REVUES GÉNÉRALES
Rythmologie

Importance du site de stimulation dans la resynchronisation biventriculaire

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de Santé publique. Le traitement par resynchronisation biventriculaire fait maintenant pleinement partie de l'arsenal thérapeutique disponible et validé dans la prise en charge de cette affection. Malgré un gain notable en qualité de vie, fonction cardiaque et espérance de vie pour la grande majorité des patients, 25 à 30 % ne sont pas améliorés après implantation. Parmi les stratégies développées pour limiter ce nombre au maximum, le choix du site de stimulation ventriculaire gauche est certainement un paramètre des plus déterminants. Plusieurs études ont démontré que la réponse hémodynamique était très fortement liée au site sélectionné et ont également observé des variations majeures, y compris intra-individuelles.

Ainsi, pour diminuer le nombre des non-répondeurs mais également pour optimiser la réponse hémodynamique d'un patient donné, le site de stimulation ventriculaire est un paramètre essentiel à prendre en considération. Etant donné les contraintes imposées par le sinus coronaire, il est nécessaire de développer des techniques alternatives d'implantation pour atteindre ces objectifs.

→ **N. DERVAL, S. PLOUX, A. DENIS, F. SACHER, P. BORDACHAR, P. RITTER, M. HOCINI, M. HAISSAGUERRE, P. JAIS**
Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, CHU, BORDEAUX.

L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de Santé publique par l'importance de la population concernée et par ses conséquences socio-économiques. Cette pathologie, dont la prévalence progresse parallèlement à l'augmentation de l'espérance de vie (entre 2 et 3 % de la population à 65 ans), représente 2 % des dépenses totales de santé.

Malgré des progrès constants dans chacun des compartiments de la prise en charge de cette affection : pharmacologiques (inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, antialdostérone), hygiéno-diététiques (réadaptation cardiovasculaire, régime alimentaire…), le pronostic reste sévère avec plus de 50 % de décès à 5 ans. Parmi les approches non pharmacologiques, le traitement par resynchronisation biventriculaire (RBiV) s'est récemment développé et fait maintenant pleinement partie de l'arsenal thérapeutique disponible et validé dans la prise en charge de cette affection.

La pertinence du traitement de l'insuffisance cardiaque par resynchronisation ventriculaire a été démontrée par plusieurs grands essais randomisés qui ont mis en évidence une baisse de la morbi-mortalité, une diminution du remodelage ventriculaire et un gain incontestable de la qualité de vie. Il figure parmi les recommandations internationales des principales sociétés savantes européennes et nord-américaines. Pourtant, ces études retrouvent toujours environ 30 % de patients qui ne sont pas améliorés après l'implantation. Ces patients sont considérés comme "non-répondeurs" au traitement. Compte tenu du mauvais pronostic spontané de ces

patients insuffisants cardiaques sévères, des bénéfices potentiels attendus par la resynchronisation biventriculaire et également du coût engagé dans ce type de traitement, il est d'importance majeure de diminuer ce pourcentage de non-répondeurs au maximum.

Pour attendre cet objectif, trois stratégies ont été développées :
– meilleure sélection des patients avant implantation ;
– recherche du meilleur site d'implantation des sondes de stimulation. De plus en plus de données cliniques et expérimentales montrent que ce choix est capital. Différents facteurs limitent, pour l'instant, l'exploitation de ces données (principalement liés aux contraintes de l'implantation par le sinus coronaire) ;
– optimisation des réglages du stimulateur après l'implantation.

Au-delà même de la notion un peu binaire de réponse/non-réponse à la RBiV, la notion de réponse maximale ou minimale à la RBiV est sans doute plus pertinente et doit être l'objectif de cette thérapeutique. Le choix du site de stimulation est essentiel dans cette problématique.

Données initiales et apparition du "dogme" de la paroi latérale

Le principe de la RBiV décrite pour la première fois par Cazeau *et al.* s'appuie sur un concept fondamental relativement simple : le bloc de branche gauche à des conséquences hémodynamiques délétères sur un ventricule gauche (VG) altéré [1]. La séquence d'activation électrique est ralentie, aboutissant à une contraction retardée de la paroi latérale du VG. Les conséquences mécaniques de ce problème initialement électrique sont multiples : asynchronisme atrioventriculaire, asynchronisme interventriculaire et intraventriculaire, et aboutissent à une baisse des performances hémodynamiques du VG. Ainsi, le traitement par resynchronisation biventriculaire dans l'insuffisance cardiaque suppose, a priori, l'existence d'un asynchronisme de contraction du ventricule gauche et la correction de cet asynchronisme par stimulation électrique.

Le placement de la sonde de stimulation gauche au niveau du site qui assurera la meilleure resynchronisation de l'activation électrique et mécanique du ventricule gauche fait partie des éléments clés pour le succès de la resynchronisation biventriculaire. L'idée de placer la sonde de stimulation dans la région la plus tardive afin de la préactiver et ainsi de réduire l'asynchronisme global du ventricule gauche s'est donc rapidement imposée et plusieurs études sont venues étayer cette hypothèse. Butter *et al.* dans une étude sur 30 patients issus de l'étude PATH-CHF II ont montré que la stimulation de la paroi libre du ventricule gauche entraînait une augmentation significativement supérieure de la dP/dt + (14 % vs 6 %, $p < 0,001$ pour la stimulation VG, 12 % vs 5 %, $p < 0,001$ pour la stimulation biventriculaire) et de la pression pulsée (8 % vs 4 %, $p < 0,001$ pour la stimulation VG, 9 % vs 5 %, $p < 0,001$ pour la stimulation biventriculaire) comparée à la stimulation de la paroi antérieure (***fig. 1***) [2]. Cette étude exploratoire, incluant peu de patients, a été fondamentale dans la genèse du "dogme" de l'implantation de la sonde gauche au plus proche de la paroi latérale.

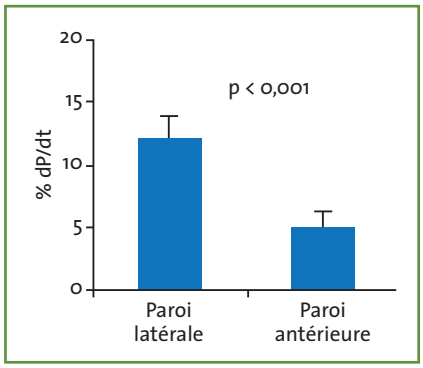

FIG. 1 : Réponse à la stimulation cardiaque de la paroi latérale vs paroi antérieure (+dP/dt max) [2].

Dans une étude plus récente, Ansalone *et al.* ont confirmé ces résultats en montrant un bénéfice supérieur de la resynchronisation biventriculaire lorsque le patient était stimulé dans la zone la plus tardive du ventricule gauche [3]. Ils ont étudié 31 patients candidats à une resynchronisation biventriculaire. La paroi la plus tardive était déterminée par Doppler tissulaire et la position de la sonde par repérage fluoroscopique. Ils retrouvaient une amélioration de tous les patients après resynchronisation biventriculaire, mais l'amélioration est encore supérieure dans le groupe stimulé au niveau de la région la plus tardive qui était latérale ou postérolatérale dans la majorité des cas.

Ces résultats constituent encore l'essentiel des données disponibles justifiant le choix préférentiel de la paroi latérale pour l'implantation de la sonde de stimulation gauche comme défini dans les recommandations internationales actuelles [4]. Ils montrent également que finalement la question de l'importance du site de stimulation n'en est pas vraiment une, car toutes les études confirment son importance, la question fondamentale est celle de la sélection du site de stimulation.

Approche conventionnelle de la RBiV

La question du site d'implantation de la sonde VG entraîne immanquablement la question du mode d'implantation de la sonde gauche, car l'anatomie du sinus coronaire est un facteur limitant majeur. Il détermine les possibilités de positionnement de la sonde de stimulation ventriculaire gauche. Pourtant, malgré le développement du matériel d'implantation (sondes plus fines, plus stables, avec guides hydrophiles…), des possibilités d'analyse du réseau veineux avant implantation (veinographie, scanner coupe fine…), on comprend bien que de nombreuses zones du VG resteront

inaccessibles à la stimulation car éloignées du réseau veineux.

Malgré ces restrictions importantes, le choix reste souvent possible et doit être évalué à la lumière des études récemment publiées. Ypenburg *et al.* ont analysé retrospectivement la position de la sonde VG de 244 patients implantés d'un appareil de RBiV [5]. Ils ont ensuite comparé la position de la sonde avec la zone d'activation mécanique la plus tardive du VG déterminée au préalable par méthode échographique (*speckle tracking radial strain analysis*). Ils ont ainsi démontré que la stimulation gauche au site le plus tardif (mécaniquement) était associé à une meilleure réponse échographique à 6 mois et un meilleur pronostic à plus long terme (le site de stimulation serait un prédicteur indépendant de survie sans hospitalisation à long terme [HR : 0,22 ; p = 0,004]). Plus récemment, Singh *et al.* ont analysé à partir de l'étude prospective MADIT-CRT la relation entre position de la sonde VG et réponse clinique à long terme [6]. Près de 800 patients ont été inclus, la position de la sonde était définie en utilisant le veinogramme du sinus coronaire et la radiographie thoracique post-implantation. Ils ont ainsi montré que la réponse clinique était similaire pour les sondes antérieures, latérales ou postérieures. Les positions de sondes apicales étaient associées à un risque de décès augmenté (HR : 2,91 ; p = 0,004).

Ainsi, même lorsque la sonde gauche est implantée par voie conventionnelle et donc avec une liberté de choix du site d'implantation limitée, plusieurs études ont démontré que ce choix était primordial et avait des conséquences importantes pour le patient en termes de réponse clinique mais également de survie sans événement cardiovasculaire. Pourtant, il y a peu de critères évidents qui permettent de décider a priori du site d'implantation et les études se contredisent souvent. Cela traduit sans doute une réalité complexe et difficile à anticiper de la relation site de stimulation/réponse clinique pour un individu donné.

Approches alternatives

1. Pourquoi ?

Si le choix du site de stimulation gauche a une telle importance dans la réponse à la RBiV, alors on peut légitimement se poser la question d'utiliser une méthode d'implantation alternative permettant d'augmenter significativement les possibilités de choix du site. L'utilisation de telles méthodes, a priori plus risquées que la méthode traditionnelle, a été fortement légitimée par les résultats de plusieurs études hémodynamiques aiguës.

Dekker *et al.* ont étudié 11 patients porteurs de cardiopathie dilatée et candidats à une resynchronisation biventriculaire [7]. Ces patients ont été implantés par voie épicardique chirurgicale. Différentes zones de la paroi libre du ventricule gauche ont été testées selon un protocole standardisé (parois antérieures, antérolatérales, latérales et postérieures au moyen d'électrodes temporaires). Ils ont ainsi montré des variations significatives des performances hémodynamiques en fonction des sites VG (+20 % de +dP/dt max aux meilleurs sites). Nous avons réalisé une étude similaire en utilisant la voie transseptale pour accéder au VG, permettant ainsi un *screening* beaucoup plus exhaustif des sites possibles de stimulation du VG [8].

Onze sites ont ainsi été testés (9 sites endocardiques, 1 site épicardique dans une branche latérale du sinus coronaire et 1 site endocardique en regard du site épicardique) de façon standardisée chez 35 patients porteurs d'une cardiopathie dilatée à coronaires saines et indication pour RBiV. Nous avons pu démontrer que le choix du site de stimulation avait un impact majeur sur la réponse hémodynamique aiguë allant du simple au double (+ 31 % de +dP/dt max au meilleur site contre +15 % avec une stimulation conventionnelle par le sinus coronaire, p < 0,0001). Un des résultats les plus importants de cette étude a été que, pour un même patient, certains sites de stimulation étaient associés à une très bonne réponse hémodynamique alors que d'autres étaient soit neutres, soit délétères. Dans presque tous les cas, nous avons observé des variations très importantes de la réponse hémodynamique (***fig. 2***).

Une étude similaire menée par Spragg *et al.* sur une population de patients ischémiques a confirmé ces résultats et également montré que les meilleures sites de stimulation étaient localisés à distance de zones infarcies du ventricule [9].

Il est donc fondamental de prendre ces résultats en considération et d'envisager des méthodes alternatives d'implantation permettant de sélectionner le site de stimulation adapté à chaque patient. L'objectif est double : premièrement, diminuer le nombre des patients non répondeurs ; deuxièmement, optimiser la réponse des patients répondeurs.

2. Comment ?

La voie chirurgicale

La voie chirurgicale est actuellement l'alternative principale utilisée en cas d'échec de cathétérisme du sinus coronaire. Différentes techniques ont été décrites : par mini-thoracotomie antérieure ou latérale, par thoracoscopie et implantation manuelle ou par thoracoscopie et assistance robotique. Les résultats rapportés sont très bons (complications faibles, bonnes réponses cliniques). Ces techniques représentent une excellente alternative et offre en plus une solution au problème préoccupant des endocardites sur prothèse de stimulation. L'inconvénient reste le nombre toujours limité de sites accessibles et le coût important de la procédure.

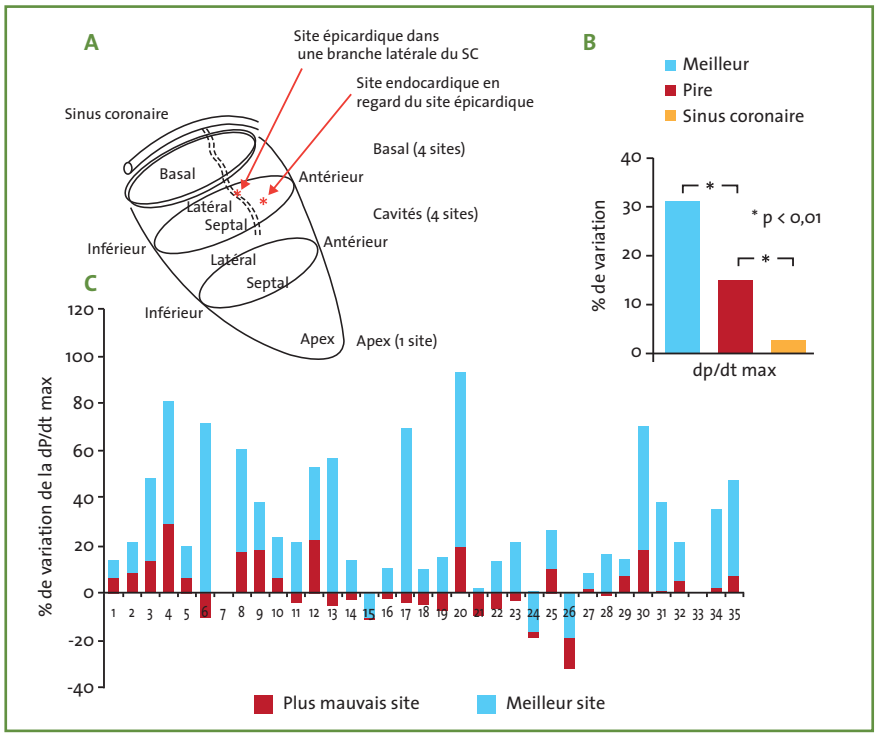

FIG. 2 : Importance du site de stimulation ventriculaire gauche. **A :** représentation schématique des 11 sites de stimulation testés durant l'étude. **B :** réponse hémodynamique à la stimulation VG au meilleur site, au site conventionnel (sinus coronaire latéral) et au plus mauvais site (% d'amélioration de la +dP/dt max entre la stimulation AAI et DDDLV). **C :** réponse hémodynamique extrême à la stimulation VG en fonction du site VG pour chaque patient [8].

● *La voie transseptale*

L'idée d'implanter la sonde de stimulation du ventricule gauche dans l'endocarde en utilisant une approche transseptale est également séduisante. Elle procure l'avantage de choisir complètement le site d'implantation et d'un mode de stimulation plus uniforme et plus proche de la physiologie "tout endocardique". La première description d'une resynchronisation biventriculaire avec mise en place de la sonde gauche par voie transseptale a été publiée en 1998 par Jaïs *et al*. La ponction transseptale était alors réalisée par voie fémorale, la technique s'est progressivement perfectionnée en permettant l'abord jugulaire et plus récemment l'abord conventionnel sous-clavier, évitant ainsi les problèmes de sondes liés à la tunnélisation sous-cutanée (***fig. 3***).

Les risques de thrombose ou d'infection liés à la présence d'une sonde dans la cavité ventriculaire gauche sont encore mal connus. L'anticoagulation continue par AVK est nécessaire.

● *La voie transapicale*

Il s'agit d'une approche encore très marginale. Elle permet l'introduction d'une sonde de stimulation par l'apex du VG après un abord mini-invasif et une stimulation endocardique au site voulu. Il existe pour l'instant peu de données sur cette approche.

● *La stimulation multisite*

Des travaux récents ont montré l'intérêt potentiel de stimuler le ventricule gauche en deux sites distincts. Il s'agit de données encore préliminaire avec un potentiel concernant notamment les insuffisants cardiaques avec QRS fin.

[Perspectives

Parmi les nombreuses avancées technologiques qui touchent le traitement par RBiV, le développement des techniques d'imagerie non invasives sont certainement les plus prometteuses pour comprendre le mécanisme d'action réel de la RBiV et l'identification préopératoire des zones optimales des stimulations. Les techniques de cartographie non invasive sont particulièrement en pleine expansion et permettent enfin d'identifier les zones d'activation tardives, les zones de conduction lentes…

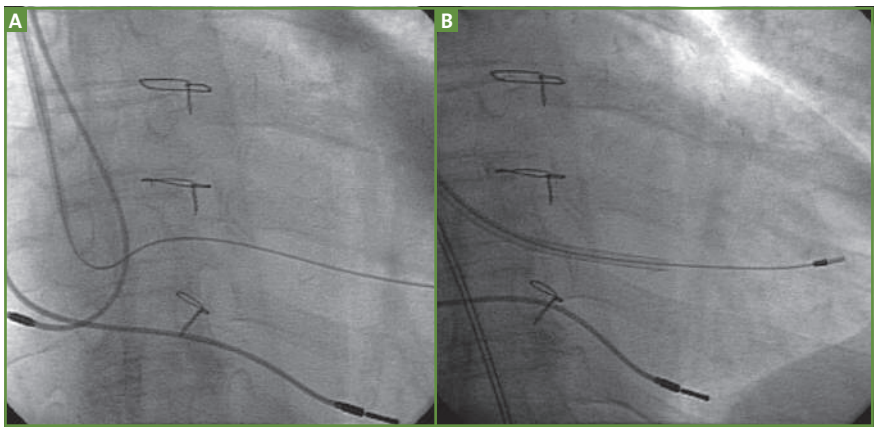

FIG. 3 : Implantation par voie transseptale. **A :** vue fluoroscopique du passage de la gaine de transseptal dans l'OG. **B :** insertion et positionnement de la sonde de stimulation dans la cavité VG.

Revues Générales
Rythmologie

Il ne fait aucun doute que l'intégration de ces données d'activation électriques avec les données mécaniques fournies par l'IRM cardiaque fera prochainement partie de notre pratique quotidienne et permettra de planifier l'implantation des futurs appareils de RBiV pour chaque patient de façon parfaitement individualisée.

Conclusion

Le site de stimulation du ventricule gauche est un paramètre déterminant de la réponse hémodynamique et clinique à la resynchronisation biventriculaire. Le suivi à long terme a montré que le site d'implantation avait également un impact sur la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. La sélection optimale du site d'implantation peut diminuer le taux de non-réponses à la RBiV et améliorer l'importance de la réponse pour un patient donné. Deux problèmes majeurs se posent encore :
– comment sélectionner le site d'implantation en préopératoire ? Il n'existe pas encore de critère fiable pour identifier les zones de réponse optimales ;
– développer des techniques d'implantations alternatives simples et fiables permettant une plus grande liberté dans la sélection du site d'implantation VG.

POINTS FORTS

- 30 % de patients insuffisants cardiaques ne répondent pas à la RBiV.
- Le choix du site de stimulation influence fortement la réponse hémodynamique, clinique et la survie sans événement cardiovasculaire.
- La paroi latérale n'est pas toujours le meilleur site d'implantation.
- Un choix optimal du site de stimulation permet d'améliorer le nombre des répondeurs, mais également d'améliorer la réponse parmi les répondeurs.
- Des stratégies permettant un choix du site d'implantation plus grand sont de plus en plus à considérer.

Bibliographie

1. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S *et al.* Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1994 ; 17 : 1974-1979.
2. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C *et al.* Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation*, 2001 ; 104 : 3026-3029.
3. 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.
4. Krum H. The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the european society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure : Full text (update 2005). *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 2472 ; author reply 2473-2474.
5. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V *et al.* Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 52 : 1402-1409.
6. Singh JP, Klein HU, Huang DT *et al.* Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (madit-crt) trial. *Circulation*, 2011 ; 123 : 1159-1166.
7. Dekker AL, Phelps B, Dijkman B *et al.* Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy : Optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004 ; 127 : 1641-1647.
8. Derval N, Steendijk P, Gula LJ *et al.* Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites : The lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 55 : 566-575.
9. Spragg DD, Feltics BJ, Helm R *et al.* Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopthy. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 56 : 774-781.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.