

# Traitement de resynchronisation cardiaque chez les patients avec dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique

## Une revue systématique

Finlay A. McAlister, MD, MSc

Justin Ezekowitz, MBBCh, MSc

Nicola Hooton, MPH

Ben Vandermeer, MSc

Carol Spooner, BScN, MSc

Donna M. Dryden, PhD

Richard L. Page, MD

Mark A. Hlatky, MD, MPH

Brian H. Rowe, MD, MSc

L'insuffisance cardiaque est le diagnostic cardiovasculaire qui augmente le plus rapidement aux États-Unis, avec une prévalence dans la communauté de 2,5 % chez les adultes ; ses coûts directs et indirects dépassent \$33 milliards par an.<sup>1</sup> Malgré de nombreuses avancées réalisées dans le diagnostic et le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque au cours des 2 dernières décennies, la morbidité et la mortalité restent élevées, avec une faible qualité de vie pour de nombreux patients. En conséquence, le potentiel thérapeutique du stimulateur cardiaque avec stimulation atrio-biventriculaire (traitement de resynchronisation cardiaque [TRC]) chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et un dysfonctionnement ventriculaire

**Voir aussi la Patient Page.**

**FMC disponible en ligne à [www.jama.com](http://www.jama.com)**

**Contexte :** Le dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique génère une morbidité et une mortalité substantielles, même en présence d'une pharmacothérapie optimale. En 2001, les stimulateurs cardiaques atrio-biventriculaires (traitement de resynchronisation cardiaque [TRC]) ont été approuvés par la US Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de patients sélectionnés avec dysfonctionnement systolique du ventricule gauche.

**Objectif :** Analyser la base de données actuelle relative à l'efficacité, le bénéfice et la tolérance du TRC chez des patients atteints d'un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche.

**Acquisition des données :** Une recherche menée dans plusieurs bases de données électroniques jusqu'à novembre 2006 a été complétée par des recherches manuelles dans les listes de référence des études et des articles de revue inclus, les présentations de congrès et les rapports de la FDA, ainsi que par contact des auteurs des études primaires et des fabricants d'appareils. Au total, 14 études randomisées (4 420 patients) ont été incluses dans l'analyse d'efficacité du TRC et 106 études (9 209 patients) dans l'analyse du bénéfice ; 89 études (9 677 patients) ont rapporté des données de tolérance relatives à l'implantation d'un dispositif de TRC.

**Synthèse des données :** Tous les patients inclus dans les études sur la resynchronisation cardiaque présentaient un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique (étendue moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG], 21 %-30 %), un élargissement du QRS (étendue moyenne, 155-209 millisecondes), et 91 % avaient des symptômes d'insuffisance cardiaque de classe NYHA (New York Heart Association) III ou IV malgré une pharmacothérapie optimale. Le TRC améliorait la FEVG (différence moyenne pondérée, 3,0 %; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,9%-5,1%), la qualité de vie (réduction moyenne pondérée du score du Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, 8,0 points ; IC 95 %, 5,6-10,4 points), et le statut fonctionnel (améliorations  $\geq 1$  classe NYHA observées chez 59 % des receveurs de TRC dans les études randomisées). Le TRC réduisait les hospitalisations de 37 % (IC 95 %, 7 %-57 %) et la mortalité toutes causes confondues de 22 % (IC 95 %, 9 %-33 %). Le taux de succès des implantations était de 93,0 % (IC 95 %, 92,2 %-93,7 %), et le taux de patients décédés pendant l'intervention de 0,3 % (IC 95 %, 0,1 %-0,6 %). Pendant un suivi médian de 11 mois, 6,6 % (IC 95 %, 5,6 %-7,4 %) de problèmes de sonde et 5 % (IC 95 %, 4 %-7 %) de défaillances ont été observés dans les dispositifs de TRC.

**Conclusions :** La resynchronisation cardiaque réduit la morbidité et la mortalité chez les patients avec un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique, un élargissement du complexe QRS, et des symptômes de classe NYHA III ou IV, lorsqu'elle est associée à une pharmacothérapie optimale. Les bénéfices additionnels du TRC associé au défibrillateur cardiaque implantable versus TRC seul chez les patients avec dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique restent indéterminés.

*JAMA. 2007;297:2502-2514*

[www.jama.com](http://www.jama.com)

**Affiliations des auteurs :** The University of Alberta Evidence based Practice Center, Edmonton, Alberta (Drs McAlister, Ezekowitz, Dryden et Rowe, Mr Vandermeer, Mss Hooton et Spooner); Division of General Internal Medicine (Dr McAlister), Division of Cardiology (Dr Ezekowitz), and Department of Emergency Medicine (Dr Rowe), University of Alberta, Edmonton ; Division of Cardiology, University of Washington School of Medicine, Seattle (Dr Page); Department of Health Research and

Policy, Stanford University, Stanford, Calif (Dr Hlatky).

**Correspondance :** Finlay A. McAlister, MD, MSc, 2E3.24 WMC, University of Alberta Hospital, 8440 112th St, Edmonton, Alberta, Canada T6G 2R7 ([finlay.mcalister@ualberta.ca](mailto:finlay.mcalister@ualberta.ca)).

**Rédacteur en chef de la section Revue Clinique :** Michael S. Lauer, MD. Nous encourageons les auteurs à soumettre leurs articles en vue de publication sous la forme de Revues Cliniques. Prière de contacter Michael S. Lauer, MD, à [lauer@ccf.org](mailto:lauer@ccf.org).

gauche systolique suscite un intérêt croissant. Le traitement de resynchronisation cardiaque vise à éliminer le retard d'activation de la paroi libre du VG observé chez de nombreux patients avec dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, améliorant ainsi la synchronisation mécanique, ce qui augmente le temps de remplissage du VG et réduit la régurgitation mitrale, ainsi que la dyskinésie septale.

Bien que de précédentes revues systématiques<sup>2-4</sup> aient rapporté des bénéfices en termes de morbi-mortalité, induits par le traitement de resynchronisation cardiaque dans des études contrôlées randomisées (ECR), elles laissaient subsister certaines zones d'incertitudes. En effet, bien que ces revues se soient axées sur des études d'efficacité randomisées, la généralisabilité de leurs résultats dans la pratique clinique n'a pas été déterminée (particulièrement au regard des taux de réponse, des effets cliniques, et de la tolérance lors de l'utilisation de ces appareils en routine en dehors des centres d'étude clinique et chez des patients moins sélectionnés). En outre, aucune de ces études n'a pu clarifier les bénéfices additionnels apportés par les dispositifs de TRC associés aux défibrillateurs cardiaques implantables (DCI) (appareils combinant TRC et DCI) comparés aux dispositifs de TRC seul, ou définir les groupes de patients les plus susceptibles d'en tirer profit. Enfin, un certain nombre d'ECR ont été publiées depuis ces premières revues systématiques, et leur impact sur la base de données regroupée n'a pas été déterminé.

Notre revue systématique résume les données actuelles relatives à l'efficacité (chez des participants d'études randomisées), au bénéfice (en contextes cliniques), à la tolérance (données d'études cliniques et en contextes cliniques), et au rapport coût-efficacité du TRC, avec et sans DCI, chez des patients présentant un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche.

## ACQUISITION DES DONNÉES

### Stratégie de recherche

Nous avons recherché les études (1) qui rapportaient la mortalité, l'hospitalisation, les changements dans les critères fonctionnels (classe NYHA [New York Heart Association], test de marche de 6 minutes, fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG], et/ou qualité de vie), ou la tolérance péri/postopératoire avec le TRC, (2) chez des patients avec dysfonctionnement systolique VG (FEVG  $\leq$  35 %, en présence ou en l'absence de symptômes d'insuffisance cardiaque), qui (3) suivaient les participants pendant au moins 2 semaines, (4) incluaient plus de 25 participants, (5) rapportaient l'étude originale, et (6) représentaient le rapport initial des études ayant de multiples publications. Nous avons effectué une recherche sur MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), EMBASE, Science Citation Index Expanded (via Web of Science), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), PubMed, National Library of Medicine Gateway, Proceedings First and Papers First de l'OCLC (Online Computer Library Center), CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Projects), divers registres d'études (incluant UK National Research Register, Australian Clinical Trials Registry [ACTR], clinicaltrials.gov, et les études contrôlées en cours), ainsi que les rapports de la FDA américaine.

Nous avons en outre revu tous les résumés des réunions annuelles de la Heart Rhythm Society, les listes de référence des articles de revue et études incluses, et avons contacté les auteurs des études incluses pour des citations et informations complémen-

ont également été recherchées auprès des fabricants de matériel, notamment Medtronic Inc (Minneapolis, Minnesota), Boston Scientific (anciennement Guidant Corp, Indianapolis, Indiana), et St Jude Medical Inc (St Paul, Minnesota). La recherche n'était pas limitée par la langue ni par le statut de publication.

Les termes de recherche incluaient entraînement biventriculaire, stimulateur biventriculaire, stimulation biventriculaire, BiV, stimulation cardiaque artificielle, traitement de resynchronisation de l'insuffisance cardiaque chronique, stimulation simple chambre, stimulation double chambre, resynchronisation cardiaque, Medtronic, InSync, ELA Medical, Guidant, St Jude, insuffisance cardiaque congestive, ICC, insuffisance cardiaque chronique, et maladies cardiaques.

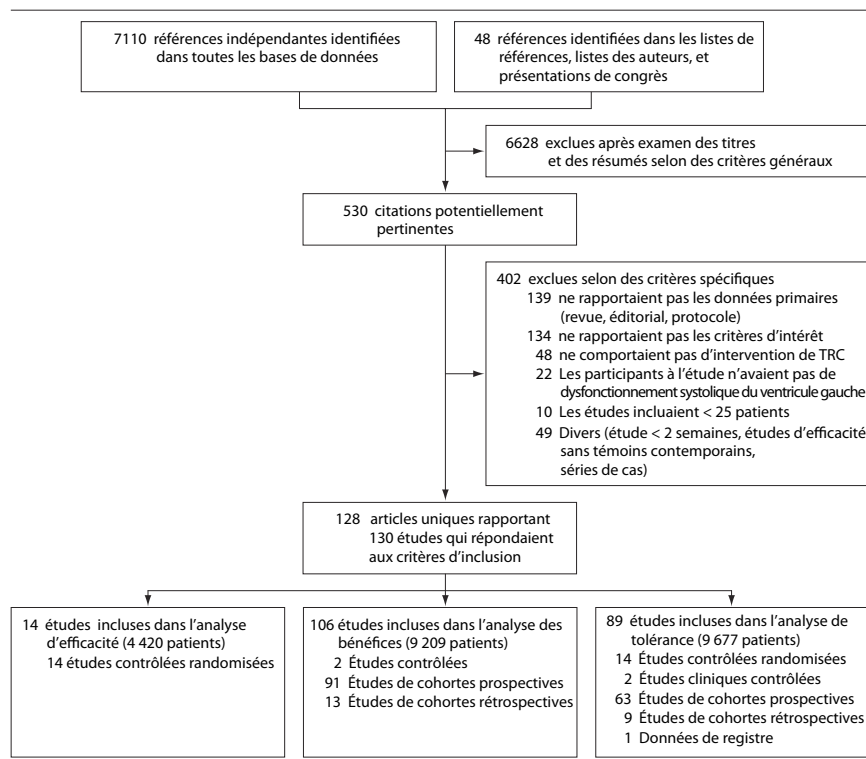
### Sélection des études

Pour traiter l'efficacité du traitement de resynchronisation cardiaque dans des schémas idéaux de patients et de contextes cliniques, nous avons analysé les ECR qui comparaient le TRC ou les appareils associant TRC et DCI à une stimulation placebo, une stimulation ventriculaire droite ou un traitement pharmacologique seul (ou DCI seul pour les ECR évaluant les appareils de TRC-DCI combinés). Pour traiter la performance du TRC dans la pratique clinique courante, nous avons analysé des études observationnelles comportant des groupes de comparaison contemporains (études de cohortes par exemple). Pour étudier la tolérance des appareils, nous avons inclus les données de receveurs de TRC issues d'ECR et d'études observationnelles (incluant celles sans groupes témoin contemporains, comme les séries de cas et les données de registres cliniques).

## SYNTHÈSE DES DONNÉES

### Recherche dans la littérature

**Figure 1.** Organigramme de l'étude



TRC indique le traitement de resynchronisation cardiaque.

À partir de 7 110 citations, nous avons identifié 14 ECR<sup>8-21</sup> (4 420 patients) pour déterminer l'efficacité du TRC, 106 études (9 209 patients de 2 études contrôlées non randomisées, 91 études d'observation prospectives et 13 études d'observation rétrospectives) pour 106 études (9 209 patients de 2 études contrôlées non randomisées, 91 études d'observation prospectives et 13 études d'observation rétrospectives) pour évaluer les bénéfices du TRC,<sup>22,127</sup> et 89 études (9 677 patients de 14 ECR, 2 études contrôlées non randomisées, 63 études d'observation prospectives, et 10 études d'observation rétrospectives) rapportant des taux de réussite et des données de tolérance relatifs à l'implantation d'un dispositif de TRC (Figure 1).<sup>\*</sup> La liste complète des stratégies de recherche, des résultats de recherche et des évaluations qualitatives de chaque étude incluse est

\*Références 8-21, 24, 26, 30, 31, 33-37, 39, 40, 43, 45, 46, 48-50, 53, 54, 56, 57, 59-62, 64, 67-74, 77, 80, 82, 84, 86, 87, 89-91, 93, 95-98, 101, 102, 104, 106-110, 112, 113, 115-117, 121, 122, 127-136.

disponible sur <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/defibtp.htm>

### Description des patients inclus dans les ECR

Tous les patients inclus dans les ECR de TRC présentaient un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique (étendue moyenne de FEVG, 21%-30%), un élargissement du complexe QRS (étendue moyenne du QRS, 155-209 millisecondes), et des symptômes d'insuffisance cardiaque (91 % de classe NYHA III ou IV à l'inclusion et 9 % de classe NYHA II). Dans les ECR, les participants devaient être traités avec une pharmacothérapie optimale (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine II, plus β-bloquants, et spironolactone chez les patients éligibles) à l'inclusion ; ainsi, toutes les comparaisons portaient sur le TRC plus pharmacothérapie vs pharmacothérapie seule. L'âge moyen (ET) des participants aux études était de 65,4

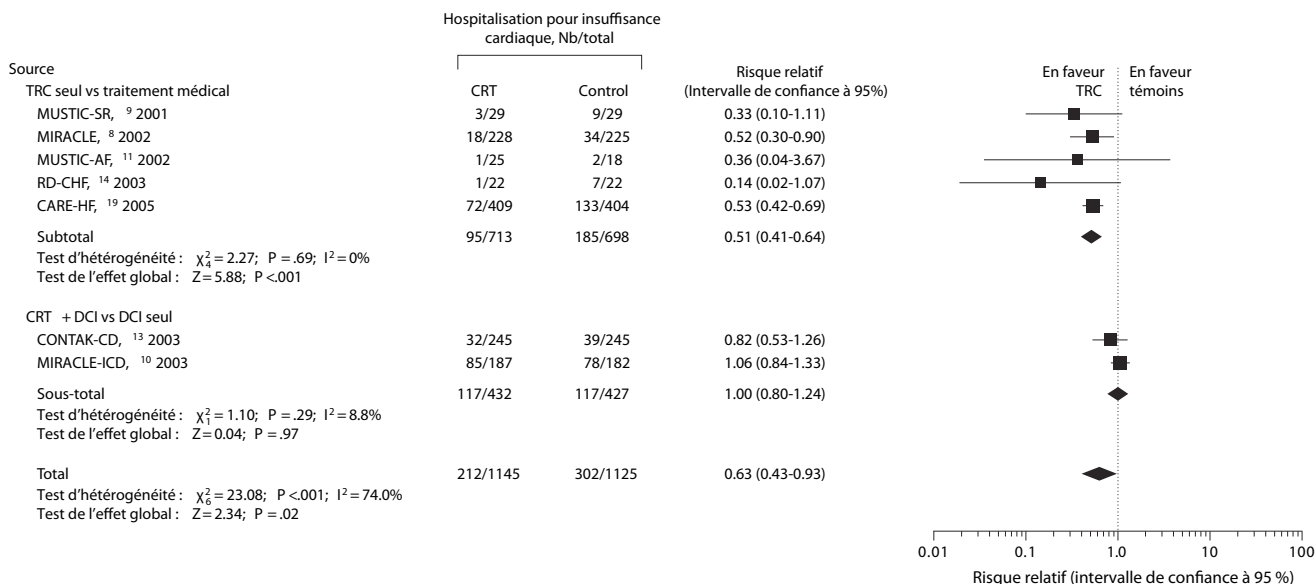
(10,8) ans ; 72 % étaient de sexe masculin et 5 % avaient une fibrillation auriculaire (données disponibles sur demande). Parmi les patients des groupes d'intervention, 1 310 (47 %)spironolactone chez les patients éligibles) à l'inclusion ; ainsi, toutes les comparaisons portaient sur le TRC plus pharmacothérapie vs pharmacothérapie seule. L'âge moyen (ET) des participants aux études était de 65,4 (10,8) ans ; 72 % étaient de sexe masculin et 5 % avaient une fibrillation auriculaire (données disponibles sur demande). Parmi les patients des groupes d'intervention, 1 310 (47 %) avaient reçu un TRC seul et 1 474 (53 %) une association TRC-DCI. Onze des ECR (n = 2 166)<sup>8-14,16-18,21</sup> ont randomisé les patients après implantation réussie du dispositif de TRC, et 3 ECR (n = 2 439)<sup>15,19,20</sup> ont procédé à la randomisation avant l'implantation. Toutes les ECR, à l'exception de 2,<sup>14,17</sup> ont rapporté un financement de l'industrie.

avaient reçu un TRC seul et 1 474 (53 %) une association TRC-DCI. Onze des ECR (n = 2 166)<sup>8-14,16-18,21</sup> ont randomisé les patients après implantation réussie du dispositif de TRC, et 3 ECR (n = 2 439)<sup>15,19,20</sup> ont procédé à la randomisation avant l'implantation. Toutes les ECR, à l'exception de 2,<sup>14,17</sup> ont rapporté un financement de l'industrie.

### Études observationnelles

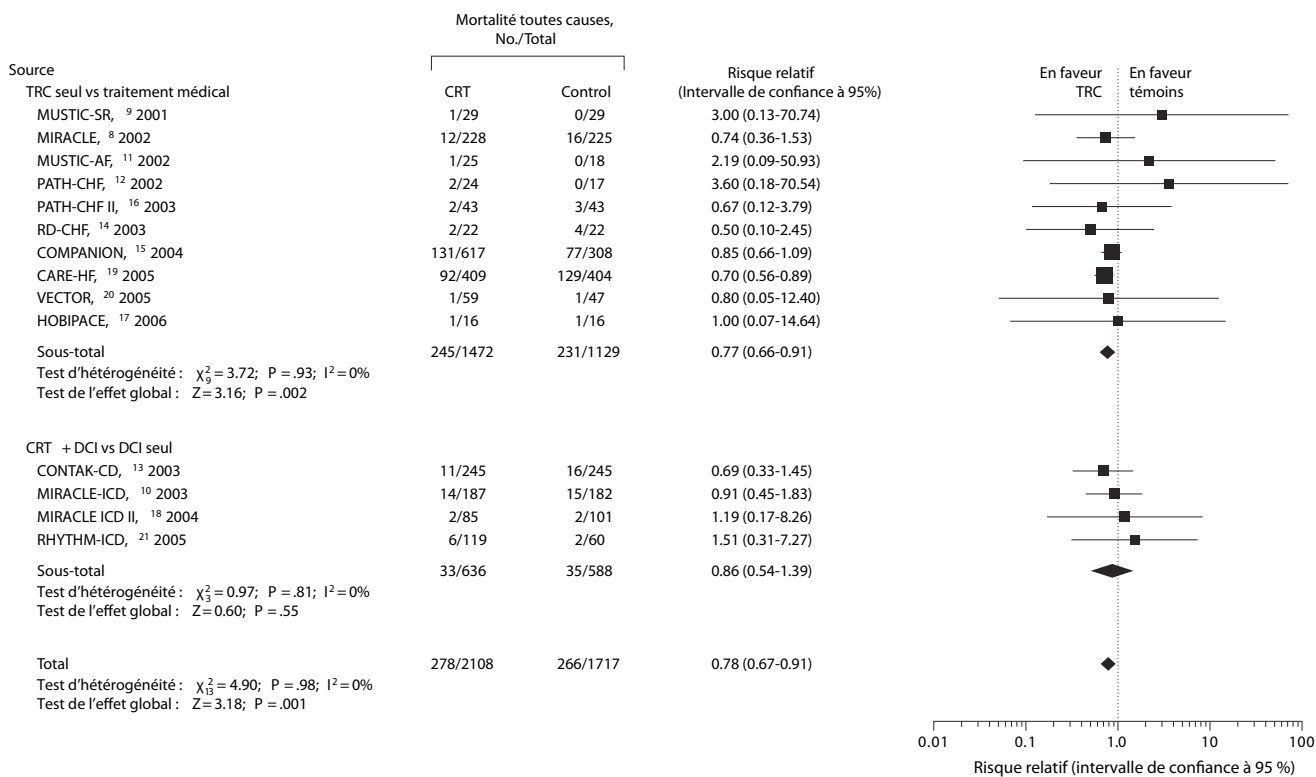
Tous les patients des études observationnelles sur le TRC présentaient une altération de la fonction ventriculaire gauche systolique (étendue moyenne de la FEVG, 17 %-35 %) et un élargissement du QRS (étendue moyenne du QRS, 140-206 ms). Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires à celles des participants aux ECR sur le TRC (âge moyen [ET], 66 [10] ans ; 77 % étaient de sexe masculin et presque tous présentaient des symptômes d'insuffisance cardiaque à l'inclusion [8 % de classe NYHA II et 91 % de classe NYHA III ou IV]).

**Figure 2.** Effet du TRC sur la proportion d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (données d'études randomisées)



TRC indique le traitement de resynchronisation cardiaque ; DCI, défibrillateur cardiaque implantable. La taille des marqueurs de données indique le poids de l'étude.

**Figure 3.** Effet du TRC sur la mortalité toutes causes confondues (Données d'études randomisées)



TRC indique le traitement de resynchronisation cardiaque ; DCI, défibrillateur cardiaque implantable. La taille des marqueurs de données indique le poids de l'étude.

**Efficacité du TRC**

Dans les ECR, 59 % des receveurs de TRC présentaient une amélioration d'au moins 1 classe NYHA entre l'inclusion et 6 mois vs 37 % des témoins (RR, 1,55 ; IC 95 %, 1,25-1,92 pour l'amélioration d'au moins 1 classe NYHA avec TRC). Comparé aux témoins, les patients assignés au TRC présentaient des améliorations dans la FEVG (différence moyenne pondérée, 3,0 % ; IC 95 %, 0,9 %-5,1 %), dans la distance du test de marche de 6 minutes (différence moyenne pondérée, 24 m ; IC 95 %, 13-35 m), et dans la qualité de vie (différence moyenne pondérée du score Minnesota LHF [Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire], 8,0 points ; IC 95 %, 5,6-10,4 points).

Le pourcentage de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque était de 27 % chez les témoins et de 19 % chez les patients assignés au TRC (RR, 0,63 ; IC 95 %, 0,43-0,93) (Figure 2) ; la mortalité toutes causes confondues présentaient des améliorations dans la FEVG (différence moyenne pondérée, 3,0 % ; IC 95 %, 0,9 %-5,1 %), dans la distance du test de marche de 6 minutes (différence moyenne pondérée, 24 m ; IC 95 %, 13-35 m), et dans la qualité de vie (différence moyenne pondérée du score Minnesota LHF [Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire], 8,0 points ; IC 95 %, 5,6-10,4 points).

Le pourcentage de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque était de 27 % chez les témoins et de 19 % chez les patients assignés au TRC (RR, 0,63 ; IC 95 %, 0,43-0,93) (Figure 2) ; la mortalité toutes causes confondues était de 13,2 % chez les patients assignés au TRC vs 15,5 % chez les témoins (RR, 0,78 ; IC 95 %, 0,67-0,91) (Figure 3). Le bénéfice en termes de survie était essentiellement lié aux réductions dans les décès dus à l'insuffisance cardiaque évolutive (RR, 0,64 ; IC 95 %, 0,49-0,84). Bien que la réduction de la mortalité sous TRC ait été visible à 6 mois dans ces études, elle était supérieure dans les ECR ayant les plus longs suivis. Une extension à long

terme de l'étude CARE-HF137 a ainsi confirmé que les bénéfices relatifs de survie sous TRC étaient stables (hazard ratio constant) et que l'ampleur absolue du bénéfice augmentait substantiellement au fil du temps. En conséquence, bien que notre méta-analyse ait démontré la nécessité de traiter 29 patients sur 6 mois pour éviter 1 décès, les données de suivi de l'étude CARE-HF démontraient un nombre de 13 patients à traiter pour éviter 1 décès sur 2 ans, et de 9 patients à traiter sur 3 ans.<sup>137</sup> L'effet à long terme du TRC sur les hospitalisations et l'évolution fonctionnelle reste incertain compte tenu de l'insuffisance des données à ce jour.

Aucun effet de sous-groupe concluant n'a été observé dans les ECR de TRC, bien qu'il convienne de reconnaître que ces études n'étaient pas dotées d'une puissance permettant de détecter les effets de sous-groupes d'ampleur faible à modérée. Ainsi, bien que les investigateurs de l'étude PATH CHF II16 aient rapporté des améliorations significativement supérieures dans la capacité d'effort chez leurs 16 patients ayant un QRS de plus de 150 ms à l'inclusion comparé à ceux présentant des QRS plus courts, les 5 autres ECR<sup>8,10,13,15,19</sup> évaluant ce sous-groupe n'ont pas observé de relation similaire. En outre, bien qu'une analyse post hoc de l'étude MIRACLE<sup>138</sup> ait suggéré que les patients avec une étiologie ischémique présentaient moins d'amélioration dans la FEVG et le volume ventriculaire gauche sous TRC que les patients avec une maladie non-ischémique, l'effet du TRC sur la mortalité ne différait pas entre les patients avec et sans ischémie dans les études CONTAK CD,<sup>13</sup> COMPANION,<sup>15</sup> et CARE-HF19 (3 ECR qui évaluaient spécifiquement cette interaction dans des analyses de sous-groupe prédéfinies).

Les méta-régressions univariées n'ont révélé aucune modification significative de l'effet du TRC sur la mortalité toutes causes confondues, selon la présence ou l'absence de DCI,

l'étiologie ischémique, la durée du suivi, la randomisation pré ou post-implantation de l'appareil, le financement par l'industrie, le score de Jadad, ou les différentes caractéristiques des patients (incluant la classe NYHA, l'âge ou la FEVG, dans la marge étroite de ces ECR). Cependant, ces analyses de méta-régression étant basées sur les données groupées d'un petit nombre d'études relativement homogènes, elles étaient de puissance insuffisante pour détecter des effets de sous-groupes. En revanche, plusieurs facteurs ont été trouvés associés à un bénéfice inférieur du TRC sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (présence d'un DCI chez les témoins et les patients assignés au TRC [ $p < 0,001$ ], classe NYHA II à l'inclusion [ $p = 0,003$ ], et FEVG supérieure [ $p = 0,004$ ]). Bien que le TRC ait significativement réduit la proportion de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque comparé au traitement pharmacologique seul (RR, 0,51 ; IC 95 %, 0,41-0,64 ; dans les 5 ECR rapportant ce critère [280 sur 1 411 patients hospitalisés]), il n'avait aucun effet sur ce critère dans les études comparant l'association TRC-DCI au DCI seul (RR, 1,00 ; IC 95 %, 0,80-1,24 ; dans 2 études [234 sur 859 patients hospitalisés]).

L'étude COMPANION,<sup>15</sup> qui a effectué la seule comparaison directe entre les dispositifs combinant TRC-DCI et le traitement médical seul, a confirmé que l'appareillage combiné réduisait la mortalité toutes causes confondues (hazard ratio, 0,64 ; IC 95 %, 0,48-0,86) et améliorait la performance au test de marche de 6 minutes (différence moyenne pondérée, 45 m ; IC 95 %, 27-63 m), la classe NYHA (RR, 1,49 ; IC 95 %, 1,23-1,81) ; pour l'amélioration d'au moins 1 classe NYHA), et la qualité de vie (différence moyenne pondérée du score Minnesota LHF, 14 points ; IC 95 %, 10-18 points) comparé au traitement pharmacologique seul.

L'étude COMPANION<sup>15</sup> offre également une comparaison secondaire des dispositifs associant TRC et DCI vs TRC seul dans la même étude. Bien que

Traitement de resynchronisation cardiaque chez les patients avec dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique

**Tableau 1.** Taux de réponse rapportés dans les études observationnelles : TRC seul ou dispositifs combinés TRC-DCI

Source	Suivi, mois	Taille d'échantillon	Définition des répondeurs	Proportion de répondeurs, %	Facteurs prédictifs indépendants de réponse positive
<b>Définition fonctionnelle de réponse</b>					
<b>TRC seul</b>					
Bleeker et coll, <sup>34</sup> 2005	6	170	Amélioration ≥ 1 classe NvYHA	78	Analyse par âge <70 vs ≥70 ans *
Chan et coll, <sup>47</sup> 2003	3	63	Amélioration de 10% au test de marche de 6 mn	67	Non effectuée
Lecoq et coll, <sup>72</sup> 2005	6	139	Vivant, pas d'hospitalisation pour ICC, amélioration ≥ 1 classe NYHA ou augmentation > 10% de la VO <sub>2</sub> max pendant test de marche de 6 mn	72	Δ QRS (20 ms)
Lenom et coll, <sup>73</sup> 2005	6	36	Amélioration de classe NYHA	71	Non effectuée
Molhoek et coll, <sup>86</sup> 2005	6	74	Amélioration ≥ 1 classe NYHA	68	Analyse par étiologie*
Sawhney et coll, <sup>109</sup> 2004	3	40	Amélioration ≥ 1 classe NYHA	63	Réponse aiguë au TRC par VTI aortique
Ståhlberg et coll, <sup>112</sup> 2005	6	35	Vivant, pas d'hospitalisation pour ICC, amélioration ≥ 1 classe NYHA ou augmentation > 10% de la VO <sub>2</sub> max pendant test de marche de 6 mn	66	Non effectuée
<b>TRC-DCI combinés</b>					
Alonso et coll, <sup>25</sup> 1999	6	26	Vivant, amélioration ≥ 1 classe NYHA, augmentation de 10% de la VO <sub>2</sub> max	73	Non effectuée
Bax et coll, <sup>33</sup> 2004	6	85	Amélioration ≥ 1 classe NYHA, amélioration au test de marche de 6 mn ≥ 25%	74	Désynchronisation VG initiale ≥ 65 ms
Díaz-Infante et coll, <sup>53</sup> 2005	6	143	Vivant, pas de transplantation cardiaque, amélioration de 10% du test de marche de 6 mn	80	Étiologie, régurgitation mitrale, DTVG < 75 mm
Hernández et coll, <sup>63</sup> 2004	6	28	Amélioration au test de marche de 6 mn ≥ 10%	79	Taux de BNP, étiologie, classe NYHA initiale
Kiès et coll, <sup>65</sup> 2005	6	97	Amélioration ≥ 1 classe NYHA	74	Analyse par diabète sucré vs absence de diabète*
Molhoek et coll, <sup>83</sup> 2004	6	60	Amélioration ≥ 1 classe NYHA	72	Non effectuée
Molhoek et coll, <sup>84</sup> 2004	6	117	Amélioration ≥ 1 classe NYHA	78	Classe NYHA III vs IV
Molhoek et coll, <sup>85</sup> 2004	6	61	Amélioration ≥ 1 classe NYHA	74	Analyse selon QRS initial*
Reuter et coll, <sup>104</sup> 2002	12	102	Amélioration classe NYHA associée à amélioration du score de qualité de vie	82	Etiologie, débit cardiaque
<b>Définition électrocardiographique de réponse</b>					
<b>TRC seul</b>					
Bax et coll, <sup>32</sup> 2003	6	25	Augmentation absolue de la FEVG ≥ 5%	68	Délai de la contraction latérale/septale
Penicka et coll, <sup>97</sup> 2004	6	49	Augmentation relative de la FEVG ≥ 25%	55	Signes d'asynchronisme à l'imagerie doppler tissulaire
Yu et coll, <sup>22</sup> 2002	3-6	141	Réduction du volume téléstolique VG > 10%	62	Aucun
<b>Multiples définitions de réponse</b>					
<b>TRC seul</b>					
Mascioli et coll, <sup>80</sup> 2002	6	68	Amélioration ≥ 1 classe NYHA, augmentation FEVG ≥ 10%	69	Analyse effectuée, aucun facteur trouvé
Yu et coll, <sup>124</sup> 2004	3	30	Réduction du volume téléstolique VG > 15%	57	SA synchronisme systolique à l'imagerie doppler tissulaire
<b>TRC-DCI combinés</b>					
Notabartolo et coll, <sup>92</sup> 2004	3	49	Clinique : 2 des critères suivants : (1) amélioration ≥ 1 classe NYHA, (2) Augmentation > 50 m de la distance au test de marche de 6 mn, ou (3) diminution du score de qualité de vie = 15 points Échocardiographique : réduction du volume téléstolique VG > 15%	75 (clinical) 59 (echo)	Réponse échocardiographique prédite par DVP ; pas de facteurs prédictifs significatifs de réponse clinique

Abbréviations : BNP, peptide natriurétique de type B ; DCI, défibrillateur cardiaque implantable ; DTVG, diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; DVP, doppler veine pulmonaire ; FEVG, Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; ICC, insuffisance cardiaque congestive ; NYHA, New York Heart Association ; TRC, traitement de resynchronisation cardiaque ; VG, ventriculaire gauche ; VO<sub>2</sub>max, consommation d'oxygène maximale ; VTI, intégrale temps vitesse.

\* Non significatif (P > 0,05).

cette dernière comparaison ait été de puissance insuffisante et n'ait pas été prédéfinie dans le protocole, elle démontrait une réduction statistiquement non significative dans la mortalité toutes causes confondues ( $p = 0,13$ ), ainsi que dans le délai au décès ou à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients recevant l'association TRC-DCI comparé à ceux recevant le TRC seul.<sup>15</sup> Ce résultat s'accorde avec notre méta-régression des données d'études groupées suggérant que la combinaison TRC-DCI et le TRC seul présentaient des effets similaires ; il n'est cependant pas non plus définitif.

### Bénéfice du TRC

La survie au fil du temps des receveurs de TRC ou d'une association TRC-DCI était comparable dans les 95 études observationnelles qui rapportaient cette donnée, de même que dans les 14 ECR. Seule 1 étude observationnelle<sup>43</sup> comparait les résultats de patients sous TRC avec ceux de témoins contemporains sans TRC ; leurs observations relatives à une amélioration de la FEVG (différence moyenne pondérée, 4,6 % ; IC 95 %, 2,9 %-6,3 %) et à une réduction des taux de mortalité (RR, 0,64 ; IC 95 %, 0,26-1,56) dans le groupe TRC s'accordaient en ampleur avec les résultats de notre méta-analyse des études sur le TRC.

Les estimations de bénéfice groupées des études d'observation pour les résultats fonctionnels s'accordaient avec celles des ECR d'efficacité. Ainsi, une amélioration d'au moins 1 classe NYHA était observée chez 59 % des patients ayant reçu un dispositif de TRC dans les ECR, et chez 63 % à 82 % des patients dans les études observationnelles (Tableau 1). La détermination du taux de réponse réel au TRC est entravée par l'absence d'une définition de réponse<sup>139</sup> universellement validée, et par le fait que les patients peuvent présenter une réponse clinique mais pas échocardiographique, ou inversement (avec seulement 76 % d'accord entre définitions pour la classification répondeurs/non-répondeurs).<sup>140</sup>

Aucune étude n'a trouvé de covariable régulièrement prédictive de réponse au TRC.

### Tolérance du TRC

Dans 54 études (6 123 patients) sur le TRC seul, le taux de succès des implantations était de 93,0 % (IC 95 %, 92,2 %-93,7 %), le taux de complications mécaniques périopératoires concernait 4,3 % (IC 95 %, 3,6 %-5,1 %) des procédures, et les décès périopératoires étaient recensés chez 0,3 % des patients (IC 95 %, 0,1 %-0,6 %). Pendant un suivi médian de 6 mois, 5 % (IC 95 %, 4 %-7 %) des dispositifs de TRC ont présenté des défaillances, et 1,8 % (IC 95 %, 1,3 %-2,5 %) des patients ont été hospitalisés pour infection au site d'implantation ; pendant un suivi médian de 11 mois, des problèmes de sondes sont survenus avec 6,6 % (IC 95 %, 5,6 %-7,4 %) des appareils de TRC. Bien que de précédentes études se soient inquiétées d'un risque potentiellement majoré de survenue d'événements autres que l'insuffisance cardiaque chez des patients sous TRC (plus particulièrement un risque majoré d'arythmies ventriculaires),<sup>141</sup> le regroupement des données de toutes les ECR n'a pas révélé de risque excédentaire de mort subite (RR, 1,07 ; IC 95 %, 0,79-1,46) ou de décès non cardiaque (RR, 0,81 ; IC 95 %, 0,43-1,52) chez les receveurs d'un dispositif de TRC.

Dans 36 études (5 199 patients) portant sur l'association TRC-DCI, les résultats de tolérance étaient similaires à ceux relatifs aux dispositifs de TRC seul (taux de succès des implantations, 93,7 % [IC 95 %, 92,9 %-94,4 %] ; seul (taux de succès des implantations, 93,7 % [IC 95 %, 92,9 %-94,4 %] ; complications mécaniques périopératoires dans 4,6 % [IC 95 %, 3,7 %-5,6 %] des procédures ; décès périopératoires survenus chez 0,5 % [IC 95 %, 0,2 %-0,8 %] des patients ; pendant un suivi médian de 12 mois, 5 % [IC 95 %, 4,0 %-6,3 %] des dispositifs combinés TRC-DCI ont présenté des défaillances, 1,1 % [IC 95 %, 0,7 %-1,7 %] des patients ont développé des infections au site

d'implantation, et des problèmes de sondes ont été observés chez 7,2 % [IC 95 %, 6,3 %-8,1 %] des patients. Une différence a été observée entre les taux de réussite des implantations ou la fréquence d'événements indésirables des ECR ou des études observationnelles pour le TRC seul ou les associations TRC-DCI.

### Rapport coût-efficacité du TRC

Cinq analyses de décision publiées<sup>142,146</sup> ont étudié le rapport coût-efficacité du traitement de resynchronisation cardiaque. Bien qu'une étude<sup>142</sup> ait estimé que le coût additionnel médian du TRC plus traitement médical comparé à la pharmacothérapie seule atteignait \$107 800 (79 716 €) par année de vie ajustée sur la qualité (QALY), cette estimation était basée sur les résultats des premières ECR sur le TRC (dont la plupart ne rapportait de résultats que dans les 3 premiers mois suivant la mise en œuvre du TRC). Quatre analyses coût-efficacité ultérieures,<sup>143-146</sup> qui intégraient des études publiées plus récemment avec des durées de suivi substantiellement plus longues, rapportaient des coûts supplémentaires inférieurs par année de vie sans invalidité gagnée sous TRC : \$ 19 600 (14 495 €) dans une analyse des données de l'étude COMPANION,<sup>143</sup> £19 319 (28 262 €) dans une analyse des données de l'étude CARE-HF,<sup>144</sup> 7 538 € (10 192 USD) dans une analyse utilisant les données de l'étude COMPANION et les données de suivi à long terme de la base de données CARE-HF,<sup>145</sup> et £16 598 (24 282 €) dans une analyse basée sur les données des 5 plus longues ECR sur le TRC.<sup>146</sup> Une analyse utilisant les données individuelles des patients à long terme de l'étude CARE-HF confirmait que le TRC seul était rentable dans tous les groupes d'âge (variant de 7 139 € [9 653 USD] par QALY chez les patients de 55 ans à 7 982 € [10 792 USD] chez les patients de 75 ans).<sup>145</sup> Il a également été observé que les dispositifs combinant TRC et DCI étaient rentables comparé au traitement médical (18 017 € [US \$ 24 360] par QALY),

mais le rapport coût-efficacité était moins favorable chez les patients plus âgés (15 805 € [21 370 USD] chez les patients de 55 ans vs 22 490 € [30 408 USD] chez ceux de 75 ans).<sup>145</sup> Le cvvzrapport coût-efficacité différentiel des dispositifs combinant TRC et DCI vs TRC seul était cependant significativement supérieur dans toutes ces analyses (\$ 171 538 [126 905 €] par QALY aux États-Unis, £ 34 664 [50 711 €] au Royaume-Uni, et 47 909 € [64 777 USD] en Europe). En conséquence, bien que les dispositifs de TRC seuls se soient révélés clairement rentables comparés au traitement médical seul chez les patients éligibles des études, leur rapport coût-efficacité dans l'utilisation en pratique clinique reste indéterminé, de même que le rapport coût-efficacité différentiel de

**Tableau 2.** Synthèse des données relatives au TRC seul et aux dispositifs combinés TRC-DCI chez des patients avec dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique (FEVG  $\leq$  35 %)\*

Appareil	Autres caractéristiques		Quantité de donnée pour sous-groupe de patient	Qualité des données	Ampleur de l'effet	Conclusion
	Statut symptomatique	Critères électrocardiographiques				
TRC seul	Classe NYHA III ou IV	QRS >120 ms et rythme sinusal	13 ECR, 3481 patients	Élevée (multiples ECR avec résultats homogènes)	Réduction mortalité : RR, 0,78 ; IC 95%, 0,67-0,91 Réduction hospitalisations pour ICC : RR,0,51 :IC 95%, 0,41-0,64	Bénéfice défini
	Classe NYHA II	QRS >120 ms et rythme sinusal	5 ECR, 344 patients	Moyenne (1 petite ECR plus méta-régression post hoc de données groupées de 14 ECR ; peu de patients avaient des symptômes de classe NYHA II) ECR en cours : REVERSE, <sup>149</sup> RAFT†	Pas d'effet significatif sur la mortalité (dans 1 ECR : RR, 1,19 ; IC 95%, 0,17-8,26) ; dans méta-régression, patients avec symptômes de classe II non significativement associés à une réduction de mortalité (P = 0,76) Effet sur hospitalisation inférieur dans ICC de classe NYHA II vs classe III ou IV ; dans méta-régression, symptômes de classe II significativement associés à une réduction	Non concluant
	Classe NYHA III ou IV	QRS >120 ms et bradyarythmie ou fibrillation auriculaire	3 ECR, 191 patients	Faible (méta-régression post hoc de données groupées de 14 ECR) ECR en cours‡ : Trip HF, RAFT,† APAF, BLOCK HF	Dans la méta-régression, pas d'association significative entre patients avec fibrillation auriculaire et réduction de la mortalité ou des hospitalisations (respectivement P = 0,73 et P = 0,58)	Non concluant
	Classe NYHA III ou IV	QRS <120 ms Tout rythme	5 études non randomisées, 120 patients	Faible (analyses secondaires de petites études observationnelles)	Pas de différence significative dans l'amélioration des symptômes et du remodelage VG entre patients avec QRS court et ceux avec QRS large dans toutes les études	Non concluant
	Classe NYHA I	Toute durée de QRS Tout rythme	Aucune	Pas de donnée publiée ECR en cours : REVERSE <sup>149</sup>	Non applicable	Non concluant
Dispositifs TRC-DCI combinés (vs pas d'appareil)	Classe NYHA III ou IV	QRS >120 ms et rythme sinusal	1 ECR, 903 patients dans des groupes de comparaison appropriés	Moyenne (1 grande ECR) ECR en cours : DECREASE-HF, <sup>150</sup> RAFT†	Réduction mortalité : HR, 0,64 ; IC 95%, 0,48-0,86 Réduction mortalité ou hospitalisations toutes causes : HR, 0,80 ; IC 95%, 0,68-0,95	Bénéfice défini
	Tous les autres sous-groupes de patients		Aucune	Aucune donnée publiée ECR en cours : MADIT-CRT, <sup>151</sup> RAFT†	Non applicable	Non concluant
Appareils TRC-DCI combinés (vs TRC seul)	Classe NYHA III ou IV	QRS >120 ms et rythme sinusal	1 ECR, 1 212 patients dans groupes de comparaison appropriés	Moyenne (1 grande ECR, mais comparaison non prédéfinie ou de puissance insuffisante)	Pas d'effet significatif sur la mortalité (RR, 0,83 ; IC 95%, 0,66-1,05) ni sur le délai au décès dans le sous-groupe de classe NYHA IV (HR, 1,27 ; IC 95%, 0,68-2,37)	Non concluant
	Tous les autres sous-groupes de patients		Aucune	Pas donnée publiée	Non applicable	Non concluant

Abréviations : DCI, défibrillateur cardiaque implantable ; ECR, étude contrôlée randomisée ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IC, intervalle de confiance ; HR, hazard ratio ; NYHA, New York Heart Association ; RR, risque relatif ; TRC, traitement de resynchronisation cardiaque ; VG, ventriculaire gauche.

\* À noter que dans certains cas, d'autres considérations pourraient l'emporter sur les données des études (cas d'un patient ne souhaitant pas être réanimé, par exemple) ; à noter également l'absence de données sur les effets du TRC ou du DCI chez des patients d'âge avancé ou présentant des comorbidités graves, comme l'insuffisance rénale terminale.

† Resynchronization/Defibrillation for Advanced Heart Failure Trial (<http://www.clinicaltrials.gov>: NCT00251251).

‡ Les protocoles sont disponibles sur <http://www.clinicaltrials.gov> (Trip HF : NCT00187265 ; APAF : NCT00111527 ; BLOCK-HF : NCT00267098).

l'association TRC-DCI vs TRC seul, en attendant de nouvelles études.

### Proportion de patients en insuffisance cardiaque susceptibles d'être candidats au TRC

Environ 1 % à 3 % de la totalité des patients sortis vivants après leur hospitalisation index pour insuffisance cardiaque, et 15 % à 20 % des patients suivis dans des consultations spécialisées de cardiologie répondaient aux critères d'éligibilité des études de TRC (FEVG  $\leq$  35 %, QRS  $\geq$  120 ms, rythme sinusal, et symptômes de classe NYHA III ou IV malgré un traitement médical optimal).<sup>147</sup> Sur ces patients, environ 50 % répondaient aussi aux critères d'éligibilité pour un DCI.<sup>148</sup>

### Controverses et domaines de recherche des études futures

Malgré les données cohérentes entre les différentes études publiées, certain nombre de zones d'incertitude subsistent. Certaines d'entre elles résultent de la sous-représentation des patients avec des caractéristiques particulières (bradyarythmie, fibrillation auriculaire, symptômes d'insuffisance cardiaque moins sévère, maladies rénales chroniques, ou bloc de branche droit notamment) dans les ECR menées jusqu'ici, et devraient être résolues par les études en cours (Tableau 2). Cependant, certaines autres limites doivent être évoquées concernant les données de TRC présentées ici.

Premièrement, l'une des questions majeures concernant le TRC, comme avec tout nouveau traitement, est de savoir si l'efficacité démontrée dans les ECR se traduit en bénéfice dans la pratique clinique. Cette question est particulièrement importante dans l'utilisation de dispositifs comme les TRC, qui ont été testés dans des populations sélectionnées de patients et qui dépendent d'une compétence technique spécifique. Ainsi, tandis que les études prouvant l'efficacité du TRC incluaient des patients relativement jeunes et une proportion élevée d'hommes, les données de cohortes basées sur la population<sup>147</sup> démon-

trant que dans la pratique clinique, les insuffisants cardiaques sont âgés de presque une décennie de plus et ont une charge de comorbidités substantiellement plus élevée. De récentes études de receveurs de DCI bénéficiaires du Medicare ont confirmé que ces appareils sont implantés chez des patients plus âgés avec davantage de comorbidités<sup>152</sup> que les participants des études analysées, et par des professionnels de santé moins expérimentés exerçant dans des hôpitaux de moindre importance<sup>153</sup> comparé aux praticiens et aux hôpitaux qui participaient aux ECR. Il semble probable que ces tendances s'appliquent également aux implantations de TRC.

Deuxièmement, environ la moitié des patients de notre analyse d'efficacité étaient inclus dans des ECR qui randomisaient les patients seulement après une implantation réussie d'appareil ; en conséquence, les patients ne tolérant pas la procédure ou avec un échec d'implantation n'étaient pas inclus dans les données finales des études. Bien que notre méta-régression n'ait pas révélé d'association statistiquement significative entre ce facteur et l'ampleur des bénéfices démontrés, cette analyse manquait de puissance en raison du nombre restreint d'études ; il est en outre possible que ces ECR surestiment les bénéfices potentiels du TRC et en sous-estiment les risques.

Enfin, nos estimations de succès des implantations et de la tolérance périopératoire vs postopératoire ne sont basées que sur quelques milliers de patients et ne doivent donc pas être considérées comme définitives (surtout à la lumière des récentes expériences de rappels de défibrillateurs).

Ces éléments contribuent à souligner l'importance d'établir un registre de TRC prospectif – semblable au NCDR (National Cardiovascular Data Registry) de la Heart Rhythm Society et de l'ACC (American College of Cardiology) pour les DCI – permettant de fournir des estimations réelles des bénéfices et des risques des dispositifs

de TRC ou de TRC-DCI combinés. Un tel registre fournirait également des données plus que nécessaires sur l'évolution fonctionnelle et la morbidité à long terme avec les dispositifs de TRC et de TRC-DCI combinés ; il permettrait en outre de surveiller les taux de complication, tandis que les intervenants, les dispositifs d'implantation et la complexité des appareils continuent d'évoluer au fil du temps.

Nous n'avons pas pu détecter d'effet de sous-groupe différentiel dans l'efficacité du TRC ; cependant, les analyses en sous-groupes des ECR et nos méta-régressions étaient effectuées post hoc et manquaient de puissance. Les données individuelles des patients inclus dans les ECR menées à ce jour seraient nécessaires pour étudier correctement cette question ; nous pensons en outre que la compilation et l'analyse de ces données devraient constituer une priorité de la recherche dans ce domaine. Il est en effet limitatif de se fier aux critères d'éligibilité de ces ECR pour définir les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement, surtout dans la mesure où plus d'un tiers des receveurs de TRC ne présentaient pas d'améliorations fonctionnelles ou échocardiographique après activation de leur TRC.

Pour exemple, la durée du QRS a été utilisée pour sélectionner les patients candidats au TRC dans les ECR menées jusqu'ici ; cependant, il n'a pas été déterminé si, et dans quelle mesure, l'utilisation de techniques plus récentes pour détecter la désynchronisation électromécanique (comme l'imagerie doppler tissulaire) ou pour détecter les patients à risque majoré d'arythmie ventriculaire (comme l'analyse de l'alternance de l'onde T) aurait un effet sur le bénéfice et la tolérance de ces appareils.<sup>154</sup>

Si le bénéfice additionnel des dispositifs associant TRC-DCI vs DCI seul reste incertain, la question devrait être résolue après l'achèvement des études RAFT (Resynchronization / Defibrillation for Advanced Heart Failure Trial ; <http://www.clinicaltrial.gov>;

NCT00251251) et DECREASE-HF<sup>150</sup> actuellement en cours. Cependant, il n'existe pas, à notre connaissance, d'études randomisées en cours explorant le bénéfice additionnel des dispositifs associant TRC et DCI vs TRC seul, ce qui selon nous constitue une zone fondamentale d'incertitude résiduelle pour les patients avec dysfonctionnement systolique du ventricule gauche. Du fait que le TRC seul semble réduire la fréquence des arythmies ventriculaires<sup>155</sup> et le risque de mort subite à long terme,<sup>137</sup> les bénéfices supplémentaires d'un dispositif combinant TRC et DCI chez les patients éligibles au TRC pourraient être inférieurs à ceux attendus par les cliniciens qui se basent sur les ECR comparant le DCI au traitement pharmacologique. Bien que nous pensions que les dispositifs associant TRC et DCI doivent être envisagés chez les patients éligibles au TRC qui seraient par ailleurs candidats au DCI (patients avec antécédents ou à risque majoré de mort subite cardiaque sans comorbidités significatives), cela ne devrait pas être extrapolé pour avaliser l'implantation de dispositifs combinés chez tous les patients éligibles au TRC ou tous ceux éligibles au DCI. Selon nous, il serait nécessaire que fabricants et chercheurs conçoivent conjointement des études comparant les effets des appareils associant TRC et DCI aux dispositifs de TRC seuls.

## CONCLUSIONS

Le traitement de resynchronisation cardiaque est un traitement efficace et rentable chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV malgré un traitement médical optimal, une FEVG inférieure ou égale à 35 %, un rythme sinusal, et une désynchronisation ventriculaire (actuellement déterminée par un élargissement du QRS). Le TRC améliore la fonction et le remodelage ventriculaires, les symptômes, ainsi que la capacité d'effort des patients, tout en réduisant la fréquence des hospitalisations pour insuffisance

cardiaque de 37 % et de décès de 22 %. Ces bénéfices ont une ampleur similaire à celle rapportée pour le traitement médical par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou  $\beta$ -bloquants, et lui sont complémentaires. Les risques périopercutés du TRC semblent modestes et ont une fréquence similaire à celle rapportée chez les patients subissant l'implantation de stimulateurs double chambre conventionnels ;<sup>156</sup> cependant, il existe un risque de 5 % de défaillance de l'appareil ou de problème de sonde et un risque d'infection de 2 % dans les 6 premiers mois suivant l'implantation, qui doivent être pris en compte dans la décision clinique relative à l'orientation d'un patient pour cette intervention.

Néanmoins, l'implantation d'un dispositif de resynchronisation cardiaque (en particulier de l'électrode du ventricule gauche) peut être techniquement complexe, et les défaillances des appareils ou les problèmes de sondes (le plus souvent avec celle du ventricule gauche) ne sont pas rares. Même lorsque la mise en place des sondes est considérée comme réussie, le TRC ne restaure pas toujours la synchronisation mécanique. Des études visant à définir les patients les plus susceptibles de bénéficier du TRC, comme l'étude Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy Study<sup>157</sup> actuellement en cours, et les positions les plus appropriées dans la paroi ventriculaire pour l'implantation des sondes de stimulation, constituent des priorités de recherche incontestables,<sup>154</sup> de même que les études visant à mieux définir les patients candidats au TRC présentant les risques les plus élevés d'arythmie ventriculaire, et donc les plus susceptibles de tirer profit d'un dispositif combinant TRC et DCI.

**Contribution des auteurs :** Dr McAlister a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et acceptant la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

**Conception et schéma de l'étude :** McAlister, Ezekowitz, Page, Rowe.

**Recueil des données :** McAlister, Ezekowitz, Hooton,

Spooner, Dryden.

**Analyse et interprétation des données :** McAlister, Ezekowitz, Vandermeer, Page, Hltaky, Rowe.

**Rédaction du manuscrit :** McAlister, Ezekowitz, Vandermeer.

**Revue critique du manuscrit :** McAlister, Ezekowitz, Hooton, Vandermeer, Spooner, Dryden, Page, Hltaky, Rowe.

**Analyse statistique :** Vandermeer.

**Obtention du financement :** Rowe.

**Aide administrative, technique et matérielle :** Hooton, Spooner, Dryden.

**Supervision de l'étude :** McAlister, Ezekowitz, Hooton, Dryden.

**Liens financiers :** Le Dr Page est un agent actif de la Heart Rhythm Society et member du panel Circulatory System Device du Medical Devices Advisory Committee, Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Il déclare avoir été au cours des 5 dernières années consultant chez Procter & Gamble Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Forrester Research, Cardiome, Pharma Corp, Alza Corp, Berlex Labs, Hewlett Packard Co, Reliant Pharmaceuticals Inc, Sanofi-Aventis, and Pfizer Inc. Aucun autre auteur n'a rapporté de liens financiers.

**Financement/Soutien :** Ce travail était basé sur un rapport de preuves réalisé par l'University of Alberta Evidence-based Practice Center sous contrat 290-02-0023 de l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US Department of Health and Human Services, Rockville, Md. Les auteurs de cet article sont responsables de son contenu. Le Dr McAlister étudie avec un Population Health Scholar soutenu par la Alberta Heritage Foundation for Medical Research, un nouvel investigateur du Canadian Institutes of Health Research (CIHR), et détient une chaire Merck Frost/Aventis de la prise en charge du patient à l'University of Alberta, Edmonton. Le Dr Ezekowitz a bénéficié du soutien du CIHR. Le Dr Rowe a bénéficié du soutien du 21st Century Canada Research Chairs program du Gouvernement du Canada. Il est aussi soutenu par la Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, et par la Capital Health Authority, Edmonton.

**Rôle du Sponsor :** La source de financement n'a joué aucun rôle dans le recueil, l'analyse ou l'interprétation des données, ni dans la préparation du manuscrit, ou dans la décision de soumettre cet article en vue d'une publication.

**Avertissement :** Les déclarations faites dans cet article ne doivent pas être comprises comme étant approuvées par AHRQ ou les US Department of Health and Human Services.

**Remerciements :** Nous remercions les membres du panel des experts techniques pour cet article AHRQ : Gillian D. Sanders, PhD, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC, William T. Abraham, MD, Division of Cardiovascular Medicine, The Ohio State University, Columbus, et Mary Nix, MS, MT (ASCP), AHRQ, qui ont fourni des directives pour l'étendue et le contenu de cette revue. Nous remercions aussi nos documentalistes, Carol Friesen, MA, MLIS, et Tamara Durec, BSc, MLIS, University of Alberta Evidence-based Practice Center, Edmonton, Alberta, et les relecteurs extérieurs qui ont fait des commentaires écrits sur les premiers drafts du manuscrit : David Atkins, MD, MPH, AHRQ, Eric Fain, MD, St Jude Medical, Sunnyvale, Calif, Martin Fromer, MD, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland, Gordon Moe, MS, MD, FRCP, Heart Failure Program and Biomarker Laboratory, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario,

Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Robert F. Rea, MD, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minn, John Spertus, MD, MPH, Cardiovascular Education and Outcomes Research, University of Missouri, Kansas City, Mo, Bob Thompson, MS, MA, Medtronic Inc, Minneapolis, Minn, et Clyde W. Yancy, MD, Baylor Heart and Vascular Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, Tex. Aucune des personnes mentionnées n'a reçu de compensation financière en dehors du salaire de base payé aux employés de l'University of Alberta Evidence-based Practice Center, qui bénéficie du soutien de AHRQ. Enfin, nous remercions aussi William T. Abraham, MD, C. Leclercq, MD, et S. Cazeau, MD, pour avoir fourni d'autres informations sur leurs études.

## REFERENCES

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [published online ahead of print 2006]. *Circulation*. <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.106.179918v1>. Accessed January 23, 2007.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2003;289:730-740.
- Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2006;27:2682-2688.
- McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;141:381-390.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:377-384.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-1558.
- 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;346:1845-1853.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay (MUSTIC SR). *N Engl J Med*. 2001;344:873-880.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA*. 2003;289:2685-2694.
- Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation (MUSTIC AF). *Eur Heart J*. 2002;23:1780-1787.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026-2033.
- Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454-1459.
- Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D. Upgrading from right ventricular pacing to biventricular pacing in previously paced patients with advanced heart failure: a randomized controlled study (RD-CHF). Presented at: The European Society of Cardiology Congress; August 30-September 3, 2003; Vienna, Austria.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-2150.
- Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2109-2116.
- Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Hamburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1927-1937.
- Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al; Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:2864-2868.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-1549.
- US Food and Drug Administration. St Jude Medical Frontier model 5508L and Frontier II model 5586 Cardiac Resynchronization Therapy Pacemakers (CRT-P) supported on the model 3510 programmer platforms with the model 3307, v4.8m programmer software, part 2: summary of safety and effectiveness [VecTOR]. 2005. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/p030035s003b.pdf>. Accessed September 25, 2006.
- US Food and Drug Administration. St Jude Medical Epic HF System including the Epic HF Model V-338 cardiac resynchronization therapy defibrillator, the Aescula LV model 1055K lead, the QuickSite LV model 1056K lead, and the model 3307, v4.5m programmer software, part 2: summary of safety and effectiveness [RHYTHM ICD]. 2005. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/P030054b.pdf>. Accessed September 25, 2006.
- Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2117-2124.
- Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation*. 2004;110:2389-2394.
- Albertsen AE, Nielsen JC, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Mortensen PT. Left ventricular lead performance in cardiac resynchronization therapy: impact of lead localization and complications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:483-488.
- Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84:1417-1421.
- Ammann P, Kiencke S, Schaer B, et al. Cardiac resynchronization in severe heart failure and left bundle branch block: a single center experience. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:277-282.
- 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.
- Aranda JM Jr, Woo GW, Conti JB, Schofield RS, Conti CR, Hill JA. Use of cardiac resynchronization therapy to optimize beta-blocker therapy in patients with heart failure and prolonged QRS duration. *Am J Cardiol*. 2005;95:889-891.
- Auricchio A, Kloss M, Trautmann SI, 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.
- Azizi M, Castel MA, Behrens S, Rodiger W, Nagele H. Experience with coronary sinus lead implantations for cardiac resynchronization therapy in 244 patients. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2006;17:13-18.
- Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:1166-1171.
- 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;92:1238-1240.
- Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1834-1840.
- Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients <70 versus > or =70 years of age. *Am J Cardiol*. 2005;96:420-422.
- Bleeker GB, Schalij MJ, Nihoyannopoulos P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2264-2269.
- Bleeker GB, Schalij MJ, Holman ER, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with systolic left ventricular dysfunction and symptoms of mild heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;98:230-235.
- Bocchiaro D, Padeletti L, Gasparini M, et al. Biventricular pacing in patients candidate to an ICD. *Eur Heart J*. 2000;2(suppl):J36-J40.
- Bonanno C, Ometto R, Pasinato S, Finocchi G, LaVecchia L, Fontanelli A. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in patients with congestive heart failure. *Ital Heart J*. 2004;5:364-370.
- Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2157-2165.
- Boriani G, Muller CP, Seidl KH, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II Implantable Cardioverter Defibrilla-

- tor (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J*. 2006;151:1050-1058.
41. Boriani G, Gasparini M, Lunati M, et al. Characteristics of ventricular tachyarrhythmias occurring in ischemic versus nonischemic patients implanted with a biventricular cardioverter-defibrillator for primary or secondary prevention of sudden death. *Am Heart J*. 2006;152:527.e1-527.e11.
  42. Boriani G, Regoli F, Saparito D, et al. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: time courses and prediction of response. *Peptides*. 2006;27:1776-1786.
  43. Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, Schulze M, Schnabel A, Strasser RH. Long term biventricular resynchronization therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones. *Heart*. 2005;91:601-605.
  44. Braunschweig F, Mortensen PT, Gras D, et al. Monitoring of physical activity and heart rate variability in patients with chronic heart failure using cardiac resynchronization devices. *Am J Cardiol*. 2005;95:1104-1107.
  45. Cazeau S, Jauvert G, Alonso C, Bordachar P, Lazarus A, Ritter P. Modelisation echographique de l'asynchronisme cardiaque: evaluation prospective avant et apres stimulation multisite [Echographic modelling of cardiac asynchronism: prospective evaluation before and after multisite stimulation]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003;96:659-664.
  46. Chalil S, Yousef ZR, Muihaldeen SA, et al. Pacing-increase in QT dispersion predicts sudden cardiac death following cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2486-2492.
  47. Chan KL, Tang AS, Achilli A, et al. Functional and echocardiographic improvement following multisite biventricular pacing for congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2003;19:387-390.
  48. Cowburn PJ, Patel H, Pipes RR, Parker JD. Contrast nephropathy post cardiac resynchronization therapy: an under-recognized complication with important morbidity. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:899-903.
  49. Da Costa A, Thevenin J, Roche F, et al. Prospective validation of stress echocardiography as an identifier of cardiac resynchronization therapy responders. *Heart Rhythm*. 2006;3:406-413.
  50. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:239-245.
  51. Davis DR, Krahn AD, Tang AS, et al. Long-term outcome of cardiac resynchronization therapy in patients with severe congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2005;21:413-417.
  52. de Sisti A, Toussaint JF, Lavergne T, et al. Determinants of mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: baseline clinical, echocardiographic, and angioscintigraphic evaluation prior to resynchronization. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:1260-1270.
  53. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;95:1436-1440.
  54. Dixon LJ, Murtagh JG, Richardson SG, Chew EW. Reduction in hospitalization rates following cardiac resynchronization therapy in cardiac failure: experience from a single centre. *Europace*. 2004;6:586-589.
  55. Duncan AM, Lim E, Clague J, Gibson DG, Henein MY. Comparison of segmental and global markers of dyssynchrony in predicting clinical response to cardiac resynchronization. *Eur Heart J*. 2006;27:2426-2432.
  56. Ellery S, Paul V, Prenner G, et al. A new endocardial "over-the-wire" or stylet-driven left ventricular lead: first clinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:S31-S35.
  57. Ermis C, Lurie KG, Zhu AX, et al. Biventricular implantable cardioverter defibrillators improve survival compared with biventricular pacing alone in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:862-866.
  58. Fung JW, Yu CM, Chan JY, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on incidence of atrial fibrillation in patients with poor left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2005;96:728-731.
  59. Gaita F, Bocchiardo M, Porciani MC, et al. Should stimulation therapy for congestive heart failure be combined with defibrillation backup? *Am J Cardiol*. 2000;86(9A):165K-168K.
  60. Galvão SS, Barcellos CM, Vasconcelos JT, et al. Ventricular resynchronization through biventricular cardiac pacing for the treatment of refractory heart failure in dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78:39-50.
  61. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a "narrow" QRS. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:169-174.
  62. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Lutikhuis HO, Kerstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:311-320.
  63. Hernández Madrid A, Miguelanez Diaz M, Escobar Cervantes C, et al. Utilidad del peptido natriuretico BNP en la evaluacion de pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con resincronizacion cardiaca [Usefulness of brain natriuretic peptide to evaluate patients with heart failure treated with cardiac resynchronization]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:299-305.
  64. Hua W, Niu HX, Wang FZ, Zhang S, Chen KP, Chen X. Short-term effect of cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or nonischaemic cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119:1507-1510.
  65. Kiès P, Bax JJ, Molhoek SG, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2005;96:108-111.
  66. Kiès P, Leclercq C, Bleeker GB, et al. Cardiac resynchronization therapy in chronic atrial fibrillation: impact on left atrial size and reversal to sinus rhythm. *Heart*. 2006;92:490-494.
  67. Koos R, Sinha AM, Markus K, et al. Comparison of left ventricular lead placement via the coronary venous approach versus lateral thoracotomy in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004;94:59-63.
  68. Krahn AD, Snell L, Yee R, Finan J, Skanes AC, Klein GJ. Biventricular pacing improves quality of life and exercise tolerance in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *Can J Cardiol*. 2002;18:380-387.
  69. Kühlkamp V; InSync 7272 ICD World Wide Investigators. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:790-797.
  70. 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.
  71. Leclercq C, Alonso C, Revault F, et al. Effets a moyen terme de la stimulation multisite biventriculaire dans l'insuffisance cardiaque severe [Medium-term results of multisite biventricular stimulation in severe cardiac failure]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2002;95:253-259.
  72. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:1094-1100.
  73. Lenom V, Materne P, Hoffer E, et al. Resynchronization ventriculaire dans la decompensation cardiaque refractaire [Clinical value of cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure]. *Rev Med Liege*. 2005;60:101-108.
  74. León AR, Abraham WT, Brozena S, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2298-2304.
  75. Lindner O, Vogt J, Kammeier A, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on global and regional oxygen consumption and myocardial blood flow in patients with non-ischaemic and ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2005;26:70-76.
  76. Macioce R, Cappelli F, Demarchi A, et al. Resynchronization of mitral valve annular segments reduces functional mitral regurgitation in cardiac resynchronization therapy. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53:329-333.
  77. Mair H, Sachweh J, Meuris B, et al. Surgical epicardial left ventricular lead versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:235-242.
  78. Mangiacavalli M, Gasparini M, Faletta F, et al. Clinical predictors of marked improvement in left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2006;151:477.e1-477.e6.
  79. Marai I, Gurevitz O, Carasso S, et al. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:880-884.
  80. Mascioli G, Curmis A, Bontempi L, et al. Biventricular pacing for patients with severe congestive heart failure: a single center experience. *Ital Heart J*. 2002;3:598-602.
  81. Mele D, Pasanis G, Capasso F, et al. Left intraventricular myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:1070-1078.
  82. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Effectiveness of resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol*. 2002;90:379-383.
  83. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94:1506-1509.
  84. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93:860-863.
  85. Molhoek SG, van Erven L, Bootsma M, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:308-313.
  86. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Long-term follow-up of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:701-707.
  87. Mortensen PT, Sogaard P, Mansour H, et al. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:339-345.
  88. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1615-1621.
  89. Nagele H, Schmidt E, Petersen B, Schomburg R, Rödiger W. Erfahrungen mit der biventrikulären Schrittmachertherapie bei schwerer Herzinsuffizienz [Experience with biventricular pacing in severe heart failure]. *Herzschrittmacher*. 2001;21:53-61.
  90. Navia JL, Atik FA, Grimm RA, et al. Minimally invasive left ventricular epicardial lead placement: surgical techniques for heart failure resynchronization therapy. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1536-1544.
  91. Niu HX, Hua W, Wang FZ, Zhang S, Chen KP, Chen X. Complications of cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119:449-453.

92. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004;94:817-820.
93. O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, Kertes P, Mohammed W. Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:S24-S26.
94. Oliva F, Frigerio M, Lunati M, et al. Benefits of Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) in patients with advanced congestive heart failure listed for heart transplant [abstract]. Meeting and scientific sessions of the 25th anniversary meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation; April 25, 2005; Philadelphia, Pa. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(suppl 1):S84-S85.
95. Ollitrault J, Ritter P, Mabo P, Garrigue S, Grossin F, Lavergne T. Long-term experience with a pre-shaped left ventricular pacing lead. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:185-188.
96. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Mazzone P, Nardi S, Rosanio S. Combining electrical therapies for advanced heart failure: the Milan experience with biventricular pacing-defibrillation backup combination for primary prevention of sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 2003;91(9A):74F-80F.
97. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. 2004;109:978-983.
98. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:65-69.
99. Porciani MC, Macioce R, Demarchi G, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on the mechanisms underlying functional mitral regurgitation in congestive heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:31-39.
100. Porciani MC, Valsecchi S, Demarchi G, et al. Evolution and prognostic significance of diastolic filling pattern in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2006;112:322-328.
101. Puglisi A, Lunati M, Marullo AG, et al. Limited thoracotomy as a second choice alternative to transvenous implant for cardiac resynchronization therapy delivery. *Eur Heart J*. 2004;25:1063-1069.
102. Purnode P, Blommaert D, Eucher P, et al. Stimulation biventriculaire et insuffisance cardiaque [Biventricular pacing and heart failure]. *Louv Med*. 2004;123:18-27.
103. Reuter S, Garrigue S, Bordachar P, et al. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: correlation between clinical and hemodynamic data. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1713-1717.
104. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2002;89:346-350.
105. Ricci R, Pignatelli C, Ansalone G, et al. Early and late QRS morphology and width in biventricular pacing: relationship to lead site and electrical remodeling. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002;6:279-285.
106. Ritter O, Koller ML, Fey B, et al. Progression of heart failure in right univentricular pacing compared to biventricular pacing. *Int J Cardiol*. 2006;110:359-365.
107. Rossillo A, Verma A, Saad EB, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1120-1125.
108. Salukhe TV, Francis DP, Clague JR, Sutton R, Poole-Wilson P, Henein MY. Chronic heart failure patients with restrictive LV filling pattern have significantly less benefit from cardiac resynchronization therapy than patients with late LV filling pattern. *Int J Cardiol*. 2005;100:5-12.
109. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2004;1:562-567.
110. Saxon LA, Greenfield RA, Crandall BG, Nydegger CC, Orlov M, Van Genderen R. Results of the multicenter RENEWAL 3 AVT clinical study of cardiac resynchronization defibrillator therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:520-525.
111. Søgaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:723-730.
112. Ståhlberg M, Braunschweig F, Gadler F, Karlson H, Linde C. Three year outcome of cardiac resynchronization therapy: a single center evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:1013-1017.
113. Taieb J, Moudni F, Benchaat T, et al. Resynchronization du coeur défaillant par la stimulation [Resynchronization of the failing heart by pacing]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2002;51:289-295.
114. Tedrow UB, Kramer DB, Stevenson LW, et al. Relation of right ventricular peak systolic pressure to major adverse events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1737-1740.
115. Teo WS, Kam R, Hsu LF. Treatment of heart failure: role of biventricular pacing for heart failure not responding well to drug therapy. *Singapore Med J*. 2003;44:114-122.
116. Theuns DA, Thornton AS, Klootwijk AP, et al. Outcome in patients with an ICD incorporating cardiac resynchronization therapy: differences between primary and secondary prophylaxis. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1027-1032.
117. Toussaint JF, Lavergne T, Kerrou K, et al. Basal asynchrony and resynchronization with biventricular pacing predict long-term improvement of LV function in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:1815-1823.
118. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al. Relation of response to cardiac resynchronization therapy to left ventricular reverse remodeling. *Am J Cardiol*. 2006;97:876-881.
119. Waggoner AD, Rovner A, de las Fuentes L, et al. Clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: importance of left ventricular diastolic function and origin of heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:307-313.
120. Witte KKA, Pipes RR, Nanthakumar K, Parker JD. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients: improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail*. 2006;12:199-204.
121. Ypenburg C, van Erven L, Bleeker GB, et al. Benefit of combined resynchronization and defibrillator therapy in heart failure patients with and without ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:464-470.
122. 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.
123. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JF, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91:684-688.
124. Yu CM, Fung JW, Chan CK, et al. Comparison of efficacy of reverse remodeling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1058-1065.
125. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112:1580-1586.
126. Zhang Q, Fung J-H, Auricchio A, et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:1423-1430.
127. Chugh A, Scharf C, Hall B, et al. Prevalence and management of inappropriate detection and therapies in patients with first-generation biventricular pacemaker-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:44-50.
128. de Cock CC, van Campen CM, Visser CA. Major dissection of the coronary sinus and its tributaries during lead implantation for biventricular stimulation: angiographic follow-up. *Europace*. 2004;6:43-47.
129. De Martino G, Sanna T, Dello Russo A, et al. A randomized comparison of alternative techniques to achieve coronary sinus cannulation during biventricular implantation procedures. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;10:227-230.
130. De Martino G, Messano L, Santamaria M, et al. A randomized evaluation of different approaches to coronary sinus venography during biventricular pacemaker implants. *Europace*. 2005;7:73-76.
131. Gasparini M, Galimberti P, Regoli F, Ceriotti C, Bonadies M. Delayed defibrillation testing in patients implanted with biventricular ICD (CRT-D): a reliable and safe approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1279-1283.
132. Kautzner J, Riedlbauchova L, Cihak R, Bytensnik J, Vancura V. Technical aspects of implantation of LV lead for cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:783-790.
133. Lewicka-Nowak E, Sterlinski M, Dabrowska-Kugacka A, et al. Problemy i niepowodzenia zwiazane ze stosowaniem stymulacji dwukomorowej u pacjentow z zaawansowana niewydolnoscia serca [Complications of permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure]. *Folia Cardiol*. 2005;12:343-353.
134. Pürerfellner H, Nesser HJ, Winter S, et al. Transvenous left ventricular lead implantation with the EASYTRAK lead system: the European experience. *Am J Cardiol*. 2000;86(9A):157K-164K.
135. Romeyer-Bouchard C, Da Costa A, Abdellaoui L, et al. Simplified cardiac resynchronization implantation technique involving right access and a triple-guide/single introducer approach. *Heart Rhythm*. 2005;2:714-719.
136. Schuchert A, Seidl K, Pfeiffer D, et al. Two-year performance of a preshaped lead for left ventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:1610-1614.
137. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure (the CARDiac REsynchronization-Heart Failure [CARE-HF] trial extension phase). *Eur Heart J*. 2006;27:1928-1932.
138. Woo GW, Petersen-Stejskal S, Johnson JW, Conti JB, Aranda JA Jr, Curtis AB. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;12:107-113.
139. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:20-26.
140. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:260-263.
141. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation*. 2003;107:740-746.

142. Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2004;141:343-351.
143. Feldman AM, de Lissoyov G, Bristow MR, et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2311-2321.
144. Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2005;26:2681-2688.
145. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J.* 2007;28:42-51.
146. Fox M, Mealing S, Anderson R, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronization (biventricular pacing) for heart failure: a systematic review and economic model. Southampton, England: Peninsula Technology Assessment Group; 2006. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=388638>. Accessed September 28, 2006.
147. McAlister FA, Tu JV, Newman A, et al. How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization? insights from two prospective cohorts. *Eur Heart J.* 2006;27:323-329.
148. Toma M, McAlister F, Ezekowitz J, et al. Proportion of patients followed in a specialized heart failure clinic needing an implantable cardioverter defibrillator as determined by applying different trial eligibility criteria. *Am J Cardiol.* 2006;97:882-885.
149. Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC; REVERSE Study Group. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure—the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J.* 2006;151:288-294.
150. De Lurgio DB, Foster E, Higginbotham MB, Larntz K, Saxon LA. A comparison of cardiac resynchronization by sequential biventricular pacing and left ventricular pacing to simultaneous biventricular pacing: rationale and design of the DECREASE-HF clinical trial. *J Card Fail.* 2005;11:233-239.
151. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial—cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(suppl):34-43.
152. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, et al. The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2493-2497.
153. Al-Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG, Mallenka DJ, Wennberg DE. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1536-1550.
154. Mehra MR, Greenberg BH. Cardiac resynchronization therapy: caveat medicus! *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1145-1148.
155. Ermis C, Seutter R, Zhu AX, et al. Impact of upgrade to cardiac resynchronization therapy on ventricular arrhythmia frequency in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2258-2263.
156. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, et al. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol.* 2003;92:740-741.
157. Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)—study design. *Am Heart J.* 2005;149:600-605.

Let me advise you not to aim too high. The big prizes in our profession are only for the few, and they do not always bring much happiness when gained. "Seekest thou great things? Seek them not," as the wise man said. If you have earned enough for your needs and been able to put a little aside for your old age, and if, at the same time, you have won the esteem of your colleagues and the affection of your patients, you have done well enough, and that measure of success should be within the reach of most of you.

—Sir Robert Hutchison (1871-1960)