant entre 21 % et 23 %.^{31,51,55-58} Dans chacune de ces études, la majorité des patients était des hommes présentant au départ une insuffisance cardiaque modérée à grave (classe fonctionnelle III et IV de la New York Heart Association [NYHA]).^{31,51,55,58} Dans MUSTIC, 37 % des patients souffraient d'une insuffisance cardiaque résultant d'une cardiomyopathie ischémique.³¹ A l'inverse, la majorité des patients de chacune des 3 autres études présentaient des cardiomyopathies ischémiques.^{51,55,58} La durée initiale de l'intervalle QRS, qui mesure la désynchronisation électrique ventriculaire, était prolongée de la même manière dans chacune des 4 études, avec des valeurs moyennes variant de 158 à 176 millisecondes.^{17,31,51,55} La désynchronisation était associée à un bloc de branche gauche chez la majorité des patients de chaque étude.^{31,51,55,59}

L'utilisation initiale d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine était également élevée dans les 4 études puisqu'elle oscillait entre 87 % et 96 % (Tableau 1).^{31,51,55-58} A l'inverse, l'utilisation initiale de β -bloquants variait considérablement entre les 4 études pour se situer entre 28 % dans l'étude MUSTIC³¹ et 60 % dans l'étude InSync ICD.⁵⁵ Les patients présentant une indication conventionnelle de DCI⁶⁰ étaient inclus dans CONTAK CD et In-Sync ICD, mais étaient exclus de MIRACLE et MUSTIC.^{31,51,55,58} Les β -bloquants comme les DCI peuvent améliorer la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque.^{5,61-64} On ignore s'il existe des interactions de traitement entre la resynchronisation cardiaque et les β -bloquants ou les DCI.

Les patients présentant des indications conventionnelles d'implantation d'un stimulateur cardiaque,⁶⁰ comme un dysfonctionnement du nœud sinusal ou un bloc auriculo-ventriculaire, ont été exclus des 4 études (Tableau 1).^{31,51,55,56} De plus, les patients présentant une arythmie auriculaire, comme la fibrillation auriculaire, ont été exclus de 3 études les plus importantes.^{31,55,56} Les indications conventionnelles d'un stimulateur cardiaque et les arythmies auriculaires sont courantes chez les insuffisants cardiaques.

Dans chacune des 4 études, les patients se sont vus implanter un DCI^{51,55} ou un stimulateur cardiaque^{31,58} capable d'opérer une resynchronisation cardiaque (Tableau 1). Les patients étaient alors randomisés en groupe avec resynchronisation cardiaque et en groupe sans resynchronisation cardiaque.^{31,51,55,58} Dans CONTAK CD, 54 des 490 patients randomisés se sont vus poser une sonde de dérivation épicaudique ventriculaire gauche par thoracotomie.^{36,51} Les autres patients de CONTAK CD, et tous les patients de In-Sync ICD, MIRACLE et MUSTIC ont reçu une sonde de dérivation ventriculaire gauche transveineuse.^{31,51,55,57} Le suivi pendant la phase randomisée de chaque étude a varié de 3 à 6 mois.^{31,51,55,57}

Les évaluations de la qualité méthodologique indiquée (validité interne) étaient comparables pour les 4 études (Tableau 1). Les méthodes de répartition des patients n'étaient pas documentées dans les études, et la pertinence de la non-divulgaration de ces affectations était soit peu claire, soit non documentée.^{17,31,51,59} Une analyse en simple aveugle a été utilisée dans MUSTIC,³¹ et une analyse en double aveugle dans les 3 autres études.^{51,53,58} Le financement de chacune des 4 études était assuré, du moins en partie, par les entreprises dont les équipements faisaient l'objet de l'étude.^{17,31,52,55}

Trois études ont documenté le nombre de patients qui, au cours de la période de suivi randomisée, ont été transférés d'un groupe de traitement à un autre sans que cela ait été planifié (Tableau 2).^{17,31,54} Dans ces études, le taux

RESYNCHRONISATION CARDIAQUE ET DÉCÈS PAR INSUFFISANCE CARDIAQUE ÉVOLUTIVE

de transfert non planifié oscillait entre 0 et 6,9 % pour les patients randomisés au départ avec resynchronisation cardiaque et 3,4 et 8,5 % pour les patients randomisés au départ sans resynchronisation cardiaque. En supposant que les patients qui ont fait l'objet d'un transfert non planifié d'un groupe de traitement à un autre ont influencé le taux de survenue d'événements dans leur nouveau groupe de traitement, on peut s'attendre à ce que les transferts non planifiés contribuent à réduire les avantages ou les inconvénients calculés de la resynchronisation cardiaque dans l'analyse en intention de traiter de cette méta-analyse. Le pourcentage de patients qui ont quitté l'étude prématurément pendant le suivi randomisé pour des raisons autres que le décès ou la transplantation cardiaque a varié de 0,4 à 2,7 % pour les patients randomisés avec resynchronisation cardiaque et de 0,8 à 2,7 % pour les patients randomisés sans resynchronisation cardiaque (Tableau 2).^{17,31,31,53}

Le nombre total d'hospitalisations était documenté dans 2 des 4 études pour les patients faisant l'objet d'une période de suivi planifiée de 6 mois.⁵³ Dans l'étude In-Sync ICD, 573 journées d'hospitalisation toutes causes confondues ont été dénombrées pour les 186 patients faisant l'objet d'une resynchronisation cardiaque contre 703 journées d'hospitalisation toutes causes confondues pour les 176 patients du groupe de contrôle. Dans l'étude MIRACLE, 275 journées d'hospitalisation toutes causes confondues ont été dénombrées pour les patients faisant l'objet d'une resynchronisation cardiaque contre 664 journées d'hospitalisation toutes causes confondues pour les patients du groupe de contrôle.

Quoique les 4 études diffèrent quelque peu quant aux patients et aux interventions, elles traitent toutes de la même affection et abordent les mêmes questions d'une manière sensiblement identique. Parmi ces 4 études l'hétérogénéité qualitative est faible. C'est pourquoi les

résultats de ces 4 études ont été regroupés, et une méta-analyse réalisée.

Résultats quantitatifs

Dans chacune des 3 études les plus importantes,^{51,55,57} une tendance statistiquement non significative à la réduction des décès par insuffisance cardiaque évolutive a été observée chez les patients traités par resynchronisation cardiaque à l'inverse des patients du groupe de contrôle. (Figure 2A). Une fois les données des 4 études randomisées (1 634 patients au total) regroupées à l'aide un modèle à effets aléatoires, la resynchronisation cardiaque a dès lors été associée à une réduction statistiquement significative de 51 % des décès par insuffisance cardiaque évolutive, par rapport au groupe de contrôle (OR, 0,49 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,25-0,93 ; Figure 2A). Les taux absolus conjugués de décès imputables à une insuffisance cardiaque évolutive, pendant les 3 à 6 mois de suivi, se sont élevés à 1,7 % chez les

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse*.

Caractéristiques	Etude			
	CONTAK CD ^{51,52†}	InSync ICD 53-55	MIRACLE ^{17,56-59}	MUSTIC ^{31‡}
Nombre de patients randomisés	490	554	532	58
Caractéristiques initiales des patients				
Age, moyenne, années	66	66	64	63
Homme	421 (84)	448 (81)	370 (70)	50 (75)
FEVG, moyenne, %	21	21	22	23
Catégories de classe fonctionnelle NYHA	II-IV	II-IV	III-IV	III
Cardiomyopathies ischémiques	345 (69)	358 (65)	282 (53)	25 (37)
Durée de l'intervalle QRS, moyenne, ms§	158	165	166§	176
BBG	271 (54)	382 (69)	426 (80)	58 (87)
Inhibiteurs ACE ou ARB	436 (87)	507 (92)	485 (91)	64 (96)
Utilisation de β-bloquants	236 (47)	335 (60)	296 (56)	19 (28)
Patients avec indication classique de DCI	Inclus	Inclus	Exclus	Exclus
Patients avec indication classique de stimulateur cardiaque	Exclus	Exclus	Exclus	Exclus
Patients avec contre-indication de stimulateur cardiaque	NI	Exclus	Exclus	NI
Patients présentant une arythmie auriculaire	Exclus	Exclus	Exclus	NI
Intervention				
Avec resynchronisation cardiaque par rapport à sans resynchronisation cardiaque	Oui	Oui	Oui	Oui
Équipement	DCI	DCI	Stimulateur cardiaque	Stimulateur cardiaque
Fabricant de l'équipement	Guidant	Medtronic	Medtronic	ELA Medical, Medtronic
Suivi, randomisé, mois	3-6	6	3-6	3 (première période d'inversion)
Documentation de la validité interne				
Affectation	NI	NI	NI	NI
Absence d'affectation	NI	NI	Peu clair	NI
Technique en aveugle	Double	Double	Double	Simple
Analyse	Oui	Oui	Oui	Oui
Comité d'examen des événements	Indépendant	Aveugle	Aveugle	NI
Source de financement	Industrie	Industrie	Industrie	Industrie et gouvernement

Abbreviations : ACE, enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARB, bloquant des récepteurs de l'angiotensine ; DCI, défibrillateur cardiaque implantable ; BBG, bloc de branche gauche ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; MIRACLE, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ; MUSTIC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies ; NYHA, New York Heart Association ; NI, non indiqué

* Données présentées sous forme de nombre (pourcentage) sauf mention contraire.

† Caractéristiques initiales concernant 501 patients inclus initialement dans l'étude.⁵¹

‡ Caractéristiques initiales concernant 67 patients inclus initialement dans l'étude.³¹

§ Durée de l'intervalle QRS obtenue à partir de 453 patients.¹⁷

RESYNCHRONISATION CARDIAQUE ET DÉCÈS PAR INSUFFISANCE CARDIAQUE ÉVOLUTIVE

patients traités par resynchronisation cardiaque et à 3,5 % chez les patients du groupe de contrôle. Pour révéler d'éventuels écarts entre les odds ratios relatifs à la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive dans les 4 études, nous avons réalisé un test χ^2 afin de déceler une éventuelle hétérogénéité. Cette mesure ne nous a pas permis de mettre en évidence d'hétérogénéité quantitative ($p = 0,85$).

En se basant sur les données de 3 études et de 1 080 patients randomisés,^{31,51,57} on constate que la resynchronisation cardiaque a permis de diminuer globalement la survenue de l'évènement cible que constitue le décès par insuffisance cardiaque évolutive ou la transplantation cardiaque de 59 % par rapport au groupe de contrôle (OR, 0,41 ; IC à 95 % : 0,19-0,87). Les taux absolus combinés de décès dus à une insuffisance cardiaque évolutive ou à une transplantation cardiaque, pendant les 3 à 6 mois de suivi, ont atteint 1,9 % pour les patients traités par resynchronisation cardiaque et 4,4 % pour les patients du groupe de contrôle.

Si la resynchronisation cardiaque a eu des effets bénéfiques sur la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive, elle n'est pas associée à un effet statistiquement significatif sur la mortalité imputable à d'autres causes que l'insuffisance cardiaque (OR, 1,15 ; IC à 95 % : 0,65-2,02 ; Figure 2B). Les taux absolus combinés de décès imputables à d'autres causes que l'insuffisance cardiaque pendant les 3 à 6 mois de suivi se sont élevés à 3,2 % pour les patients traités par resynchronisation cardiaque et à 2,8 % pour les patients du groupe de contrôle.

La resynchronisation cardiaque a été associée à une tendance à la réduction de la mortalité toutes causes confondues (OR, 0,77 ; IC à 95 % : 0,51-1,18 ; Figure 2C). Les taux absolus combinés de mortalité toutes causes confondues, sur les 3 à 6 mois de suivi, ont été de 4,9 % chez les patients traités par resynchronisation cardiaque et de 6,3 % chez les patients du groupe de contrôle. Comme pour les décès par insuffisance cardiaque évolutive, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'hé-

térogénéité quantitative en ce qui concerne les décès toutes causes confondues dans les 4 études (test χ^2 pour l'hétérogénéité ; $p = 0,83$).

La resynchronisation cardiaque a permis de réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 29 % (OR, 0,71 ; IC à 95 % : 0,53-0,96 ; Figure 3). Les taux absolus combinés d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, pendant les 3 à 6 mois de suivi, se sont élevés à 13 % chez les patients traités par resynchronisation cardiaque et à 17,4 % chez les patients du groupe de contrôle. Ces résultats se basent sur 1 497 patients randomisés et comprennent tous les patients randomisés des études CONTAK CD et InSync ICD, ainsi que 453 patients ayant fait l'objet d'une période de suivi de 6 mois dans le cadre de l'étude MIRACLE.¹⁷ Nous n'avons pas inclus les résultats des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de l'étude MUSTIC parce que ces données ont été exprimées en termes de nombre d'hospitalisations (9 dans le groupe de contrôle et 3 dans le groupe de resynchronisation cardiaque) plutôt qu'en nombre de patients hospitalisés.³¹

Parmi les 1 044 patients porteurs d'un DCI,^{51,55} la resynchronisation cardiaque n'a pas été associée à une réduction statistiquement significative du nombre de patients présentant une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire (OR, 0,92 ; IC à 95 % : 0,67-1,27). Globalement, 17,2 % des patients porteurs d'un DCI traités par resynchronisation cardiaque ont présenté une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire, pendant la période de suivi de 3 à 6 mois de suivi, contre 18,4 % chez les patients du groupe de contrôle.

Analyses de sensibilité

Nous avons réalisé des analyses de sensibilité pour déterminer l'impact de changements vraisemblables sur les hypothèses d'association de la resynchronisation cardiaque à une réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive (Tableau 3). En premier lieu, nous avons comparé les modèles statistiques à effets

fixes et à effets aléatoires. Ces 2 types de modèles ont donné des résultats identiques.

En deuxième lieu, nous avons exclu les patients appartenant à la classe fonctionnelle II de la NYHA (insuffisance cardiaque légère) pour analyser uniquement les données relatives aux patients appartenant aux classes III et IV (insuffisance cardiaque modérée à grave). Nous avons réalisé cette analyse en sous-groupes parce que la Food and Drug Administration des Etats Unis a agréé les appareils de resynchronisation cardiaque des seuls patients appartenant aux classes III et IV. Comme indiqué dans le Tableau 3, l'estimation ponctuelle des OR de décès par insuffisance cardiaque évolutive pour les 1 179 patients appartenant aux classes III et IV (0,51) a été très semblable à l'OR de l'ensemble des 1 634 patients combinés appartenant aux classes II, III et IV (0,49).

En troisième lieu, nous avons comparé les résultats relatifs aux patients qui ont reçu un stimulateur cardiaque à ceux qui ont reçu un DCI (Tableau 3). Les deux catégories d'appareils, stimulateurs cardiaques et DCI, peuvent permettre une resynchronisation cardiaque. L'estimation ponctuelle des OR de décès dus à une insuffisance cardiaque évolutive pour les 1 044 patients ayant reçu un DCI (0,53)^{51,55} a été semblable à l'OR des 590 patients ayant reçu un stimulateur cardiaque (0,40).^{31,57}

En quatrième lieu, nous avons évalué l'influence des études prises isolément sur les OR combinés de décès par insuffisance cardiaque évolutive. En excluant les études prises isolément, l'estimation ponctuelle des OR a très peu variée pour se situer entre 0,42 et 0,53 (Tableau 3). C'est pourquoi aucune étude n'a pu, à elle seule, avoir d'effet majeur sur l'estimation ponctuelle des OR combinés.

Enfin, nous avons analysé les effets de la reclassification de 8 décès, considérés à l'origine par les comités d'examen des événements de l'étude comme étant de cause inconnue ou incertaine (Tableau 3).^{51,55} Quatre concernaient des patients randomisés avec resyn-

Tableau 2. Transferts non planifiés d'un traitement vers un autre et abandons*.

Etude	Transfert non planifié d'un traitement à un autre				Abandons			
	Randomisé avec RC		Randomisé sans RC		Randomisé avec RC		Randomisé sans RC	
	Nbre de patients	Nbre (%) de transferts vers Sans RC	Nbre de patients	Nbre (%) de transferts vers RC	Nbre de patients	Nbre (%) d'abandons	Nbre de patients	Nbre (%) d'abandons
CONTAK CD ⁵¹		NI		NI	245	1 (0,4)	245	2 (0,8)
InSync ICD ^{53,54†}	186	10 (5,4)	176	15 (8,5)	186	5 (2,7)	176	2 (1,1)
MIRACLE ^{17‡}	228	0	225	10 (4,4)	228	1 (0,4)	225	6 (2,7)
MUSTIC ^{31§}	29	2 (6,9)	29	1 (3,4)
Total	443	12 (2,7)	430	26 (6)	659	7 (1,1)	646	10 (1,5)

Abréviations : RC, resynchronisation cardiaque ; MIRACLE, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ; MUSTIC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies ; NI, non indiqué.

Les ellipses indiquent qu'un patient a quitté l'étude au moment de la randomisation ; NI, non indiqué.

* Transfert non planifié d'un traitement à un autre fait référence au nombre de patients randomisés qui sont passé d'un traitement à l'autre pendant le suivi randomisé. Les abandons font référence au nombre de patients randomisés qui ont quitté l'étude prématurément pendant le suivi randomisé pour d'autres raisons que la transplantation cardiaque ou le décès.

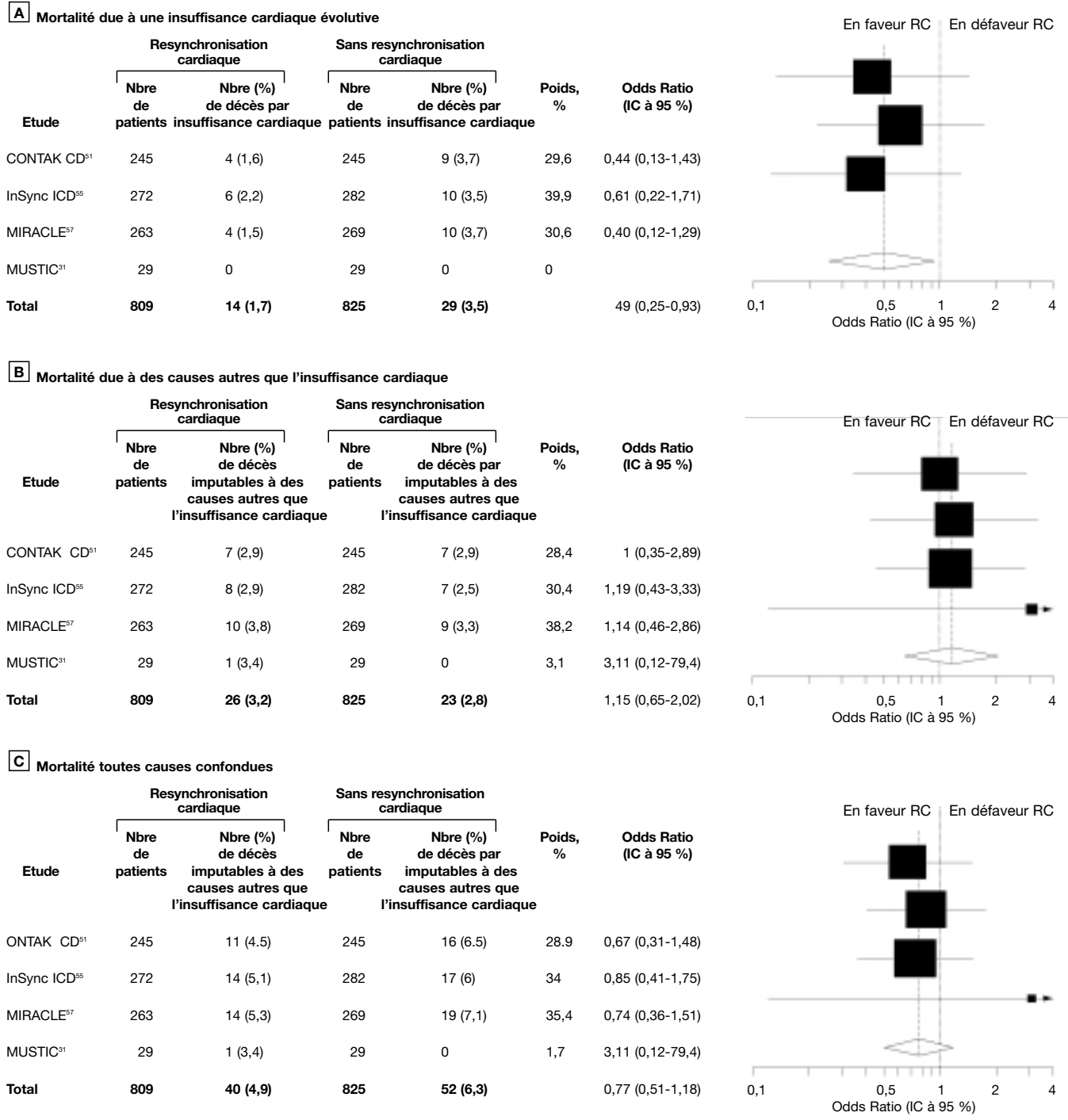
† Classe III et IV de patients selon la New York Heart Association.

‡ Suivi de 6 mois des patients

§ Première période croisée randomisée de l'étude

RESYNCHRONISATION CARDIAQUE ET DÉCÈS PAR INSUFFISANCE CARDIAQUE ÉVOLUTIVE

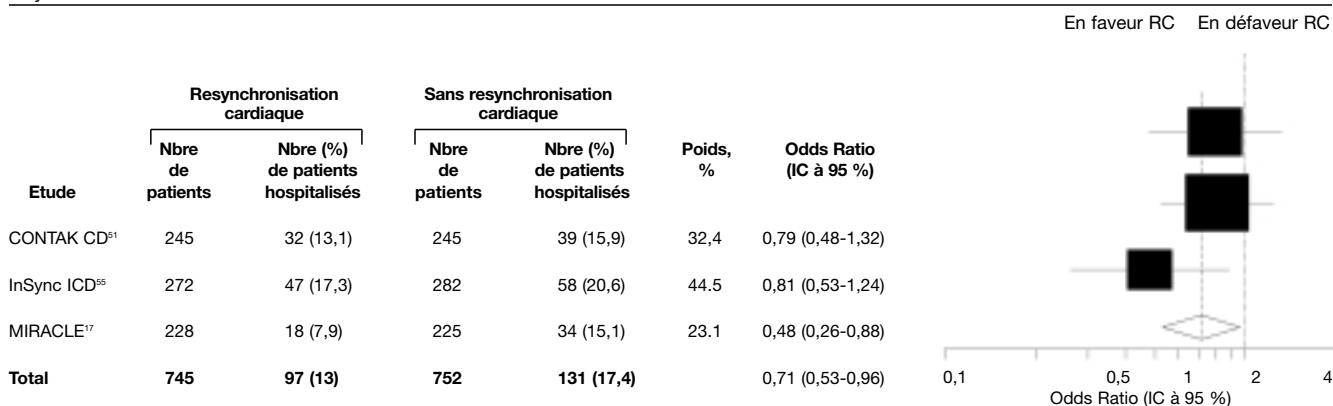
Figure 2. Décès de patients randomisés Avec resynchronisation cardiaque par rapport aux patients Sans resynchronisation.



IC signifie intervalle de confiance ; RC, resynchronisation cardiaque ; MIRACLE, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ; MUSTIC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies. Un odds ratio inférieur à 1 est favorable à une RC. Poids fait référence au poids donné à chaque étude dans le modèle statistique. Les aires encadrées sont proportionnelles au poids. A, les odds ratio font référence aux odds ratio des décès par insuffisance cardiaque évolutive de patients randomisés avec RC par rapport aux patients sans RC. Hétérogénéité $\chi^2_3 = 0,34$ ($p = 0,85$). B, les odds ratio font référence aux odds ratio des décès dus à d'autres causes que l'insuffisance cardiaque de patients randomisés avec RC par rapport aux patients sans RC. Hétérogénéité $\chi^2_3 = 0,43$ ($p = 0,93$). C, les odds ratio font référence aux odds ratio des décès toutes causes confondues de patients randomisés avec RC par rapport aux patients sans RC. Hétérogénéité $\chi^2_3 = 0,90$ ($p = 0,83$).

RESYNCHRONISATION CARDIAQUE ET DÉCÈS PAR INSUFFISANCE CARDIAQUE ÉVOLUTIVE

Figure 3. Hospitalisation pour insuffisance cardiaque des patients randomisés avec resynchronisation cardiaque par rapport aux patients sans resynchronisation.



IC signifie intervalle de confiance ; RC, resynchronisation cardiaque ; MIRACLE, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ; MUSTIC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies. Odds ratio fait référence aux odds ratio des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de patients randomisés avec RC par rapport aux patients sans RC. Un odds ratio inférieur à 1 est favorable à une RC. Poids fait référence au poids donné à chaque étude dans le modèle statistique. Les aires encadrées sont proportionnelles au poids. Hétérogénéité $\chi^2 = 0,43$ ($p = 0,93$).

Tableau 3. Analyse de sensibilité de l'effet de la resynchronisation sur les décès par insuffisance cardiaque évolutive.

	Nbre d'études	Nbre de patients analysés	Décès par insuffisance cardiaque évolutive, Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %)
Modèle statistique			
A effets aléatoires	4	1 634	0,49 (0,25-0,93)
A effets fixes	4	1 634	0,49 (0,25-0,93)
Classe fonctionnelle initiale NYHA			
II-IV	4	1 634	0,49 (0,25-0,93)
III-IV	4	1 179	0,51 (0,26-1)
Stimulateur cardiaque par rapport à DCI			
Etudes DCI	2	1 044	0,53 (0,24-1,15)
Etudes pacemaker	2	590	0,40 (0,12-1,29)
Analyse de toutes les études à l'exception de			
CONTAK CD	3	1 144	0,51 (0,24-1,1)
InSync ICD	3	1 080	0,42 (0,18-0,96)
MIRACLE	3	1 102	0,53 (0,24-1,15)
MUSTIC	3	1 576	0,49 (0,25-0,93)

Abréviations : DCI, défibrillateur cardiaque implantable ; MIRACLE, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ; MUSTIC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies ; NYHA, New York Heart Association. *Odds ratio, odds ratios combinés des décès par insuffisance cardiaque évolutive de patients traités par resynchronisation cardiaque par rapport aux patients sans resynchronisation cardiaque. Un odds ratio inférieur à 1 est favorable à une resynchronisation cardiaque.

chronisation cardiaque et quatre autres des patients sans resynchronisation cardiaque. En supposant que ces 8 décès de cause inconnue ou incertaine étaient dus à une insuffisance cardiaque évolutive, la resynchronisation cardiaque n'en a pas moins été une fois encore associée à une réduction statistiquement significative des décès par insuffisance cardiaque évolutive (OR, 0,55 ; IC à 95 % : 0,31-0,99). Sur la base de l'hypothèse la moins vraisemblable, selon laquelle seuls les 4 décès de cause inconnue ou incertaine du groupe de resynchronisation cardiaque étaient imputables à une insuffisance cardiaque évolutive, la resynchronisation cardiaque n'a plus été associée à une réduction statistiquement significative de la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive, mais l'estimation ponctuelle des OR est res-

tée favorable à la resynchronisation cardiaque (OR, 0,63 ; IC à 95 % : 0,35-1,15). Inversement, quand nous avons supposé que seuls les 4 décès de cause inconnue ou incertaine du groupe sans resynchronisation cardiaque étaient dus à une insuffisance cardiaque évolutive, la significativité statistique de la resynchronisation cardiaque dans la réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive s'est trouvée renforcée (OR, 0,43 ; IC à 95 % : 0,23-0,81). Dans leur ensemble, les analyses de sensibilité montrent que les effets favorables de la resynchronisation cardiaque sur les décès par insuffisance cardiaque évolutive étaient maintenus quelles que soient les hypothèses.

Des analyses de sensibilité ont également été réalisées pour l'évènement cible que consti-

tue le décès toutes causes confondues (Tableau 4). Comme pour le décès par insuffisance cardiaque évolutive, l'estimation ponctuelle des OR de décès toutes causes confondues est resté stable quelles que soient les hypothèses, et dans tous les cas, favorable à la resynchronisation cardiaque.

DISCUSSION

Nous avons observé une réduction relative de 51 % des décès par insuffisance cardiaque évolutive parmi les 1 634 patients randomisés avec resynchronisation cardiaque par rapport au groupe de contrôle. Il a été démontré antérieurement que la resynchronisation cardiaque pouvait améliorer la capacité à l'effort, la classe fonctionnelle et la qualité de vie.^{17,21,23,27,29-35} En regroupant les données des études randomisées en une méta-analyse, nous démontrons que désormais, il est possible d'étendre les avantages de la resynchronisation à la réduction des décès par insuffisance cardiaque évolutive. Ce résultat est important dans la mesure où près de la moitié de l'ensemble des décès de patients atteints d'une insuffisance cardiaque grave est imputable à un dysfonctionnement cardiaque évolutif.^{5,8,9}

Plusieurs faisceaux convergents de preuves⁶⁵ viennent renforcer la conclusion selon laquelle la resynchronisation cardiaque réduit la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive. Tout d'abord, une telle conclusion est biologiquement plausible, compte tenu de l'amélioration de la fonction cardiaque qui accompagne la resynchronisation cardiaque.¹⁷⁻²⁷ Deuxièmement, la réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive concorde avec d'autres avantages connus de la resynchronisation cardiaque, comme l'amélioration de la capacité à l'effort, de la classe fonctionnelle et de la qualité de vie.^{17,21,23,27,29-35}

Troisièmement, l'effet favorable de la resynchronisation cardiaque sur la mortalité due à

une insuffisance cardiaque évolutive est cohérente avec d'autres résultats exposés dans notre méta-analyse, comme la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une tendance à la diminution de la mortalité toutes causes confondues. Quatrièmement, l'ampleur de cet effet, une réduction de 51 % de la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive, est importante. Enfin, les analyses de sensibilité ont montré que l'effet estimé de la resynchronisation cardiaque sur les décès par insuffisance cardiaque évolutive était constant quelles que soient les hypothèses retenues.

Le traitement à long terme par les β -bloquants comme la resynchronisation cardiaque améliorent la fonction cardiaque.^{17,66} Les β -bloquants et la resynchronisation cardiaque devraient donc induire une réduction comparable des décès par insuffisance cardiaque évolutive, par rapport au groupe de contrôle. En fait, un traitement au long cours par le métoprolol CR/XL a été associé à une réduction correspondante de 49 % des décès dus à une aggravation de l'insuffisance cardiaque au cours de l'étude Métoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF),⁵ ce chiffre est très proche des 51 % de réduction observés dans notre étude. À l'inverse des β -bloquants, la resynchronisation cardiaque ne demande ni adaptation posologique ni d'observance quotidienne du traitement de la part du patient. La resynchronisation cardiaque nécessite toutefois une procédure invasive. La resynchronisation cardiaque pourrait permettre une amélioration du traitement par les β -bloquants chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en prévenant la bradycardie.

Nous avons mis en évidence une diminution relative encourageante, quoique statistiquement non significative, de 23 % de la mortalité toutes causes confondues chez les patients traités par resynchronisation cardiaque, par rapport au groupe de contrôle. Cette tendance à la réduction de la mortalité toutes causes confondues reflète largement la réduction des décès par insuffisance cardiaque évolutive. La resynchronisation cardiaque n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la mortalité autre que celle causée par l'insuffisance cardiaque. Nous supposons que plusieurs facteurs, comme la taille de l'échantillon, la gravité de l'insuffisance cardiaque, et la longueur du suivi peuvent expliquer pourquoi la réduction des décès par insuffisance cardiaque évolutive ne se traduit pas par une amélioration statistiquement significative de la survie. De plus, l'IC relativement large autour des OR des décès autres que ceux dus à une insuffisance cardiaque (OR, 1,15 ; IC à 95 % : 0,65-2,02) laisse ouverte la possibilité que la resynchronisation cardiaque puisse conduire à une augmentation des décès autres que ceux dus à une insuffisance cardiaque, contrebalançant ainsi certains effets favorables de la resynchronisation cardiaque sur les décès par insuffisance

Tableau 4. Analyse de sensibilité de l'effet de la resynchronisation cardiaque sur les décès toutes causes confondues.

	Nbre d'études	Nbre de patients analysés	Décès toutes causes confondues, Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %)
Modèle statistique			
A effets aléatoire	4	1 634	0,77 (0,51-1,18)
A effets fixes	4	1 634	0,77 (0,51-1,18)
Classe fonctionnelle initiale NYHA			
II-IV	4	1 634	0,77 (0,51-1,18)
III-IV	4	1 179	0,81 (0,52-1,27)
Stimulateur cardiaque par rapport à DCI			
Etudes DCI	2	1 044	0,76 (0,45-1,30)
Etudes pacemaker	2	590	0,79 (0,39-1,58)
Analyse de toutes les études			
à l'exception de			
CONTAK CD	3	1 144	0,82 (0,49-1,35)
InSync ICD	3	1 080	0,74 (0,44-1,24)
MIRACLE	3	1 102	0,79 (0,47-1,34)
MUSTIC	3	1 576	0,75 (0,49-1,16)

Abréviations : DCI, défibrillateur cardiaque implantable ; MIRACLE, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ; MUSTIC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies ; NYHA, New York Heart Association
 * Odds ratio, odds ratios combinés des décès toutes causes confondues de patients traités par resynchronisation cardiaque par rapport aux patients sans resynchronisation cardiaque. Un odds ratio inférieur à 1 est favorable à une resynchronisation cardiaque.

finisance cardiaque évolutive. Sur la base d'un suivi moyen de 1 an, d'un taux moyen d'erreur de type I de 5 %, et d'une puissance moyenne de 90 %, nous estimons que pour pouvoir identifier des diminutions statistiquement significatives de la mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant fait l'objet d'une resynchronisation cardiaque par rapport au groupe de contrôle, toute future méta-analyse devrait intégrer les résultats issus de l'étude de 2 000 à 3 000 patients supplémentaires (en plus des 1 634 présentés dans notre étude).

Les études randomisées ont donné des résultats variables quant à l'effet de la resynchronisation cardiaque sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Deux des études que nous avons analysées ont montré une diminution statistiquement significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque associée à la resynchronisation cardiaque,^{17,31} alors que les 2 autres ne sont pas allées dans ce sens.^{51,55} Toutefois, en regroupant les données randomisées des études, nous avons déterminé que la resynchronisation cardiaque était associée à une diminution relative de 29 %, statistiquement significative, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Ce résultat a des implications économiques potentiellement importantes dans la mesure où, en 2000, les coûts cumulés des hospitalisations pour insuffisance cardiaque aux Etats Unis ont dépassé les 14 milliards de dollars.³ Des études supplémentaires devront être réalisées pour déterminer si les coûts de départ de la resynchronisation cardiaque sont compensés par la suite par la réduction des frais d'hospitalisation.

Des études publiées, portant au total sur 93 patients, ont démontré que la resynchronisation cardiaque réduisait la survenue d'arythmies ventriculaires.^{23,67-70} Les données regroupées de

2 études comprenant 1 044 patients porteurs de DCI ne nous ont pas permis de confirmer ce résultat. Nous n'avons pas constaté de diminution statistiquement significative des arythmies ventriculaires chez les patients traités par resynchronisation cardiaque (OR, 0,92 ; IC à 95 % : 0,67-1,27). Cette discordance peut être le résultat de différences entre les populations de patients, entre les définitions de l'arythmie ventriculaire ou entre les méthodes de détection des arythmies. Notre analyse laisse présumer que, si la resynchronisation cardiaque a un effet favorable sur les arythmies ventriculaires, l'amplitude de cet effet est faible. Nos résultats laissent aussi supposer que la réduction des décès par insuffisance cardiaque évolutive liée à la resynchronisation cardiaque ne semble pas être contrebalancée par une augmentation sensible de l'incidence de l'arythmie ventriculaire.

Les patients inclus dans les études que nous avons analysées présentaient des symptômes d'insuffisance cardiaque modérée à grave, des intervalles QRS allongés, et un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche modéré à grave. Ces caractéristiques sont typiques d'environ 10 % des insuffisants cardiaques.^{11,71-74} Par conséquent, les résultats de notre étude peuvent être généralisés à environ 500 000 patients aux Etats Unis. Les patients atteints d'arythmie auriculaire ou présentant une indication conventionnelle de stimulateur cardiaque ont été exclus des études que nous avons analysées. C'est pourquoi les résultats de notre méta-analyse ne peuvent pas être généralisés à ces importants sous-groupes de patients insuffisants cardiaques.

Notre étude a probablement ses limites

En premier lieu, nos résultats peuvent avoir subi l'influence des biais de publication,⁷⁵ à

savoir la publication ou l'absence de publication des résultats d'études, en fonction de la nature et de l'orientation de ces résultats.⁷⁶ Nous avons essayé de minimiser l'influence possible de ce biais en réalisant des recherches étendues. Ces recherches ont permis de dénombrer 6 883 rapports potentiellement pertinents, parmi lesquels 1 355 n'avaient pas été publiés sous forme d'articles de journaux. Bien que nous ayons réalisé des graphiques en entonnoir (funnel plots) pour identifier d'éventuels biais de publication, leur utilité a probablement été limitée par le nombre relativement faible d'études incluses dans notre étude. L'exploitation des données issues d'études n'ayant pas été publiées dans des articles de journaux peut constituer une deuxième limitation possible. Parmi les 4 études incluses dans notre méta-analyse, seules 2 avaient été publiées dans des articles de journaux. Certains ont suggéré que l'inclusion dans une méta-analyse d'études non publiées n'est pas appropriée, parce que de telles études n'ont pas été contrôlées par des pairs.⁷⁷

Toutefois, dans une analyse de 135 études systématiques, Mc Auley et al.⁷⁸ ont montré que le fait de ne pas inclure de données non publiées dans une méta-analyse était associé à des préventions exagérées en matière d'efficacité du traitement. C'est pourquoi le fait que nous ayons inclus des rapports publiés autrement que sous forme d'articles de journaux accroît probablement la validité de nos résultats. De plus, les rapports autres que les articles de journaux que nous avons inclus avaient été soigneusement contrôlés par la Food and Drug Administration des Etats Unis. Une troisième limite possible de notre étude est la période relativement courte, de 3 à 6 mois, de suivi des patients dans les études que nous avons analysées. Bien que nous ne puissions pas conclure que la resynchronisation cardiaque contribue à une diminution à long terme des décès et des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, la diminution relative importante de la survenue de ces événements cibles après 3 à 6 mois de suivi sont encourageantes. Une inversion des avantages de la resynchronisation cardiaque après 6 mois serait peu probable dans la mesure où des données non contrôlées montrent que la resynchronisation cardiaque est bien tolérée après 2 ans de traitement continu.⁷⁹

La détermination des mécanismes de décès, qui n'est pas toujours claire,⁸⁰ même dans des études bien organisées comme celles que nous avons analysées, constitue une dernière limite potentielle à notre étude. Les difficultés de classification des mécanismes de décès surviennent quand un patient décède subitement ou sans témoin, et que l'on suppose que l'arythmie est la cause du décès.⁸¹ A l'inverse, le décès par insuffisance cardiaque évolutive est habituellement facilement reconnaissable parce que la progression des symptômes est

souvent graduelle, et parce que les patients en stade final de l'insuffisance cardiaque sont souvent hospitalisés et étroitement surveillés.

C'est pourquoi, il est peu probable que des erreurs de classification des décès par insuffisance cardiaque évolutive soient responsables de tous les effets de traitement observés.

En résumé, la resynchronisation cardiaque diminue la mortalité par insuffisance cardiaque évolutive des patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique et une désynchronisation ventriculaire. La resynchronisation cardiaque peut avoir un effet notable sur les causes les plus courantes de décès chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avancée. La resynchronisation cardiaque permet également de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et montre une tendance à la réduction de la mortalité toutes causes confondues. Les études en cours et les études futures ne devront pas seulement mesurer plus précisément l'effet de la resynchronisation cardiaque sur la mortalité toutes causes confondues, mais elles devront aussi évaluer l'impact économique de la resynchronisation cardiaque et devront mieux définir ceux des patients qui bénéficieront au mieux de ce traitement prometteur.

Affiliations des auteurs : Divisions of Cardiology (Drs D. Bradley, Baughman, Berger, Calkins, and Kass), General Internal Medicine (Dr Powe), Department of Medicine; Department of Ophthalmology (Dr E. Bradley); Department of Oncology (Dr Goodman), Johns Hopkins School of Medicine; Departments of Biostatistics (Dr Goodman), Epidemiology (Drs Goodman and Powe), and Health Policy and Management (Dr Powe), Johns Hopkins School of Public Health; Welch Center for Prevention, Epidemiology, and Clinical Research (Dr Powe), Johns Hopkins School of Medicine and School of Public Health, Baltimore, Md; Department of Ophthalmology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn (Dr E. Bradley). Dr Baughman is currently with the Division of Cardiology at Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.

Liens financiers : Le Dr Berger a reçu une bourse de recherche de Guidant, Medtronic, et St Jude. Il a également travaillé comme consultant pour Guidant. Le Dr Kass a reçu une bourse de recherche et travaillé comme consultant pour Guidant et a reçu des honoraires de Medtronic.

Note : Cette étude n'a pas été soutenue financièrement sous la forme de bourses de recherche de l'industrie pharmaceutique, du gouvernement ou d'autres sources.

Contributions des auteurs : Conception de l'étude et schéma : D. Bradley.

Acquisition des données : D. Bradley, E. Bradley.

Analyse et interprétation des données : D. Bradley, Baughman, Berger, Calkins, Goodman, Kass, Powe.

Rédaction du manuscrit : D. Bradley.

Révision critique du manuscrit : D. Bradley, E. Bradley, Baughman, Berger, Calkins, Goodman, Kass, Powe.

Expertise statistique : D. Bradley, Goodman, Powe.

Soutien administratif, technique ou matériel : E. Bradley.

Supervision de l'étude : D. Bradley.

Remerciements : nous remercions le Dr Lars Lickfett pour son assistance.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Heart Association. 2002 *Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas, Tex: American Heart Association; 2001.
2. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation*. 2000;102 (suppl 4):IV14-IV23.
3. *Healthcare Cost and Utilization Project* [database]. Data from 1999-2000. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality. Available at: <http://www.ahrq.gov/data/hcup/hcupnet.htm>.
4. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Mechanism of death in heart failure: the Vasodilator-Heart Failure Trials. *Circulation*. 1993;87 (suppl 6):VI24-VI31.
5. 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.
6. de Teresa E, Alzueta J, Jimenez-Navarro M. Profiling risk from arrhythmic or hemodynamic death. *Am J Cardiol*. 2000;86(suppl 1):K126-K132.
7. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail*. 1999;1:41-45.
8. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
10. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. 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.
11. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*. 2000; 21:1246-1250.
12. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79:845-853.
13. Murkofsky RL, Dargas G, Diamond JA, et al. A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:476-482.
14. Barold SS, Cazeau S. The first reports of electrical multisite ventricular activation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:2117-2119.
15. Hare JM. Cardiac-resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1902-1905.
16. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:194-201.
17. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-1853.
18. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:489-499.
19. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1163-1169.
20. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143:34-44.
21. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:311-320.
22. 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;99:1567-1573.
23. Martinelli Filho M, Pedrosa AA, Costa R, et al. Biventricular pacing improves clinical behavior and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78: 110-113.
24. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation*. 2000;101:2703-2709.
25. Oguz E, Dagdeviren B, Bilsel T, et al. Echocardiographic prediction of long-term response to biventricular pacemaker in severe heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:83-90.
26. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*. 2002;105:1304-1310.
27. 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;105:438-445.
28. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation*. 2000;102:3053-3059.
29. Auricchio A, Kloss M, Trautmann SJ, Rodner S, Klein H. Exercise performance following cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Am J Cardiol*. 2002;89:198-203.
30. Birnie D, Soucie LP, Smith S, Tang AS. Effects of cardiac resynchronization on maximal and submaximal exercise performance in advanced heart failure patients with conduction abnormality. *Heart*. 2001;86:703-704.
31. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873-880.
32. Krahn AD, Snell L, Yee R, et al. Biventricular pacing improves quality of life and exercise tolerance in patients with heart failure and intra-

- ventricular conduction delay. *Can J Cardiol*. 2002;18:380-387.
33. Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000;85:1154-1156.
34. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Synchronization in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1111-1118.
35. Lunati M, Paolucci M, Oliva F, et al. Patient selection for biventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:563-567.
36. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelek M, et al. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1711-1712.
37. Clarke M, Oxman AD. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.5*. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2002:Issue 2.
38. National Library of Medicine Medical Subject Headings Web site. Updated January 22, 2001. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/pubtypes.html>.
39. Berlin JA, for the University of Pennsylvania Metaanalysis Blinding Study Group. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? *Lancet*. 1997;350:185-186.
40. Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, et al. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *JAMA*. 2002;287:2973-2982.
41. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-188.
42. Stata Statistical Software [computer program] Release 7.0. College Station, Tex: Stata Corp; 2001.
43. Daubert JC, Linde C, Cazeau S, et al. Mortality in patients in the MUSTIC study: long-term (2 years) follow-up. In: Program and abstracts of the 23rd North American Society of Pacing and Electrophysiology Scientific Sessions; May 8-11, 2002; San Diego, Calif. Abstract 142. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:558.
44. Linde C, Cazeau S, Kappenberger L, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: one-year results from patients in atrial fibrillation in the MUSTIC (Multisite Synchronization in Cardiomyopathy) study. In: Program and abstracts of the 23rd annual meeting of the European Society of Cardiology; September 1-5, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract P2335.
45. Daubert JC, Linde C, Cazeau S, et al. Clinical effects of biventricular pacing in patients with severe heart failure and chronic atrial fibrillation: results from the multisite stimulation in cardiomyopathy-MUSTIC Study-group II. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions; November 12-15, 2000. Abstract 3349. *Circulation*. 2000;102:II-693.
46. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al, for the Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group and the Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1999;99:2993-3001.
47. Huth C, Friedl A, Klein H, Auricchio A. Pacing therapies for congestive heart failure considering the results of the PATH-CHF study [in German]. *Z Kardiol*. 2001;90:10-15.
48. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1957-1965.
49. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Mortality in the PATH CHF study: mean follow-up of 837 days. In: Program and abstracts of the North American Society of Pacing and Electrophysiology 22nd Annual Scientific Sessions; May 2-5, 2001; Boston, Mass. Abstract 5. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(part 2):540.
50. Auricchio A. Biventricular Pacing Trials Completed Using the Minithoracotomy. Oral presentation at the North American Society of Pacing and Electrophysiology 22nd Annual Scientific Sessions; May 2-5, 2001; Boston, Mass.
51. Summary of Safety and Effectiveness: Guidant CONTACT CD CRT-D System [report]. US Food and Drug Administration Web site. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010012.html>. Accessed June 21, 2002.
52. Guidant Corp P010012. CONTACT CD and Easy Trak Lead System [transcript]. US Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Circulatory System Devices Advisory panel meeting; July 10, 2001; Gaithersburg, Md:11-234. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh01.htm#CirculatorySystem>. Accessed June 18, 2002.
53. Abraham WT, Young JB, Leon AR. Medtronic In-Sync ICD Cardiac Resynchronization System [draft sponsor presentation]. US Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Circulatory System Devices Advisory Panel meeting. March 5, 2002; Gaithersburg, Md. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3843b2.htm>. Accessed June 18, 2002.
54. Barold HS, Gray G. Clinical and statistical summary: Medtronic InSync ICD Cardiac Resynchronization System [FDA presentation]. US Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Circulatory System Devices Advisory Panel meeting. March 5, 2002; Gaithersburg, Md. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3843b2.htm>. Accessed June 21, 2002.
55. Summary of Safety and Effectiveness: Medtronic InSync ICD Model 7272 [report]. Updated December 2001. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3843b2.htm>. Accessed June 18, 2002.
56. Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail*. 2000;6:369-380.
57. Summary of Safety and Effectiveness: Medtronic InSync Biventricular Pacing System [report]. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010015.html>. Accessed June 18, 2002.
58. Barold HS. Preliminary Clinical Review of Medtronic's InSync MIRACLE PMA [report]. May 29, 2001. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/panel/briefing/071001-t2-i2.html>. Accessed June 18, 2002.
59. Medtronic Corporation P010015, Medtronic In-Sync Atrial Synchronous Biventricular Pacing Device and Attain Lead System [transcript]. US Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Circulatory System Devices Advisory Panel meeting; July 10, 2001; Gaithersburg, Md:236-398. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh01.htm#CirculatorySystem>. Accessed June 18, 2002.
60. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/ AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1175-1209.
61. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBISII): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
62. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-1658.
63. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-883.
64. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999;341:1882-1890.
65. Hill AB. *Principles of Medical Statistics*. 9th ed. New York, NY: Oxford University Press; 1971:313-320.
66. Packer M. Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001;110(suppl 7A):815-945.
67. Garrigue S, Barold SS, Hocini M, et al. Treatment of drug refractory ventricular tachycardia by biventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1700-1702.
68. Higgins SL, Yong P, Sheek D, et al, for the Ventak CHF Investigators. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36: 824-827.
69. Walker S, Levy TM, Rex S, et al. Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am J Cardiol*. 2000;86:231-233.
70. Zagrodzky JD, Ramaswamy K, Page RL, et al. Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;87:1208-1210, A7.
71. De Sutter J, De Bondt S, Van de Wiele C, et al. Prevalence of potential candidates for biventricular pacing among patients with known coronary artery disease: a prospective registry from a single center. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1718-1721.
72. Guyomar Y, Houchaym Z, Graux P, et al. Indications for multisite pacing in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;88:688-690.
73. Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol*. 1999;83:143D-150D.
74. Werling C, Weisse U, Siemon G, et al. Biventricular pacing in patients with ICD: how many patients are possible candidates? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;50:67-70.
75. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA*. 1990;263:1385-1389.
76. Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2nd ed. London, England: BMJ Publishing; 2001:51.
77. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? current convictions and controversies. *JAMA*. 1993;269:2749-2753.
78. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet*. 2000;356:1228-1231.
79. Leclercq C, Linde C, Cazeau S, et al. Sustained clinical efficacy of biventricular pacing in patients with advanced heart failure and stable sinus rhythm: 2 years follow-up from the MUSTIC study. In: Program and abstracts of the North American Society of Pacing and Electrophysiology 23rd Annual Scientific Sessions; May 8-11, 2002; San Diego, Calif. Abstract 314. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:601.
80. Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:618-620.
81. Gottlieb SS. Dead is dead: artificial definitions are no substitute. *Lancet*. 1997;349:662-663.