

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2015

2015TOU31520

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Rémy GENDRE

Le 29 Avril 2015

Recherche de facteurs prédictifs de réponse à la resynchronisation cardiaque ; résultats préliminaires d'une étude prospective, comparant les données obtenues par scintigraphie myocardique de perfusion avec analyse de phase et échocardiographie.

Directeur de thèse : Dr Thomas COGNET

JURY

Monsieur le Professeur Didier CARRIE	Président
Madame le Professeur Isabelle BERRY	Assesseur
Monsieur le Professeur Michel GALINIER	Assesseur
Monsieur le Docteur Olivier LAIREZ	Assesseur
Monsieur le Docteur Pierre MONDOLY	Suppléant
Monsieur le Docteur Thomas COGNET	Membre invité



P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Ph	Pédiatrie	M. ACCADELED F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES F.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD J.P.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STOWHAS J	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE J.M.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADET	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALEGAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIF P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J.-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie	M. TACK J.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury:

Monsieur le Professeur DIDIER Carrié

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Cardiologie

Vous me faites l'honneur de présider mon jury, et je vous en suis très reconnaissant. Votre dévouement à la médecine et à la cardiologie sont un exemple à suivre, vous avez su donner aux services de cardiologie du CHU de Toulouse une reconnaissance et une compétence largement reconnus. Avoir pu figurer parmi vos élèves a été une chance pour moi. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur GALINIER Michel

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Cardiologie

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Votre dynamisme et vos connaissances portent la cardiologie toulousaine à son meilleur niveau. Vous m'avez accompagné dans mes premiers pas d'interne, soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Professeur Isabelle BERRY

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Radiophysique et imagerie médicale

Merci de m'avoir permis de réaliser ce protocole de recherche dans votre service. J'ai découvert le monde de la médecine nucléaire sous votre bienveillance, vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail.

Monsieur le Docteur Olivier LAIREZ

Maitre de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier

Cardiologie, radiophysique et imagerie médicale

Tu m'as fait découvrir l'imagerie cardiaque, tu sais partager tes vastes connaissances. Ces quelques années à tes côtés auront été un plaisir et une grande source d'apprentissage. Je souhaite te voir réussir dans tous tes projets, l'avenir de la Médecine ne peut se concevoir sans des personnes comme toi. Merci de juger mon travail, à bientôt à la Fisti.

Monsieur le Docteur Pierre MONDOLY

Praticien Hospitalier

Cardiologie

Merci de m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail de recherche. Ta patience et tes conseils m'ont fait progressés durant toutes ces années. Ta bonne humeur et ta gentillesse m'ont été précieuses dans ce monde exigeant qu'est la cardiologie.

Monsieur le Docteur Thomas COGNET

Praticien Hospitalier

Cardiologie

Dans la réalisation de ce travail, tu as su me guider, m'accorder une écoute attentive et une aide précieuse. Au fil du temps tu es devenu plus qu'un collègue, un ami dont la présence est non seulement source de bonne humeur mais aussi garante d'un apprentissage rigoureux et passionnant.

A ma famille :

A mon petit Léon : Tu es ma plus grande fierté, reste l'enfant joyeux et curieux que tu es, je serais toujours à tes côtés.

A Catie, la femme de ma vie, pour ton soutien inconditionnel, pour ton amour, pour tes encouragements durant toutes ces épreuves. Je t'aime.

A ma mère, qui m'a transmis son affection pour ses patients et l'envie de débiter des études médicales. Tu as toujours été présente pour moi, tu m'as accompagné, et poussé vers l'avant, durant toutes ses années, je n'y serais pas arrivé sans toi, merci.

A mon père, qui a fait de moi l'homme que je suis. Tu m'as appris la rigueur, la persévérance, le courage. Tu m'as soutenu et tu as toujours su être là pour moi, merci.

A Annie, merci pour ta gentillesse, ta douceur, ta sérénité. Tu m'as guidé et transmis tes valeurs tout au long de ma vie, sans jamais faillir. Tu sais donner de la force aux gens qui t'entourent, tu sais écouter, tu sais rassurer.

A Jean Claude, pour ta patience, pour ton soutien indéfectible. J'aurais tant voulu que tu sois présent pour m'accompagner dans cette épreuve, je pense que tu aurais été fier de moi.

Lucile, ma grande petite sœur, et **Manon**, merci pour votre soutien.

Mathieu, tu t'engages sur une voie difficile, je serai là pour t'aider.

A mes amis :

FMX, Moplik, Baingo, Tinou, Cyrielle, Youen, Jeff, toujours présents dans les moments de détente, comme dans les moments difficiles, votre amitié est un bien inestimable.

Cécile, disponible même dans les moments les plus difficiles, ta présence m'a été nécessaire pour mener à bien ce projet, je t'en suis reconnaissant.

Clément, Loulou, Chloé, Bebeche, Claudine, Ush, Caro, Alain, Angèle, Tess, Mathilde, Julo, Polo, Alex, Rominette, Pipette, Elodie, Ombeline, Mathieu, parce que vous êtes une bande de mec sympa, et que les années d'études sans vous n'auraient pas eu la même saveur.

Emilien (Aurélien), Mathieu, Laurent, Julien, Hélène, Damien, Caroline, Ségolene, Sophie, Jean, merci pour votre soutien, vos conseils, et pour tous les bon moments passés en votre compagnie.

A mes collègues :

Gurbuz, Lucie, Rabah, pour tous ces moments difficiles surmontés ensemble, pour votre soutien, votre aide, vos conseils, et pour tous les moments de plaisirs partagés ensemble.

Aurore, Marion, sans vous cette thèse n'aurait pas vu le jour, je n'oublie pas l'aide précieuse que vous m'avez donné et je vous en suis reconnaissant.

Chakir, mon guide et ma bouée de sauvetage des premiers mois, merci pour ton aide, pour ta gentillesse et ta bonne humeur constante.

Lilian, partenaire en cardio 13, capable de travailler sans relâche, mais toujours disponible pour rendre service, la main sur le cœur comme tout bon aveyronnais.

Olivier, Julia, pour votre bonne humeur et tous les moments partagés à Rodez.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation et à mon enseignement durant cet internat.

A toutes les équipes paramédicales avec lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler, toujours bienveillantes, attentives, dévouées aux patients, et qui m'ont accueillis parmi elles sans conditions.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS	12
LISTE DES ABBREVIATIONS	14
PREMIERE PARTIE : RAPPELS, GENERALITES, REVUE DE LA LITTERATURE.....	16
INSUFFISANCE CARDIAQUE : GENERALITES, EPIDEMIOLOGIE	16
ASYNCHRONISME CARDIAQUE	17
Asynchronisme électrique :	17
Asynchronisme mécanique :	18
RESYNCHRONISATION CARDIAQUE.....	19
Patients en rythme sinusal :	20
Cas particulier du patient en fibrillation atriale	24
Cas particulier du patient présentant une stimulation ventriculaire droite permanente....	24
REPONSE A LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE.....	25
Problème de la définition de la réponse à la resynchronisation cardiaque	25
Quels paramètres mesurer pour apprécier la réponse à la resynchronisation cardiaque ?	26
Etiologie de l'insuffisance cardiaque.....	28
FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE	28
Asynchronisme électrique.....	29
Asynchronisme mécanique évalué par echocardiographie	29
LA SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE DE PERFUSION ET L'ANALYSE DE PHASE DANS L'EVALUATION DE L'ASYNCHRONISME CARDIAQUE	35
La scintigraphie myocardique de perfusion	35
Scintigraphie myocardique de perfusion avec acquisition synchronisée a l'electrocardiogramme	35
L'analyse de phase	36
Avantages potentiels de l'analyse de l'asynchronisme cardiaque par l'etude de la phase	39
Applications cliniques.....	40
DEUXIEME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL.....	42
INTRODUCTION.....	42
MATERIEL ET METHODES	44
Population étudiée.....	44
Protocole de l'étude	44
Echocardiographie	45
Tomoscintigraphie myocardique de perfusion.....	46
Implantation du matériel de resynchronisation cardiaque.	49

Réponse à la resynchronisation cardiaque	49
Variabilité, faisabilité des mesures.	49
Analyse statistique	50
RESULTATS.....	51
Population étudiée.....	51
Variabilité et faisabilité des mesures.	56
Critères d'asynchronisme avant et après activation de la resynchronisation cardiaque ...	58
Réponse à la resynchronisation cardiaque	61
DISCUSSION.....	68
Etude de la phase en TEMP	68
Asynchronisme cardiaque et échocardiographie	70
Limites	71
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	74

TABLE DES TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Mortalité a 1 an et a 5 ans après apparition d'une insuffisance cardiaque, d'après Mosterd et al ³	17
Figure 2 : Mortalité toutes causes confondues en fonction de la durée du QRS et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, d'après Shenkman et al ⁴	18
Figure 3 : Schéma de la disposition des sondes de resynchronisation cardiaque, exemple d'un appareil de resynchronisation cardiaque de marque Medtronic (sources : www.medtronic.fr et d'après Porterfield et al).....	20
Tableau 1 – Caractéristiques des principales études portant sur la resynchronisation cardiaque chez les patients en rythme sinusal.	22
Figure 4 : Recommandations européennes pour l'implantation d'un stimulateur cardiaque avec fonction de resynchronisation, d'après l'European society of cardiology ² (2013)	23
Figure 5 : Méthode de calcul du délai de contraction entre les parois septale et postérieure, coupe parasternale grand axe en TM-DTI.	31
Figure 6 : Méthode de calcul de l'indice SD-TDI : les points d'échantillonnage sont places sur les segments basaux et médians. Le temps d'activation est représenté par l'intervalle entre le début du QRS et le pic de vitesse de contraction pour chaque segment.	32
Figure 7 : Exemple de strain longitudinal normal (étude par speckle tracking).....	32
Figure 8 : Strain longitudinal global d'un myocarde désynchronisé.....	33
Tableau 2 : Résumé des principaux critères d'asynchronisme cardiaque utilisés dans l'étude PROSPECT ³⁹ (critères utilisés dans notre travail en gras).....	34
Figure 9 : Méthode d'analyse de la courbe d'épaississement par le logiciel ECTB.	37
Figure 10 : Exemples de cartes d'activation et d'histogrammes de phase obtenus avec le logiciel QGS.	38
Tableau 3 : Comparaison des indices d'analyse de phase, patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche, logiciel ECTB, d'après Trimble et al ¹³	39
Figure 11 : Méthode de calcul de la moyenne de perfusion de la paroi latérale.	48
Tableau 4: Caractéristiques des patients avant resynchronisation cardiaque.	52
Figure 12 : Détail de la population.....	53
Tableau 5 : Comparaison des groupes CMI et non CMI avant resynchronisation cardiaque.	55
Tableau 6 : Variabilités intra et inter-observateur pour les paramètres d'asynchronisme obtenus par TEMP et échocardiographie.....	56

Figure 13 : Variabilité inter et intra-observateur des paramètres d'asynchronisme obtenus par ETT (SDI) et TEMP (moyenne) avant resynchronisation cardiaque, selon la distribution de Bland et Altman.....	57
Tableau 7: Faisabilité des paramètres d'asynchronisme par TEMP et ETT.	58
Tableau 8: Paramètres d'asynchronisme cardiaque dans la population générale, et selon le type de cardiopathie (n=29)	60
Figure 15 : Corrélations positives entre la moyenne de la phase et différents paramètres ETT (SDI, Temps de pré éjection aortique, temps d'activation segmentaire)	61
Tableau 9: Caractéristiques de base dans les groupes répondeurs et non-répondeurs (jugé sur l'évolution du volume télésystolique, N=25)	62
Tableau 10: Caractéristiques de base dans les groupes répondeur et non-répondeur (jugé sur l'évolution du test de marche de 6 minutes et de la VO2 max, N=21)	63
Tableau 11: Paramètres d'asynchronisme en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque (N=25).....	65
Tableau 12: Paramètres échocardiographiques de base dans les groupes de répondeurs et de non répondeurs (N=25)	66
Tableau 13 : Relation entre la mise en évidence d'une amélioration des paramètres de phase et la réponse à la RC.	67

LISTE DES ABBREVIATIONS

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

β : Bande passante

Θ : Entropie

ε : Strain longitudinal

ε_{PIC} : Strain longitudinal au pic de contraction

ε_{TS} : Strain longitudinal en télésystole

BBG : Bloc de branche gauche

BBD : Bloc de branche droit

CMI : Cardiomyopathie ischémique

CCI : Coefficient de corrélation intra-classe

DCSP : Délai de contraction entre les parois septale et postérieure

Délai AV : Délai auriculo-ventriculaire

Délai VV : Délai de stimulation entre le ventricule droit et le ventricule gauche

DMI : Délai mécanique inter-ventriculaire

ECG : Electrocardiogramme

EC : Ecart type

ETT : Echocardiographie trans-thoracique

FA : Fibrillation auriculaire

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

IC : Insuffisance cardiaque

IC-PFE : Insuffisance cardiaque avec Fraction d'éjection ventriculaire gauche Préservée

IC-PFA : Insuffisance cardiaque avec Fraction d'éjection ventriculaire gauche Altérée

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

NYHA : New York Heart Association

RC : Resynchronisation cardiaque

SDI : Strain delay index

SD-TDI : Déviation standard du temps d'activation de 12 segments myocardiques

Tc : Technétium

TEMP : Tomoscintigraphie par émission mono-photonique

TPE : Temps de pré-ejection

VTS : Volume télésystolique

VTD : Volume télédiastolique

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule gauche

PREMIERE PARTIE : RAPPELS, GENERALITES, REVUE DE LA LITTERATURE

INSUFFISANCE CARDIAQUE : GENERALITES, EPIDEMIOLOGIE

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie comme une anomalie structurelle ou fonctionnelle qui conduit à une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène du corps humain, et ceci malgré une volémie normale. Le diagnostic est porté devant l'apparition de symptômes et de signes cliniques définis, et la mise en évidence d'une dysfonction cardiaque¹.

Sur le plan nosologique, deux types d'IC sont distinguées : l'IC avec préservation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (IC-FEP) et l'IC avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (IC-FEA)². La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est le rapport du volume d'éjection (calculé par la différence entre les volumes télédiastolique et télésystolique) sur le volume télédiastolique. Elle est exprimée en pourcentage et considérée comme normale lorsqu'elle est supérieure à 50%.

L'IC-FEP est de diagnostic plus difficile que l'IC-FEA, et constitue un diagnostic d'exclusion pouvant être affirmé par l'existence d'une dysfonction diastolique sur les données d'échocardiographie.

Dans ce travail nous nous intéresserons plus particulièrement à l'IC-FEA, dont l'évolution naturelle va généralement vers une dilatation des cavités gauches afin de maintenir un volume d'éjection ventriculaire gauche (VG) satisfaisant (éjection d'une fraction plus petite d'un volume plus grand).

Dans les pays considérés comme développés la prévalence de l'insuffisance cardiaque est estimée à 1 à 2 % de la population totale, avec une incidence de 5 à 10 pour 1000 personnes et par an. Cette prévalence augmente avec l'âge et atteint plus de 10% chez les personnes de plus de 70 ans³.

Malgré une amélioration nette et multifactorielle du pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque sur les dernières décennies, il s'agit d'une pathologie grave avec chez les hommes une mortalité à 1 et 5 ans respectivement de 28 et 59% et chez les femmes de 24 et 45% (figure 1).

Figure 1 : Mortalité a 1 an et a 5 ans après apparition d'une insuffisance cardiaque, d'après Mosterd et al³.

Table 7 Age adjusted mortality (%) after onset of heart failure in men and women aged 65–74 years in the Framingham heart study during the period 1950–1999

Period	1 year mortality in men	1 year mortality in women	5 year mortality in men	5 year mortality in women
1950–1969	30	28	70	57
1970–1979	41	28	75	59
1980–1989	33 (30)	27 (20)	65 (65)	51 (51)
1990–1999	28 (21)	24 (17)	59 (50)	45 (46)

Data in parentheses are from Olmsted County (4537 heart failure patients with a mean age of 79 years for women and 73 years for men).^{23 w46}

ASYNCHRONISME CARDIAQUE

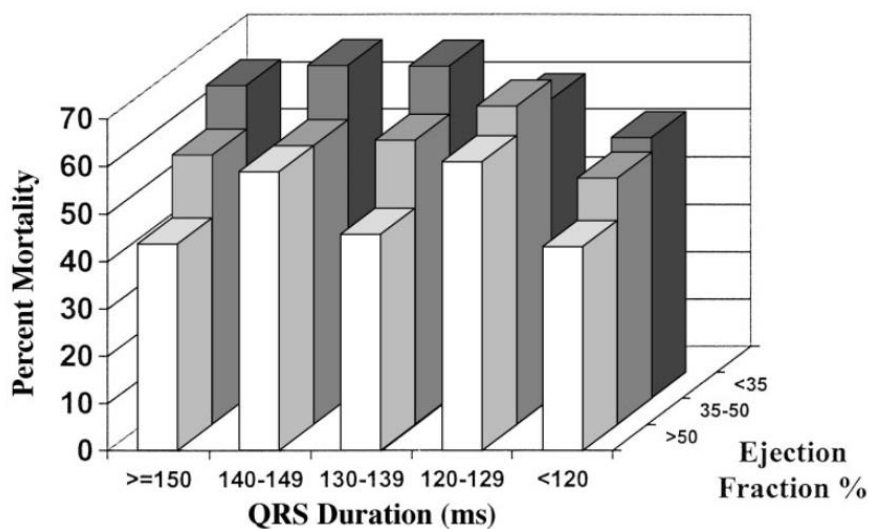
ASYNCHRONISME ELECTRIQUE

Sur l'électrocardiogramme de surface (ECG) le complexe QRS représente la somme vectorielle des courants électriques générés par la masse myocardique au cours du temps. L'influx électrique normal se propage de façon uniforme dans le myocarde via la conduction rapide du faisceau de Purkinje. Dans le cas d'un myocarde endommagé, l'altération des propriétés de conduction influence la vitesse et la direction de la propagation du courant électrique. La dépolarisation ventriculaire anormale, traduite par un allongement du complexe QRS, crée des zones de myocarde dépolarisé de façon précoce et d'autres de façon tardive générant ainsi un asynchronisme électrique.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, on constate l'apparition de diverses anomalies de conduction avec entre autres les blocs de branches. Dans une population d'insuffisant cardiaque de 3471 patients, Shenkman et al.⁴ a montré un élargissement du complexe QRS (>120ms) chez 25% des hommes et 17% des femmes. L'allongement du QRS

est associé à une dégradation significative des paramètres hémodynamiques en lien essentiellement avec une diminution du remplissage VG, une altération de la contractilité, une augmentation de la durée et donc de la sévérité de la fuite mitrale^{5, 6}. Par ailleurs, l'impact pronostic de cet asynchronisme est largement démontré puisque la présence d'un bloc de branche est significativement corrélée à l'augmentation de la mortalité chez les patients porteurs d'IC-FA⁴ (figure 2).

Figure 2 : Mortalité toutes causes confondues en fonction de la durée du QRS et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, d'après Shenkman et al⁴.



ASYNCHRONISME MECANIQUE

L'asynchronisme mécanique se divise en deux entités : l'**asynchronisme inter-ventriculaire** et l'**asynchronisme intra-ventriculaire**.

L'asynchronisme inter-ventriculaire mesure le délai d'activation entre le ventricule droit (VD) et le VG. L'asynchronisme intra-ventriculaire se réfère aux temps d'activation variables d'une région au sein du VG. Certains auteurs vont plus loin et différencient l'asynchronisme intra-ventriculaire spatial⁷ ; qui résulte du délai d'activation électrique d'un segment myocardique donné avec comme conséquence une contraction plus précoce ou plus tardive que les autres segments, de l'asynchronisme temporel, caractérisé par une contraction VG retardée dans son

ensemble, pouvant se prolonger après ouverture de la valve mitrale (overlap mitral) ou de la fermeture de la valve aortique (overlap aortique).

L'asynchronisme mécanique peut être évalué grâce à diverses techniques d'imagerie cardiaque comme l'échocardiographie trans-thoracique (ETT)⁸⁻¹⁰, l'IRM cardiaque¹¹ ou la scintigraphie cardiaque de perfusion avec analyse phase^{12,13}, sa mise en évidence est associée à un pronostic défavorable⁸.

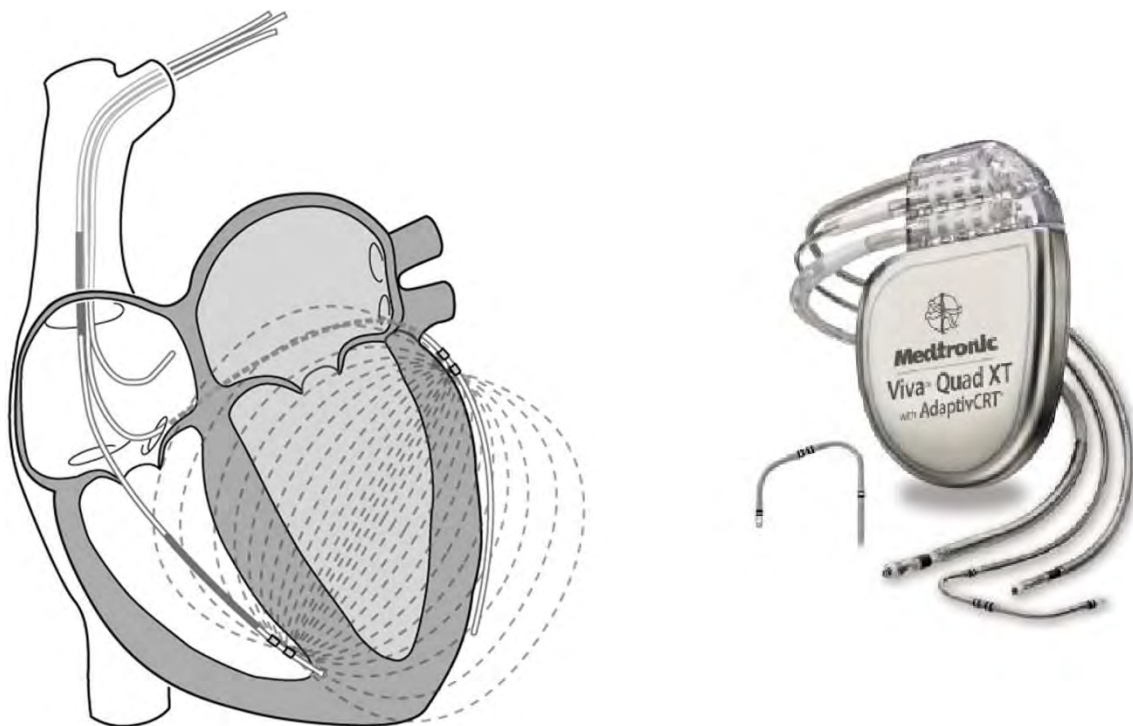
L'asynchronisme électrique et l'asynchronisme mécanique, reliés par le couplage électromécanique, ne sont pas forcément associés, en effet plusieurs auteurs ont montrés que dans des populations d'insuffisants cardiaque, les patients présentant un complexe QRS fin présentaient un asynchronisme mécanique dans 40% des cas, alors qu'en cas de QRS large un asynchronisme mécanique était retrouvé dans 70% des cas^{8,14}.

RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

L'avancement des recherches sur l'asynchronisme cardiaque à la fin des années 90 a permis d'imaginer un nouvel aspect du traitement de l'insuffisance cardiaque : la resynchronisation cardiaque (RC). Le principe de cette technique consiste à implanter, généralement par voie percutanée, après ponction veineuse, un stimulateur cardiaque relié à trois sondes de stimulation. La première sonde est placée dans l'oreillette droite, la deuxième à l'apex du VD ; la dernière sonde étant placée en regard de la paroi latérale du VG via le sinus coronaire. Le délai auriculo-ventriculaire (délai AV) est réglé de façon optimale, la stimulation ventriculaire se fait à droite et à gauche dans le même temps ou selon un délai programmé (délais VV).

Il est actuellement reconnu que la RC permet une amélioration significative de la fonction systolique VG (grâce au remodelage inverse, par diminution des volumes télésystolique et télédiastolique), une diminution de la régurgitation mitrale et de la dyskinésie septale^{15,16}.

Figure 3 : Schéma de la disposition des sondes de resynchronisation cardiaque, exemple d'un appareil de resynchronisation cardiaque de marque Medtronic (sources : www.medtronic.fr et d'après Porterfield et al)



PATIENTS EN RYTHME SINUSAL

A ce jour, de nombreuses études de forte puissance statistique ont montré un bénéfice à la RC chez les patients en rythme sinusal (Tableau 1), tant sur les paramètres fonctionnels et l'amélioration des symptômes d'IC que sur la morbi-mortalité ; de ses études ressortent les points suivants :

- La RC améliore la survie des patients et diminue la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, comme le montrent entre autres les études COMPANION¹⁷ (1520 patients, 68% de mortalité dans le groupe traitement médical et 56% de mortalité dans le groupe RC sur une période de 12 mois) et CARE-HF¹⁸ (813 patients, 55% contre 39% sur une période de 30 mois)
- L'amélioration fonctionnelle est prouvée après RC : évaluation avec le stade de dyspnée sur l'échelle de la New York Heart Association (NHYA), des questionnaires de qualité de vie, ou sur les performances à l'effort lors du test de marche de 6 minutes et de la mesure de la consommation maximale en oxygène (VO₂max). Dans l'étude

MIRACLE¹⁵ (453 patients), il a été montré une amélioration significative de la distance de marche sur 6 minutes de 39 mètres dans le bras RC contre 10 mètres dans le bras traitement médical ainsi qu'une amélioration des scores de qualité de vie. L'étude PATCH-CHF¹⁹ ainsi que Lecoq et al.²⁰ ont montré sur des cohortes respectivement de 41 et 139 patients une amélioration significative de la VO₂max après l'activation de la RC.

- Les bénéfices obtenus par RC sont également évaluables sur le plan morphologique, en particulier grâce à l'utilisation de l'ETT. L'étude MIRACLE a montré une amélioration significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez les patients resynchronisés (+4,6% contre -0,2% dans le groupe contrôle), ainsi qu'une réduction de l'importance de la fuite mitrale (jugée sur la taille de l'orifice régurgitant avec une réduction de 2,7% contre 0,5% dans le groupe témoin). Le remodelage inverse est évalué quant à lui par la mesure du volume VG et en particulier sur la variation du volume télésystolique (VTS). L'étude REVERSE²¹ ayant porté sur des patients dont le statut fonctionnel était peu altéré (NYHA 1 et 2) a montré une amélioration significative du VTS à 12 mois de la mise en place d'une RC (-18,4 +/- 29,5 ml/m² contre -1,3 +/- 23,4 ml/m² dans le groupe témoin). Dans ce sens, l'étude MADIT-CRT¹⁶ portant sur une très large cohorte de 1820 patients a également montré une réduction significative du VTS (-58 ml en moyenne contre -18 ml dans le groupe contrôle) et du VTD (-15 ml contre -52 ml).

On retiendra que les critères d'inclusion communs à toutes ces études sont d'une part la présence d'un asynchronisme électrique avec en moyenne un allongement du QRS supérieur à 120 ms, et d'autre part la présence d'une insuffisance cardiaque par dysfonction systolique attesté par une FEVG inférieure à 35%.

Le caractère symptomatique de l'insuffisance cardiaque est à l'heure actuelle un critère indispensable pour retenir l'indication de l'implantation d'une RC. En effet, le bénéfice de cette thérapie n'a été démontré que chez les patients présentant une dyspnée de stade 2, 3 voire 4 mais ambulatoire^{15, 18, 21, 22}. A contrario, la RC n'a pas d'effet sur la morbi-mortalité chez les patients en stade NYHA 1¹⁶ et présente même une tendance délétère²³, et ceci même en optimisant la sélection des patients grâce à l'ETT²⁴. Par ailleurs, l'implantation d'une RC ne se justifie qu'après mise en place d'un traitement médical considéré comme optimal, tant en terme de molécules que de posologie. Les résultats de ces différentes études ont abouti à la

réalisation de recommandations internationales portant sur l'indication de la resynchronisation cardiaque chez les patients en rythme sinusal (figure 4).

Tableau 1 – Caractéristiques des principales études portant sur la resynchronisation cardiaque chez les patients en rythme sinusal.

Essai clinique	Nb de patients	Design	NYHA	FEVG	QRS	Critère primaire	Critère secondaire	Constatations
PATCH-CHF	41	Simple aveugle, étude croisées, randomisation stim VD vs VG vs BiV	III-IV	NC	>150	VO2 max, test de marche	Classe NYHA, score qualité de vie, hospitalisations	CR améliore NYHA, qualité de vie et test de marche, réduction des hospitalisations
MIRACLE	453	Double aveugle, randomisé RC Vs TMO	III-IV	<35%	>130	NYHA, test de marche, qualité de vie	VO2 max, VTD, VTS, IM, score composite	Amélioration NYHA, qualité de vie et test de marche, réduction VTD, IM et augmentation FEVG
CONTAK-CD	490	Double aveugle, randomisé RC+D Vs Def. seul, 6 mois de recul	II-III-IV	<35%	>120	NYHA, test de marche, qualité de vie	Volumes VG, FEVG, score composite incluant mortalité, TDR grave et hospitalisations	Amélioration test de marche, NYHA, Qualité de vie, réduction volumes VG et augmentation FEVG
COMPANION	1520	Double aveugle, randomisé, ttt médical Vs RC, évaluation à 15 mois	III-IV	<35%	>120	Mortalité toutes causes ou hospitalisation	Mortalité d'origine cardiaque	Réduction de la mortalité ou des hospitalisations
CARE-HF	813	Double aveugle, randomisé RC Vs TMO, évaluation a 29 mois	III-IV	<35%	>120	Mortalité toutes causes ou hospitalisation	Mortalité toutes causes, classe NYHA, qualité de vie	Réduction de mortalité toutes causes, amélioration NYHA et qualité de vie
REVERSE	610	Double aveugle, randomisé RC ON Vs RC OFF, évaluation a 12 mois	I-II	<40%	>120	% dégradation évalué par score composite	VTS, hospitalisations pour IC et mortalité toutes causes	Pas de différence sur le critère principal, pas de réduction de la mortalité, réduction du VTS et diminution des hospitalisations
MADIT-CRT	1820	Simple aveugle, RC+D Vs RC	I-II	<30%	>130	Mortalité toutes causes ou hospitalisations pour IC	Mortalité toutes causes et mortalité d'origine cardiovasculaire	Diminution du nombre d'hospitalisations pour IC, et du VTS. Pas de réduction de la mortalité toutes causes
RAFT	1798	Double aveugle, randomisé RC Vs def. Evaluation a 40 mois.	II-III	<30%	>120	Mortalité toutes causes ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque	Mortalité toutes causes et mortalité d'origine cardiaque	RC réduit la mortalité toutes causes ou les hospitalisations pour IC.

CARE-HF: Cardiac Resynchronization-Heart Failure; CONTAK-CD: CONTAK-Cardiac Defibrillator; COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; MADIT-CRT ¼ Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy; MIRACLE : Multicenter Randomized Clinical Evaluation; MIRACLE-ICD: Multicenter Implantable Cardioverter Defibrillator trials; NYHA : New York Heart Association; PATH-CHF: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial; VD : Ventricule droit, VG : ventricule gauche, BiV : Bi-Ventriculaire, TMO : Traitement médical optimal, RC : resynchronisation cardiaque, RC+D : resynchronisation cardiaque associé a une fonction de défibrillation, Def : défibrillateur, VTS : volume télésystolique, VTD : Volume télédiastolique,

Figure 4 : Recommandations européennes pour l'implantation d'un stimulateur cardiaque avec fonction de resynchronisation, d'après l'European society of cardiology² (2013)

	Classe de recommandation	Niveau de preuve
1) BBG avec durée de QRS>150 ms. RC recommandée dans l'IC-FEA avec FEVG<35% chez les patients restant en classe NYHA 2, 3 et 4 (ambulatoire) malgré un traitement médical optimal.	I	A
2) BBG avec durée de QRS entre 120 et 150 ms RC recommandée dans l'IC-FEA avec FEVG<35% % chez les patients restant en classe NYHA 2, 3 ou 4 (ambulatoire) malgré un traitement médical optimal.	I	B
3) QRS>150 ms sans aspect de BBG RC peut être implantée dans l'IC-FEA avec FEVG<35% chez les patients restant en classe NYHA 2, 3 ou 4 malgré un traitement médical optimal.	IIa	B
4) QRS entre 120 et 150 ms sans aspect de BBG RC peut être discutée dans l'IC-FEA avec FEVG<35% chez les patients restant en classe NYHA 2, 3 ou 4 malgré un traitement médical optimal	IIb	B
5) RC non recommandée chez les patients dont la durée du QRS est inférieure à 120 ms	III	B

BBG : Bloc de branche gauche, FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, IC-FEA : Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection altérée, NYHA : New York heart association,

CAS PARTICULIER DU PATIENT EN FIBRILLATION ATRIALE

On ne retrouve pas dans la littérature scientifique d'études à grande échelle portant sur la resynchronisation cardiaque chez les patients en fibrillation atriale permanente (FA). Cependant, plusieurs études randomisées de faible effectif suggèrent les mêmes bénéfices que pour la population des patients en RS²⁵⁻²⁸. L'arythmie engendrée par la fibrillation atriale peut donner des difficultés pour obtenir un taux de stimulation bi-ventriculaire proche de 100% (paramètre nécessaire pour obtenir une réponse satisfaisante à la thérapie), ceci en raison de l'apparition de complexes spontanés, de fusions ou de pseudo fusions liés à la FA.

Pour certains auteurs, la solution résiderait dans la réalisation d'une ablation de la jonction auriculo-ventriculaire²⁹, qui présente l'avantage de permettre une stimulation bi-ventriculaire permanente au prix d'une stimulo-dépendance définitive.

Les recommandations européennes actuelles préconisent ainsi la mise en place d'une RC chez les patients en FA présentant une FEVG inférieure à 35%, une largeur de QRS de plus 120 ms en cas de dyspnée de stade 3 ou 4. L'ablation du nœud AV sera proposée en cas de stimulation bi-ventriculaire insuffisante ou en cas d'impossibilité de contrôler la fréquence cardiaque sous traitement médical.

CAS PARTICULIER DU PATIENT PRESENTANT UNE STIMULATION VENTRICULAIRE DROITE PERMANENTE

Il a été montré que les patients bénéficiant d'une stimulation ventriculaire droite au long cours dans le cadre du traitement de bradycardies irréversibles, quelle qu'en soit la cause, peuvent dans certains cas tirer bénéfice de la mise en place d'une RC par ajout d'une sonde de stimulation ventriculaire gauche.

En cas de stimulation ventriculaire droite, l'influx électrique est transmis par l'appareil à l'apex du ventricule droit, et dépolarise le myocarde de proche en proche sans passer par les tissus de conduction spécifique, il en résulte une activation myocardique plus lente traduite sur l'ECG de surface par un aspect de BBG.

La création artificielle de ce bloc de branche gauche est responsable d'un asynchronisme cardiaque mécanique³⁰ qui peut aggraver ou faire apparaître une insuffisance cardiaque par

dégradation de la FEVG, ceci d'autant plus que la FEVG est basse et que le VG est déjà dilaté à l'état de base^{30, 31}. Cette tendance augmente avec le pourcentage de stimulation cardiaque au cours du temps^{32, 33}

Dans ce cas précis, les dernières recommandations européennes² datant de 2013 préconisent l'ajout d'une sonde ventriculaire gauche chez les patients porteurs d'un pace maker avec fort pourcentage de stimulation ventriculaire droite présentant une altération de la FEVG (<35%), et symptomatique en stade NYHA 3 ou 4 toujours sous traitement médical optimal.

REPONSE A LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

PROBLEME DE LA DEFINITION DE LA REPONSE A LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

La réponse à un traitement donné implique qu'un patient soit cliniquement amélioré (diminution des symptômes), tout en améliorant, dans l'idéal, sa survie. Dans le cas de l'IC, il est reconnu que dans certains cas, la réponse à un traitement peut être paradoxale. En effet, certains patients qui restent symptomatiques, continuent à vivre grâce au traitement et inversement, d'autres décèdent alors même qu'une amélioration des symptômes est notée.

Pour la RC, comme pour tout traitement, il n'est pas concevable d'envisager un taux de bonne réponse de 100%, ni même une réponse similaire chez tous les patients d'un groupe de répondeurs, en raison des différences génétiques et biologiques des individus, de la sévérité de leur pathologie et de la cause de leurs maladie.

Notre incapacité à prédire l'évolution de l'IC au cours du temps constitue un obstacle majeur à la définition précise du concept de réponse thérapeutique. En effet la progression de la maladie est hétérogène entre les patients, mais également d'un point de vue individuel, faite de périodes de stabilité plus ou moins longues, entrecoupées d'exacerbations plus ou moins fréquentes et graves.

La notion de réponse à la RC dépend également du niveau d'attente des patients (et de leurs médecins) lors de la mise en place d'un traitement ; les patients très symptomatiques, présentant une dyspnée de classe NYHA 3 voire 4, attendent principalement une réduction

des symptômes et une amélioration de leur qualité de vie, alors que les patients peu symptomatiques attendent plutôt une augmentation de la durée de vie et une apparition plus tardive des symptômes.

QUELS PARAMETRES MESURER POUR APPRECIER LA REPONSE A LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE ?

1) Mortalité

L'IC étant une pathologie grave responsable d'un taux de mortalité bien supérieur à celui de la population générale. L'efficacité d'un traitement peut se traduire par un allongement de la survie. Pour obtenir des résultats significatifs en termes de différence de mortalité, des études comportant un grand nombre de patients et un recul de plusieurs années sont nécessaires, ce qui rend leur mise en place difficile. Les études COMPANION¹⁷ et CARE-HF¹⁸ ont pu, grâce à un suivi respectif de 1520 patients sur 15 mois et de 813 patients sur 29 mois, montrer une réduction significative de la mortalité dans une population d'insuffisants cardiaques « sévères » puisque présentant une dyspnée de classe NYHA 3 ou 4 malgré un traitement médical optimal. A l'inverse l'étude MADIT-CRT¹⁶ n'a pas montré de bénéfices de la RC en terme de mortalité sur une population de 1820 patients suivit sur une moyenne de 28 mois, chez des patients peu symptomatiques présentant une dyspnée de classe NYHA 1 ou 2. Pourtant, dans cette dernière étude, il existe une différence significative quant à la survenue d'épisodes de décompensation cardiaque moins fréquents dans le groupe RC, traduisant ainsi la présence d'une réponse clinique à la RC mais non prise en compte via une analyse de mortalité. Par ailleurs, il est possible qu'avec un suivi plus long chez des patients traités à un stade précoce de leur pathologie, une différence significative ait été mise en évidence.

2) Symptomatologie et paramètres fonctionnels

Du point de vue du patient, la dyspnée apparaît comme le symptôme le plus handicapant, avec pour conséquence une diminution de la tolérance aux efforts, et à un stade encore plus tardif, une limitation des activités de la vie quotidienne. Cet essoufflement peut être mesuré de façon subjective par cotation sur l'échelle NYHA, ou par questionnaires de qualité de vie, méthodes présentant l'inconvénient d'une reproductibilité limitée et d'une variabilité importante³⁴. Le retentissement fonctionnel de l'insuffisance cardiaque peut également être mesuré de façon

objective, en réalisant des mesures à l'effort comme avec le test de marche de 6 minutes, largement employé dans les études sur la RC, et la VO₂ max^{15, 19, 22, 35}. Les tests fonctionnels ont l'inconvénient d'être peu spécifiques de l'IC et peuvent être impactés par d'autres maladies telles que les pathologies de l'appareil locomoteur, fréquentes dans les populations d'IC. D'autre part si plusieurs auteurs ont montré une amélioration significative du test de marche et de la VO₂ max après RC dans des populations d'IC avec dyspnée de classe NYHA 3 et 4, l'étude REVERSE²¹ a montré l'absence d'amélioration des symptômes des patients de stade NYHA 1 et 2. L'utilisation de tests fonctionnels comme critère de réponse chez des patients peu ou pas symptomatiques paraît moins pertinente puisque la marge d'amélioration reste faible.

3) Paramètres anatomiques, remodelage du ventricule gauche

Le remodelage inverse du ventricule gauche est un phénomène largement étudié en cardiologie car traduisant l'efficacité de différents traitements. Il est associé à une réduction de la mortalité à long terme. Ce remodelage inverse est évaluable de façon objective par différentes techniques d'imagerie cardiaque, en particulier l'échocardiographie. L'équipe de Yu et Al³⁶ a ainsi démontré qu'une réduction d'au moins 10% du volume télésystolique du ventricule gauche (VTSVG) mesurée 3 à 6 mois après implantation de RC était prédictif d'une bonne évolution en terme de morbi-mortalité. En effet, les patients ayant un remodelage inverse significatif présentaient un taux de survie de 93% à 3 ans contre 70% dans le groupe sans remodelage. Ypenburg et Al³⁷ a confirmé des résultats similaires avec une valeur seuil de 15% de réduction du VTSVG à 6 mois de l'implantation de la RC puisqu'associée à une réduction significative des hospitalisations pour IC et de la mortalité globale. En pratique, l'évaluation du remodelage ventriculaire est réalisée par ETT en raison de son caractère non invasif, et de la faible disponibilité des autres techniques. La limite de cette technique est en partie liée à sa variabilité intra et surtout inter observateur relativement importante. Dans l'étude PROSPECT, ayant utilisé l'échographie bidimensionnelle pour le calcul des volumes ventriculaires, le coefficient de variation pour la mesure du VTSVG était de 3,8% pour la variabilité intra observateur, et de 14,5% pour la variabilité inter-observateur.

ETIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'étiologie de l'insuffisance cardiaque est un paramètre important à prendre en compte pour apprécier la réponse à la RC. Les patients présentant une IC d'origine ischémique ont en général un taux de réponse plus faible qu'en cas de cardiopathie non ischémique. Dans l'étude MADIT CRT¹⁶, l'étiologie ischémique est non seulement associée à un plus mauvais pronostic sous traitement médical seul, mais cette tendance persiste après mise en place de la resynchronisation avec un taux de non-répondeurs plus important. Cette tendance est retrouvée dans toutes les études prospectives portant sur la RC. Il est intéressant de noter que dans ces mêmes études, le nombre de cardiopathie ischémique est anormalement bas comparé à celui de la population générale. L'effet direct est donc d'améliorer le taux global de réponse qui évolue ainsi de manière inversement proportionnelle au taux de cardiopathies ischémiques. L'explication physiopathologique avancée pour expliquer cette mauvaise réponse semble simple. En effet, un tissu nécrotique présente une capacité de contraction diminuée voire nulle. Ainsi, la mise en place d'une sonde de stimulation sur ce tissu nécrosé ne sera pas suivie d'une contraction efficace et ne permettra donc pas une resynchronisation efficace. Le travail d'Adelstein et Al³⁸ a montré à partir d'une analyse en scintigraphie myocardique de perfusion que plus le pourcentage de myocarde nécrosé est important, plus le taux de non répondeurs est élevé.

FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE

Basée sur les recommandations actuelles, à savoir uniquement la présence de critères d'asynchronisme électrique, la RC ne se montre pas aussi efficace chez tous les patients. Il est communément admis qu'un peu moins d'un tiers des patients implantés ne répondent pas favorablement à la stimulation bi-ventriculaire. L'étude PROSPECT³⁹ a montré une amélioration chez 69% des patients implantés alors que 15% présentaient un statut inchangé et 16% une dégradation au terme du suivi. Les études MIRACLE¹⁵ et FREEDOM⁴⁰ retrouvaient des résultats similaires avec pour chacune de ces études 67% de patients jugés « répondeurs ».

Notre capacité limitée de prédiction de la réponse à la RC est liée à la mauvaise compréhension que nous avons sur les nombreux facteurs impliqués dans la réponse au traitement. Si la RC corrige dans le meilleur des cas l'asynchronisme sur trois niveaux (inter-ventriculaire, auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire), des publications récentes⁴¹ ont montré des effets de la RC sur le génome, transcriptome et protéome. Cette donnée illustre donc la complexité des mécanismes impliqués, et désigne des voies d'action du futur.

ASYNCHRONISME ELECTRIQUE

A l'heure actuelle, l'asynchronisme électrique évalué à partir de l'électrocardiogramme de surface est le principal critère prédictif de réponse à la RC. Dans toutes les études randomisées ayant étudié la RC, il est mis en évidence une augmentation de la probabilité de bonne réponse avec l'élargissement du QRS, ceci étant particulièrement vrai lorsque le QRS mesure plus de 150 ms. D'autre part la morphologie du QRS est à prendre en compte, le bloc de branche gauche (BBG) étant associé à un meilleur taux de réponse que le bloc de branche droit (BBD)^{16, 42} ou le bloc indifférencié.

ASYNCHRONISME MECANIQUE EVALUE PAR ECHOCARDIOGRAPHIE

Le développement d'outils complémentaires destinés à prédire la réponse à la RC via la quantification de l'asynchronisme cardiaque a pour but d'améliorer le taux de répondeurs. Deux axes de travail en imagerie cardiaque ont été abordés jusqu'à présent : d'une part, implanter les patients dont on sait qu'ils tireront un bénéfice de la RC et d'autre part, identifier les patients susceptibles de bénéficier de la RC sans présenter les critères électriques malgré un statut fonctionnel altéré.

L'ETT est à ce jour la technique qui a permis de mettre en évidence le plus de critères d'asynchronisme.

L'étude PROSPECT³⁹, réalisée en 2006, utilisant l'ETT comme facteur prédictif de réponse à la RC, a étudié 12 critères d'asynchronisme (détaillés dans le tableau 2) sur 498 patients, de façon prospective, multicentrique et non randomisée. Parmi les nombreuses études traitant l'asynchronisme cardiaque en ETT, PROSPECT est celle qui présente la meilleure puissance

statistique. Malgré ceci, et alors que chacun de critères d'asynchronisme échocardiographiques semblaient prometteurs dans des études de plus petite taille^{8, 9, 43, 44}, les résultats ne montrent pas de corrélation suffisante entre la présence d'un des critères d'asynchronisme et la réponse à la RC (évaluée sur l'évolution du VTS). La principale cause d'échec était une trop grande variabilité dans les mesures (avec une variabilité intra-observateur de 4% et une variabilité inter-observateur de 14%), potentiellement aggravée par un temps d'apprentissage non respecté.

L'étude echoCRT²⁴ a inclus 809 patients de façon multicentrique, prospective et randomisée. Les patients étaient atteints d'IC-FEA, ne présentaient pas d'élargissement du QRS. Ils étaient sélectionnés pour implantation de RC après mise en évidence de critères d'asynchronisme mécanique par ETT (Délai maximal entre les pics de contraction de 2 parois opposés en TDI, speckle tracking radial, délai entre les parois septale et latérale en coupe grand axe et TDI). Après plus de 3 ans de suivi, il n'existait pas de différence significative entre les deux bras (RC vs traitement médical) sur le critère de jugement principal (décès ou hospitalisation). Ces constatations confirment le manque de précision de l'échocardiographie dans la prédiction de la réponse à la RC au sein d'une population théoriquement non indiquée sur le critère électrique isolé.

D'autres indices d'asynchronisme n'ont pas été testés dans des essais de grande envergure mais semblent prometteurs pour l'avenir. Le Strain Delay Index (SDI), mis en évidence par Lim et Al.¹⁰ et testé sur 100 patients présente une valeur prédictive positive de 73%, et une valeur prédictive négative de 95%. Son utilisation reste cependant limitée par la complexité de mesure de l'indice qui rend son calcul peu compatible avec la pratique clinique quotidienne. Tatsumi et Al.⁴⁵ montre des résultats similaires en étudiant le Strain Dyssynchrony Index, basé sur le strain radial. Ces résultats obtenus sur des cohortes de patients de petite taille méritent des études de validation à plus grande échelle avant d'envisager une utilisation en pratique courante.

Figure 5 : Méthode de calcul du délai de contraction entre les parois septale et postérieure, coupe parasternale grand axe en TM-DTI.

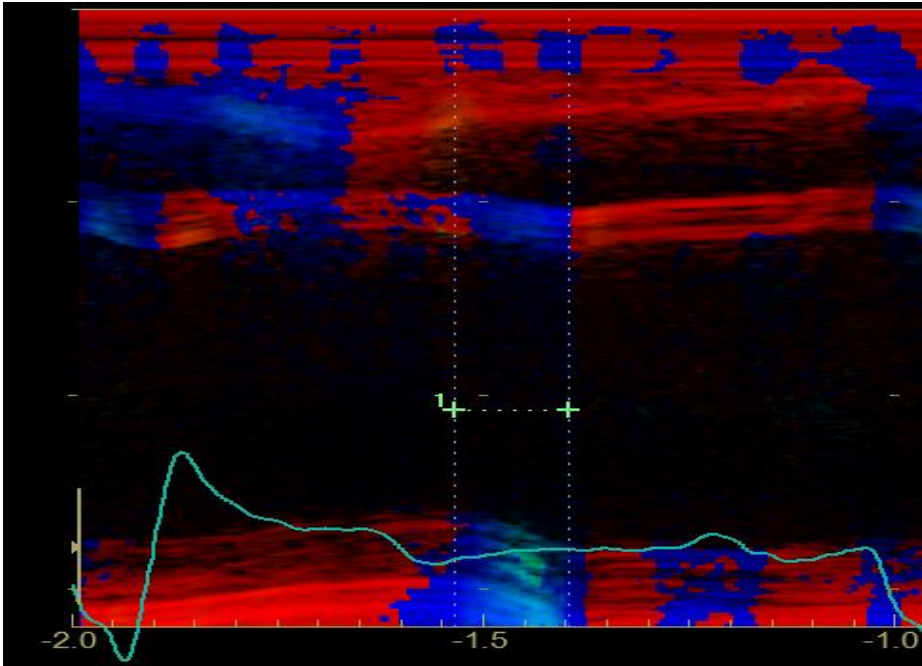


Figure 6 : Méthode de calcul de l'indice SD-TDI : les points d'échantillonnage sont placés sur les segments basaux et médians. Le temps d'activation est représenté par l'intervalle entre le début du QRS et le pic de vitesse de contraction pour chaque segment.

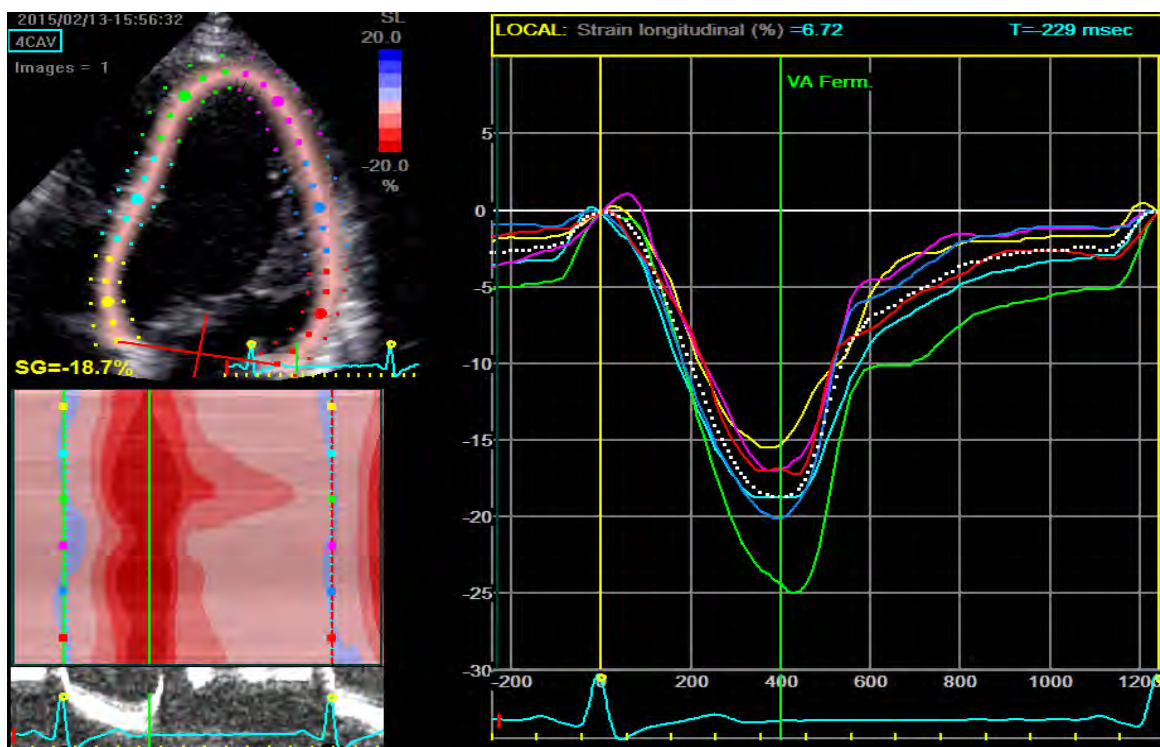
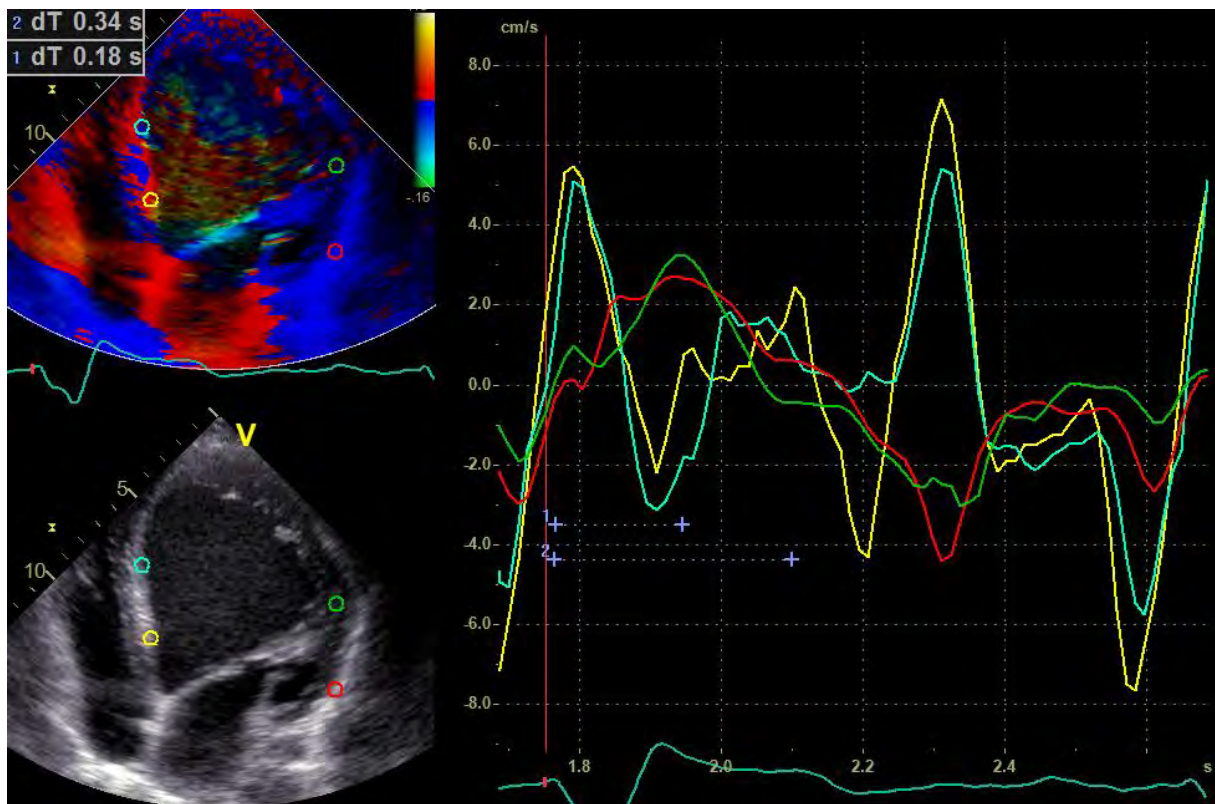


Figure 7 : Exemple de strain longitudinal normal (étude par speckle tracking).

Figure 8 : Strain longitudinal global d'un myocarde désynchronisé.

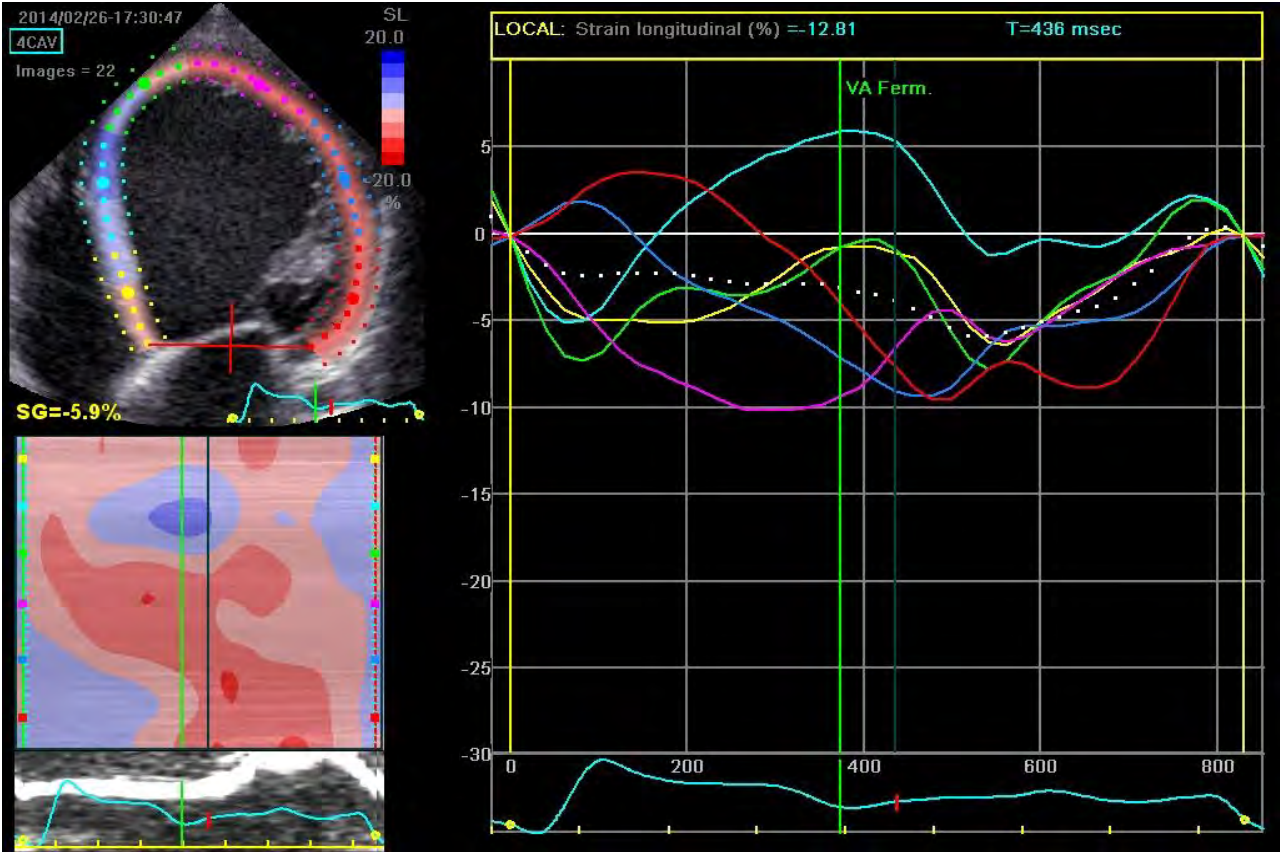


Tableau 2 : Résumé des principaux critères d'asynchronisme cardiaque utilisés dans l'étude PROSPECT³⁹ (critères utilisés dans notre travail en gras).

Indice ETT	Méthode	Technique	Valeur Seuil
DCSP (Délai de contraction entre les parois septale et postérieure)	Mesure du temps entre les pics de contractions des parois septale et postérieure,	M mode Parasternale Petit axe	>130 ms
DMI (Délai mécanique interventriculaire)	Différence entre les temps de preejection aortique et pulmonaire	Doppler pulsé	>40 ms
TRVG (Temps de remplissage du ventricule gauche)	Temps de remplissage mitral compare à la durée du cycle cardiaque, exprimé en pourcentage	Doppler pulsé sur le flux transmitral	<40 ms
TPA (Temps de pré éjection aortique)	Durée du temps de preejection aortique, définit par l'intervalle entre le début du QRS et le début de l'éjection aortique	Doppler pulsé sur la chambre de chasse VG	>140 ms
Overlap mitral	Persistance d'une contraction de la paroi latérale du VG après ouverture de la valve mitrale	M mode et doppler pulsé	Présence
SD-TDI	Ecart type des délais de contraction des 12 segments des couronnes basale et médiane du VG	TDI	>32 ms
DPV (Différence des pics de vitesse)	Calculé par la soustraction entre les temps de contraction maximal et minimal sur les 6 segments basaux	TDI	>110 ms
RCL (Retard de contraction longitudinal)	Persistance de contraction des segments de la base du VG en début de diastole	TDI Strain Rate Imaging	>2 segments

ETT : Echocardiographie trans-thoracique, TDI : Tissular Doppler Imaging, VG : Ventricule gauche

LA SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE DE PERFUSION ET L'ANALYSE DE PHASE DANS L'EVALUATION DE L'ASYNCHRONISME CARDIAQUE

LA SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE DE PERFUSION

Le principe de la scintigraphie myocardique de perfusion consiste en l'injection d'un traceur radioactif ayant une affinité particulière pour les cellules myocardiques. La distribution de ce traceur au niveau des cellules myocardique dépend directement de la perfusion myocardique. Les radiotraceurs utilisés en routine pour la scintigraphie myocardique de perfusion sont le MIBI (Methoxy IsoButil Isonitrile) et la Tetrofosmine, marqués au technétium (Tc99m), ainsi que le thallium (Tl 201). Le MIBI et la Tétrofosmine sont captés par les myocytes à leur premier passage ; la distribution du radiotraceur reflète donc la perfusion myocardique. Le Tc99m émet lors de sa dégradation un rayonnement gamma (émission de photon) détecté par une gamma-camera. Cette technique appelée tomographie d'émission mono-photonique (TEMP) permet une approche fonctionnelle de la perfusion myocardique. L'intensité de fixation du traceur est dépendante de la qualité de la perfusion coronaire et de la qualité du tissu myocardique sous-jacent.

SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE DE PERFUSION AVEC ACQUISITION SYNCHRONISEE A L'ELECTROCARDIOGRAMME

Lors de l'acquisition des données de perfusion le logiciel de traitement va segmenter l'intervalle RR (intervalle entre 2 complexes QRS) de chaque patient en un nombre donné d'image ; chaque image correspond correspondant à un moment précis du cycle cardiaque. La camera réalise donc des images de chaque instant du cycle, définies en fonction de l'intervalle RR. Une caméra munie d'un seul détecteur réalise 32 images pour chaque cycle cardiaque en suivant un arc de 180° autour du patient.

Un logiciel de post traitement des données permet une reconstruction de ses images, représentant le volume de traceur détecté par la caméra, et sa variabilité à chaque étape du cycle cardiaque (en systole la concentration de traceur est importante donc l'intensité de détection est élevée, inversement en diastole). Cette méthode permet d'estimer le volume

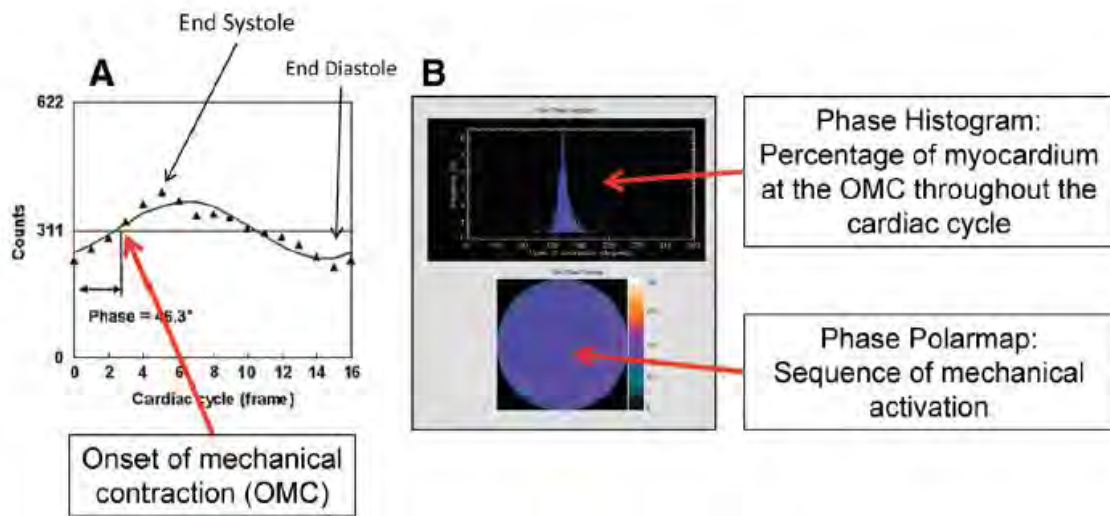
ventriculaire gauche en diastole, en systole et donc la fraction d'éjection VG. La fiabilité de ces paramètres est directement dépendante de la régularité et de la fréquence du rythme cardiaque.

L'ANALYSE DE PHASE

La faible résolution spatiale de la TEMP la rend sujette à l'effet de volume partiel⁴⁶. Il existe, pour chaque segment myocardique, une relation linéaire entre l'épaississement de la paroi et l'activité détectée par gamma camera. La courbe d'activité émise par un segment myocardique représente donc sa courbe d'épaississement, avec cependant une faible résolution spatiale, directement dépendante du nombre d'images acquise sur le cycle cardiaque. L'analyse de la phase, c'est à dire le délai entre le début du cycle cardiaque et le début de contraction myocardique, est permise grâce à la transformée de Fourier (première harmonique). Ainsi, une courbe d'activité en fonction du temps dans le cycle, témoignant indirectement de l'épaississement myocardique est générée avec une bonne résolution temporelle. Pour un examen standard en TEMP, environ 600 segments myocardiques sont pris en compte dans l'analyse finale, permettant ainsi une cartographie exhaustive de l'ensemble du myocarde. A ce jour, plusieurs logiciels existent pour analyser cette courbe d'épaississement, essentiellement différents sur la méthode utilisée pour définir le point de référence sur la courbe.

- Le logiciel Emory Cardiac Toolbox (ECTb) développé par Chen et Al¹² au sein de l'université Emory s'appuie sur le point d'inflexion de la courbe d'épaississement considéré comme le début de la contraction myocardique (Onset of Myocardial contraction, OMC). Un histogramme est généré en calculant le pourcentage de myocarde au point OMC en fonction du temps sur le cycle cardiaque. Morphologiquement, un histogramme de phase fin avec un pic ample représente donc une contraction synchrone. A l'inverse, un myocarde désynchronisé sera représenté par un histogramme large et globalement peu ample. D'un point de vue quantitatif, plusieurs paramètres sont calculés par le logiciel pour caractériser cet histogramme ; la bande passante de l'histogramme qui représente 95% des éléments sur la distribution de la phase, l'écart type de la phase, l'asymétrie (Skewness) et l'aplatissement (Kurtosis).

Figure 9 : Méthode d'analyse de la courbe d'épaississement par le logiciel ECTB.



- Le logiciel QGS, développé par Van Krieking et Al⁴⁷, calcule d'abord les surfaces endocardique et épiscopardique grâce aux données d'épaississement. L'analyse de la phase est obtenue en transposant de façon unidimensionnelle l'intensité maximale d'activité détectée pour chaque segment myocardique. La courbe d'épaississement obtenue permet, après transformation de Fourier, de calculer la courbe d'épaississement myocardique (phase). L'angle de cette phase constitue la base du calcul des critères de synchronisation. Les 5% des segments myocardique dont l'amplitude est la plus faible sont éliminés pour augmenter la précision des mesures. Ce logiciel calcul à partir de l'histogramme de phase plusieurs critères d'asynchronisme : la bande passante et l'écart type de l'histogramme sont calculés de la même manière que pour le logiciel ECTb, la moyenne est également calculée. Enfin l'entropie (estimée en pourcentage) représente un paramètre de variabilité dont le calcul est basé sur les travaux complexes de Shannon⁴⁸. (0% traduisant l'absence de variabilité, 100% traduisant une variabilité extrême).
- Deux équipes japonaises^{49, 50} ont parallèlement créé des logiciels similaires, à l'heure actuelle non disponible sur le marché.

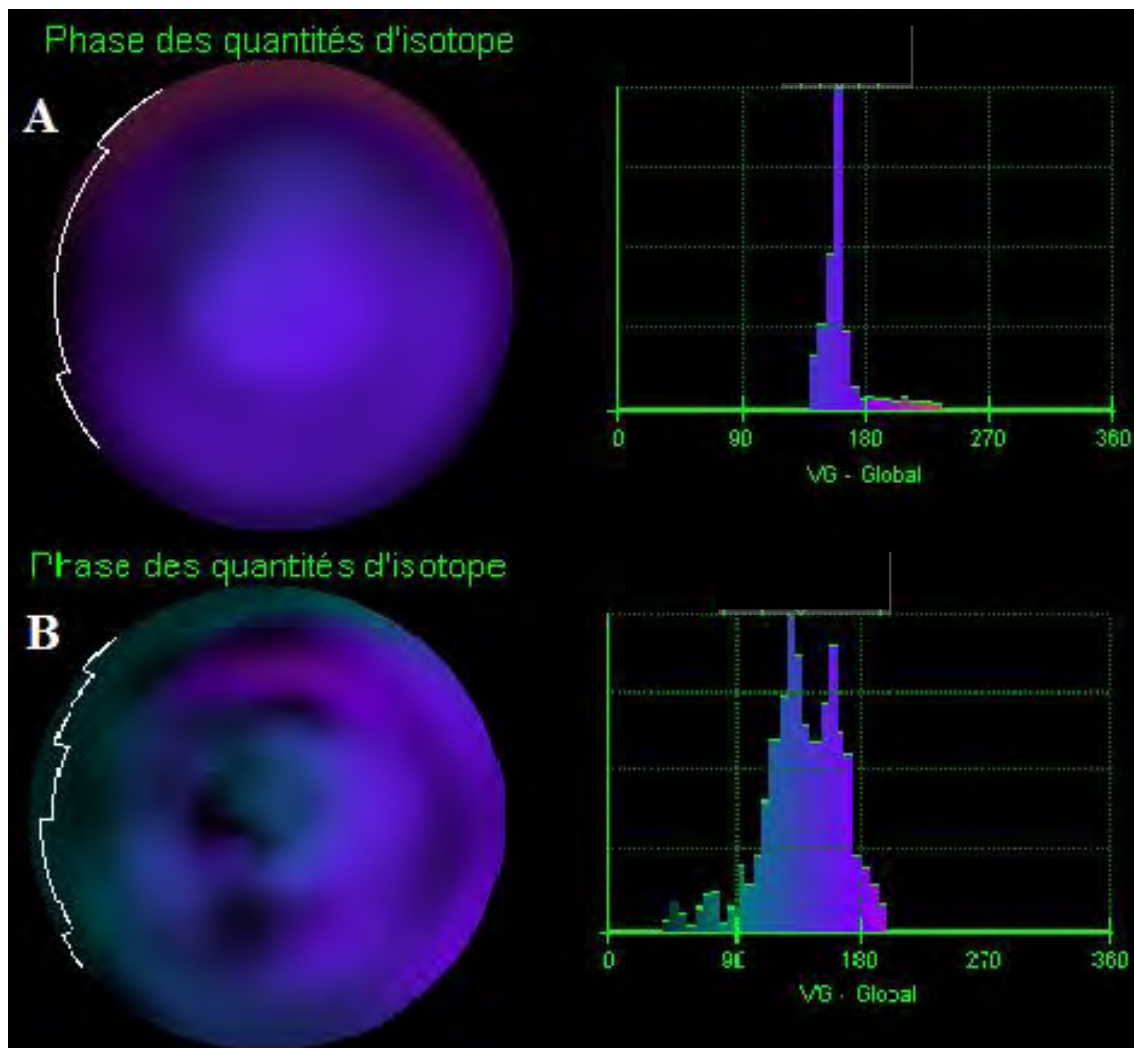
Les indices de phase sont des paramètres temporels, dont l'unité peut être exprimée en degrés (0° - 360°) ou en milliseconde. La première présente l'avantage de ne pas être dépendante de la

fréquence cardiaque et permet donc une comparaison entre les patients ; la seconde parait plus pertinente cliniquement, et peut être utilisée pour des comparaisons directes avec l'ETT.

Rastgou et al⁵¹ a comparé en 2014 les paramètres d'asynchronisme obtenu par les logiciels QGS et ECTb. Même si les valeurs bruts diffèrent, il existe une bonne corrélation entre les deux logiciels pour les paramètres de bande passante et écart type (respectivement $r=0,66$ $p<0,01$ et $r=0,73$ $p<0,001$). Parmi les paramètres de variabilité, l'entropie est celui qui paraissait le mieux corrélé à la présence d'un asynchronisme.

Figure 10 : Exemples de cartes d'activation et d'histogrammes de phase obtenus avec le logiciel QGS.

A: patient sans asynchronisme cardiaque, B : présence d'un asynchronisme cardiaque significatif.



AVANTAGES POTENTIELS DE L'ANALYSE DE L'ASYNCHRONISME CARDIAQUE PAR L'ETUDE DE LA PHASE

La TEMP est un examen largement validé et répandu dans le diagnostic et le suivi de coronaropathie avec une excellente disponibilité.

L'analyse de phase ne nécessite pas d'injection supplémentaire de radio traceur que celle utilisée pour l'étude de perfusion. Il s'agit d'un post traitement sans aucune acquisition complémentaire.

L'automatisation du calcul des paramètres d'asynchronisme permet de bonnes reproductibilité et répétabilité, constituant ainsi un avantage majeur par rapport à l'échocardiographie¹³.

Dans la cardiopathie ischémique, l'étendue de la nécrose ainsi que sa localisation sont reconnues comme pouvant jouer un rôle dans la réponse à la RC³⁸. En effet, la TEMP permet de quantifier cette nécrose de façon précise et reproductible.

En TEMP, l'analyse de phase est moyennée sur plusieurs centaines de battements cardiaques alors que l'ETT ne prend en compte qu'un seul cycle choisi par l'opérateur.

Tableau 3 : Comparaison des indices d'analyse de phase, patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche, logiciel ECTB, d'après Trimble et al¹³.

	Groupe contrôle	Dysfonction VG	
	N=50	N=50	P
Ecart-type de la phase (°)			
Moyenne ± écart type	8.6 ± 2.9	41.6 ± 24.2	<0.0001
Coefficient de corrélation intra-classe	0.85	0.93	<0.0001
Bande passante (°)			
Moyenne ± écart type	27.9 ± 8.9	115.4 ± 60.5	<0.0001
Coefficient de corrélation intra-classe	0.84	0.73	<0.0001

APPLICATIONS CLINIQUES

Henneman et Al⁵² a publié en 2007 la première étude ayant pour but de définir les critères prédictifs de réponse à la RC grâce à la TEMP avec analyse de phase. Les paramètres du logiciel ECTb ont été mesurés chez 42 patients présentant des critères classique de RC (Stade NYHA 3 et 4, FEVG < 35% et QRS > 120ms). La réponse à la RC était jugée sur l'évolution à 6 mois par des paramètres cliniques peu pertinents comme le stade NYHA et un score de qualité de vie (Minnesota Quality of Life). Les résultats étaient encourageants avec mise en évidence à l'état de base d'une bande passante et d'un écart type plus larges chez les patients répondeurs (respectivement $175^\circ \pm 63$ vs $117^\circ \pm 51^\circ$ $p < 0,01$ et $56^\circ \pm 20^\circ$ vs $37^\circ \pm 14^\circ$ $p < 0,01$). Les valeurs seuils définies par courbe ROC (135° pour la bande passante et 43° pour l'écart type) permettaient de calculer des sensibilités et des spécificités relativement modestes (70% de sensibilité et de spécificité pour la bande passante et 74% de sensibilité et de spécificité pour l'écart type). Dans une deuxième étude, cette même équipe a évalué la corrélation entre les paramètres d'asynchronisme intra ventriculaire gauche obtenus par ETT (basé sur le TDI) et les paramètres de phase sur la TEMP⁵³. Les résultats montrent une corrélation positive entre le TDI et la bande passante ($r=0,89$; $p<0,001$), ainsi qu'entre le TDI et l'écart type ($r=0,8$; $p<0,001$).

Plus récemment, en 2009, Boogers et Al⁵⁴ a publié une étude basée sur le logiciel QGS avec 40 patients devant bénéficier d'une RC selon les critères classiques recommandés. Le critère de réponse était une amélioration d'au moins un point du stade NYHA après 6 mois de RC. Les résultats montrent une corrélation plus modeste mais néanmoins significative avec les paramètres ETT (pour la bande passante $r=0,69$ $p<0,01$, pour l'écart-type $r=0,65$ $p<0,01$). Les valeurs seuils déterminées étaient différentes de celles obtenues avec le logiciel ECTb, pour la bande passante et l'écart-type respectivement $72,5^\circ$ et $19,6^\circ$. Les niveaux de significativité étaient plus élevés (sensibilité et spécificité respectivement à 83% et 81% pour la bande passante et 83% et 81% pour l'écart-type).

Depuis 2009 plusieurs auteurs ont montré, dans des études monocentriques et sur des cohortes de petit nombre, une corrélation significative entre les paramètres de phase et divers paramètres ETT utilisant le doppler tissulaire, l'échographie tridimensionnelle⁵⁵, le Speckle Tracking (sans le SDI) ou le TDI.

Ces premiers résultats obtenus grâce à l'imagerie nucléaire apparaissent donc comme une voie d'avenir dans la recherche sur la RC. Pourtant, à ce jour peu d'auteurs ont exploité tous les aspects de cette technique. Les paramètres traduisant la variabilité de l'histogramme de phase comme l'entropie dans QGS, l'aplatissement ou l'asymétrie de la phase dans ECTb n'ont pas été testés comme facteurs prédictifs de réponse. De même, aucun auteur n'a à ce jour associé les paramètres de perfusion aux paramètres d'asynchronisme, alors que la scintigraphie cardiaque reste un examen incontournable dans l'étude de la perfusion myocardique. Enfin, il peut paraître surprenant que la majorité des auteurs continuent à comparer les paramètres d'asynchronisme obtenus par diverses techniques à ceux obtenus par ETT, celle-ci ayant montré depuis les premières études sur la RC en 2000 son incapacité à définir de manière précise et reproductible des critères fiables de réponse à la RC.

Les recommandations européennes de 2013² encouragent la réalisation d'études visant à évaluer l'asynchronisme mécanique de façon fiable, basées sur l'imagerie cardiaque multimodale, afin de pouvoir déterminer des critères de resynchronisation plus précis. Notre travail s'inscrit directement dans cette voie.

INTRODUCTION

Avec la thérapie de resynchronisation cardiaque (RC), le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique a connu une avancée majeure. La RC améliore la survie des patients, mais aussi leur qualité de vie, et leurs symptômes^{15, 19, 35}. Cette amélioration clinique est la résultante d'une amélioration de la contractilité ventriculaire gauche, et du remodelage inverse des cavités cardiaques¹⁸. Les critères actuels de RC autres que cliniques, approuvés par les sociétés savantes européennes et américaines, s'appuient uniquement sur l'association d'une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 35% et d'un élargissement du complexe QRS (> 120 ms)^{2, 56}.

Cependant un peu moins d'un tiers des patients implantés ne sont pas améliorés par ce traitement (patients dits « non-répondeurs »)^{15, 57, 58}. Depuis plus de dix ans la recherche scientifique tente de prédire la réponse à la RC en étudiant l'asynchronisme cardiaque mécanique. Malgré un grand nombre de travaux utilisant des techniques diverses comme le 2D, le 3D, le doppler tissulaire, ou le speckle tracking^{9, 10, 59}, l'échocardiographie n'a jusqu'à présent pas réussi à prouver sa capacité à prédire la réponse à la RC ; essentiellement à cause de sa faible reproductibilité. Malgré tout, depuis les études PROSPECT³⁹ et EchoCRT²⁴, de nouveaux paramètres ETT ont fait leur apparition et semblent plus prometteurs, même s'ils n'ont pas été testés dans des essais prospectifs de grande envergure^{10, 60}.

La tomographie d'émission mono-photonique (TEMP) couplée à l'enregistrement électrocardiographique est utilisée en première intention pour quantifier la perfusion myocardique, mais permet également de calculer l'épaississement myocardique. Récemment l'analyse de phase de la TEMP a été utilisée pour évaluer l'asynchronisme mécanique⁵²⁻⁵⁴. Plusieurs auteurs ont montré que cette technique pourrait permettre de prédire la réponse à la RC, mais la sensibilité et la spécificité de cet examen sont encore limitées.

Les objectifs de cette étude mono centrique, prospective étaient multiples :

- 1 – Etudier les différents paramètres de phase en TEMP avant et après RC en y associant notamment les données de variabilité comme l'entropie ainsi que l'analyse perfusionnelle ; corrélérer ces données aux paramètres ETT et notamment en 2D-speckle tracking.
- 2 – Rechercher des critères prédictifs de réponse en analyse de phase par TEMP en définissant des valeurs seuils au terme d'un suivi clinique et para clinique standardisé.
- 3 – Confirmer la reproductibilité des mesures semi automatisées de phase en TEMP et les comparer aux autres données de quantification de l'asynchronisme disponibles en ETT.

MATERIEL ET METHODES

POPULATION ETUDIEE

Quarante patients atteints d'insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG devant bénéficier d'une RC ont été inclus de manière prospective. Les critères de sélection pour l'implantation de RC étaient basés sur les recommandations de la société européenne de cardiologie². Les patients devaient avoir une altération de la FEVG <35%, un élargissement du complexe QRS au moins supérieur à 120 ms, et être symptomatique, en stade NYHA 2, 3 ou 4 (ambulatoire). Les patients qui devaient bénéficier de l'ajout d'une sonde ventriculaire gauche sur stimulateur cardiaque double chambre étaient inclus si la stimulation ventriculaire droite était permanente. Les critères d'exclusion étaient la présence d'une fibrillation auriculaire au moment de l'implantation, un statut NYHA classe 4 non ambulatoire, et le refus du patient de participation à l'étude.

Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique de la recherche des hôpitaux de Toulouse. (N°80- 1114)

PROTOCOLE DE L'ETUDE

Avant l'implantation de la RC le statut clinique de chaque patient était évalué. La quantification du niveau de dyspnée faisait appel à la classification NYHA. Les capacités fonctionnelles étaient jugées objectivement sur le test de marche de 6 minutes et la VO₂ max sur cyclo-ergomètre. Une ETT était pratiquée pour le calcul des paramètres VG, et des critères d'asynchronisme cardiaque. En fin de procédure la fonction de resynchronisation de la prothèse n'était pas activée. Le jour suivant l'implantation une scintigraphie myocardique de perfusion était réalisée, avec double acquisition des données avant et après activation de la RC. Cet examen nécessitait une seule injection de radiotracteur.

La réponse à la RC était évaluée à trois mois de l'implantation, lors d'une courte hospitalisation de jour permettant de renouveler les tests fonctionnels et l'ETT en plus du contrôle du bon fonctionnement du stimulateur cardiaque.

ECHOCARDIOGRAPHIE

Les données ETT étaient acquises en décubitus latéral avec un échographe standard (Vivid E9 General Electric Healthcare). Nous avons utilisé une sonde cardiaque classique dont la capacité fréquentielle était comprise entre 1,5 et 3,6 MHz. Pour chaque examen étaient enregistrés, dans une échelle de gris standard et en doppler tissulaire (DTI), des boucles en vue parasternale (grand axe et petit axe) et apicale (2, 3 et 4 cavités). La cadence image était élevée (au minimum 60 images par seconde) afin d'autoriser l'analyse en Speckle Tracking.

Les analyses de DTI et Speckle Tracking étaient réalisées avec un logiciel dédié au post-traitement des données (Echopac version 11, GE Vingemed). La segmentation myocardique comprenait 16 segments en excluant le segment apical. Le pic de déformation longitudinale moyenné sur les 16 segments myocardiques permettait le calcul du strain longitudinal global (SLG).

Pour chaque patient les mesures suivantes ont été réalisées : volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG), volume télésystolique du ventricule gauche (VTSVG), FEVG, SLG, délai de contraction entre les parois septale et postérieure (DCSP) mesuré par M mode et DTI, temps de remplissage du ventricule gauche (TRVG) mesuré par doppler pulsé sur le flux de remplissage mitral, délai mécanique inter ventriculaire (DMI) défini par la différence entre les temps de prééjection pulmonaire et aortique, overlap mitral (défini par la persistance d'une contraction de la paroi latérale du VG après ouverture de la valve mitrale en M-mode et doppler pulsé), et overlap aortique. Les valeurs seuils utilisées pour définir un asynchronisme significatif étaient basées sur les travaux scientifiques correspondants : DCSP >130ms, temps de remplissage mitral <40% du cycle cardiaque, DMI >40ms et TPE aortique > 140ms.

La présence d'un septal flash, témoin d'un asynchronisme intra ventriculaire et défini comme une séquence de contraction-relaxation rapide du septum interventriculaire pendant la contraction isovolumétrique⁶⁰, était également notée.

Les données DTI étaient traitées selon la méthode décrite par Yu et Al.⁹, en calculant l'écart type des temps compris entre le début du QRS et le pic de vitesse maximal pour les 12 segments basaux et médians du VG (SD-TDI). Une valeur supérieure à 32 ms d'écart type définissait la présence d'un asynchronisme cardiaque.

Le Strain Delay Index (SDI) a été calculé comme indiqué par Lim et Al.¹⁰, par la différence moyenne entre le strain télésystolique (ETS) et le pic du strain (EPIC). Les mesures ont été faites

à partir des données de speckle tracking sur acquisitions 2D. Le SDI reflète la perte d'énergie causée par la désynchronisation. Pour chacun des 16 segments une courbe de strain était automatiquement générée par le logiciel de post traitement. Le ϵ_{TS} représente la valeur du strain au moment de la fermeture aortique, le ϵ_{PIC} représente la valeur maximale négative du strain durant le cycle cardiaque. Dans le cas des segments présentant un strain positif ou biphasique avec une valeur absolue maximale positive supérieure à la valeur absolue maximale négative, la différence ($\epsilon_{PIC} - \epsilon_{TS}$) était remplacée par 0 pour le calcul du SDI. Pour les segments non analysables, la valeur 0 était également adoptée. Dans le descriptif de sa méthode, Lim et al. avait exclu les patients pour lesquels 2 ou plus de 2 segments myocardiques n'étaient pas analysables. Dans notre analyse finale nous avons calculé le SDI selon 2 méthodes, la première suivait la technique de Lim (SDI théorique), la deuxième (SDI adapté) était pratiquée pour tous nos patients, y compris ceux pour lesquels plus de 2 segments n'étaient pas analysables. Une valeur supérieure à 25% définissait la présence d'un asynchronisme cardiaque significatif.

$$\text{Strain Delay Index} = \Sigma (\epsilon_{PIC} - \epsilon_{TS})$$

Concernant le calcul du SDI, le délai entre le début du cycle cardiaque et le pic de déformation longitudinale était utilisé pour comparaison avec les paramètres de phase. Le délai d'activation temporel (en millisecondes) correspondant au pic de déformation longitudinal était également recueilli.

TOMOSCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE DE PERFUSION

Tous les patients ont bénéficié d'une scintigraphie myocardique après injection d'une dose de ^{99}Tc -Tetrofosmine ajustée au poids (variant entre 300 et 400 MBq). L'acquisition des données était synchronisée à l'ECG, et réalisée avec une gamma-camera de type IQ SPECT (Symbia T, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne), à double collimateur multifocaux (Smartzoom), . L'activité du radio-traceur était enregistrée sur 104° par collimateur, avec création de 64 séquences de 28 secondes, une résolution de 128×128 , et une fenêtre de 20% centrée sur le pic d'émission photonique (140 keV).

Une seule injection de Tc99-Tetrofosmine était nécessaire pour les deux enregistrements de repos. Le premier enregistrement se faisait avant activation de la RC (TEMP-OFF), le deuxième 15 minutes après (TEMP-ON).

L'analyse des données brutes utilisait le logiciel Syngo MI Application (©Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne). L'analyse de phase, basée sur l'épaississement myocardique, était calculée à partir du logiciel Quantitative Gated Software (QGS) 2009 (© Centre médical Cedars-Sinai). Pour l'analyse de phase, QGS commence par reconstruire une surface VG à mi- paroi. Puis les surfaces endocardique et épicaudique sont calculées à partir des données d'épaississement basées sur le comptage de l'activité de dégradation du Tc99m. L'étape suivante consiste en une segmentation myocardique (≥ 600 segments), chacun des segments étant représenté par une courbe traduisant la variation de l'épaississement au cours du temps. La transformée de Fourier (première harmonique) est appliquée, et permet d'obtenir une courbe sinusoïdale dont l'angle de phase est la base des calculs de l'asynchronisme. Les 5% de courbes dont l'amplitude est la plus basse sont automatiquement éliminés afin d'améliorer la précision des mesures. Finalement, un histogramme est généré, représentant le pourcentage de myocarde en début de contraction au cours du temps (figure 10).

Comme le décrit Van Kriekinge⁴⁷ l'analyse de phase était ensuite compilée selon la segmentation myocardique classique telle que décrite par l'American Heart Association, en un modèle à 17 segments. Les paramètres d'asynchronisme obtenus incluent la bande-passante (β) de l'histogramme de phase, définie comme la plus petite valeur permettant de regrouper 95% des valeurs de la phase. La moyenne (M) et l'écart type (EC) de l'histogramme sont calculés. Le dernier paramètre d'asynchronisme est l'entropie (Θ), indicateur de variabilité dont le calcul est basé sur les travaux de Shannon⁴⁸ (0% traduisant l'absence de variabilité, 100% traduisant une variabilité extrême).

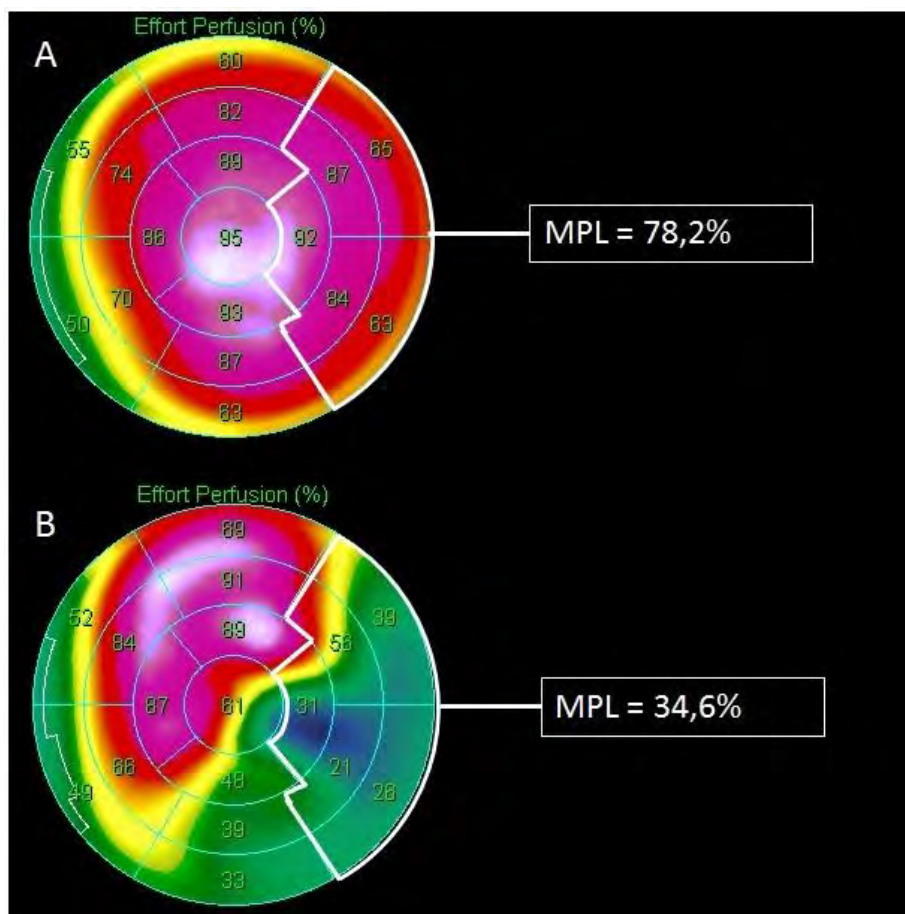
Les paramètres de perfusion étaient automatiquement calculés par le logiciel Syngo MI, répartis selon un modèle de 17 segments, et exprimés en pourcentage.

En partant du postulat que les patients souffrant d'une dysfonction systolique VG sévère d'étiologie ischémique (cardiopathie ischémique = CMI) ont tendance à moins bien répondre à la RC⁶¹ et en particulier lorsque l'étendue de la cicatrice fibreuse est importante³⁸, nous avons indexé les paramètres de phase aux résultats de perfusion pour les patients atteints de CMI. Pour ceci nous sommes partis du principe que, la sonde ventriculaire gauche étant positionnée en regard de la paroi latérale du VG, les données de perfusion de la paroi latérale

sont les plus à même d'influencer la réponse à la RC. En somme, une paroi perfusée normalement est à fort potentiel contractile, alors qu'à l'inverse une paroi nécrotique présentera une contraction moins importante. Ainsi, la moyenne de la perfusion latérale exprimée en pourcentage (MPL) a été calculée en moyennant les résultats de perfusion de 5 segments de la paroi latérale (segments 5, 6, 11, 12 et 13) (Figure 11). Les paramètres d'asynchronisme déjà décrits ont donc été pondérés par la MPL (multipliés par le pourcentage de perfusion moyen de la paroi latérale) ; permettant d'obtenir la bande passante pondérée par la MPL (β /MPL), la moyenne pondérée par la MPL (M/MPL), l'écart-type pondéré par la perfusion latérale (EC/MPL), et l'entropie pondérée par la MPL (Θ /MPL).

Figure 11 : Méthode de calcul de la moyenne de perfusion de la paroi latérale.

A : cœur sain, B : exemple de nécrose de la paroi latérale



IMPLANTATION DU MATERIEL DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE.

Les patients étaient implantés d'un boîtier de RC standard, avec ou sans fonction de défibrillation, placé en position pré-pectorale droite ou gauche. Ils recevaient une sonde de stimulation endocavitaire dans l'oreillette droite, une deuxième sonde de stimulation endocavitaire dans le VD, et une sonde de stimulation VG préférentiellement placée dans une veine postéro-latérale².

Les boîtiers de stimulation provenaient des constructeurs suivants : Saint Jude Medical (Sylmar, Californie, n=4), Medtronic (Minneapolis, Minnesota, n=7), Guidant–Johnson & Johnson (Boston, Massachusetts; n=11), Biotronik (Pymble, Australia; n=1), Sorin (Milan, Italy; n=15).

REPONSE A LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

Trois mois après l'implantation de la RC, les patients étaient évalués lors d'une hospitalisation de jour. La réponse à la RC était évaluée selon 2 critères primaires distincts, analysés séparément : le statut fonctionnel, et le remodelage inverse du VG. Pour le statut fonctionnel, les patients pouvaient être jugés répondeurs s'il était constaté une augmentation d'au moins 10% de la distance au test de marche de 6 minutes, ou une augmentation d'au moins 10% de la VO₂ max (valeurs seuils déjà utilisées dans plusieurs essais thérapeutiques^{20, 62}). Dans le cas contraire ou en cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès d'origine cardiaque, ils étaient classés comme non répondeurs. Le remodelage inverse était jugé sur l'évolution du VTSVG. Une diminution d'au moins 10% de ce VTSVG était jugée nécessaire pour considérer un patient comme répondeur. Cette valeur seuil a également été utilisée dans plusieurs études^{9, 63}.

VARIABILITE, FAISABILITE DES MESURES.

Pour l'ETT, la variabilité des mesures d'asynchronisme a été évaluée sur des paramètres représentant les différentes techniques utilisées dans les essais cliniques (M-Mode, DTI, Speckle Tracking). Pour la TEMP, les 4 critères d'asynchronisme précédemment décrits ont été pris en compte.

La variabilité intra et inter-observateur a été calculée pour 15 patients pris de manière aléatoire et dont la fenêtre acoustique était jugée satisfaisante pour recueillir des données ETT

complètes. Pour chaque patient les paramètres suivants ont pu être étudiés : VTSVG, DCSP, SDTDI, SDI, β , M, EC et Θ .

La faisabilité de chaque paramètre décrit ci-dessus a été étudiée pour tous les patients. Pour chaque paramètre le nombre de segment myocardique interprétable a été relevé, la faisabilité d'un critère était assimilée au pourcentage de patient pour lesquels ce critère pouvait être utilisé.

ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats sont présentés en moyenne et écart type. Le test T de Student a été utilisé pour comparer les variables continues. Le test du khi-deux a été utilisé pour les comparaisons de proportions. Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p < 0,05$. Les calculs de variabilité étaient basés sur le test de Bland et Altman ainsi que le coefficient de corrélation intra classe (CCI).

RESULTATS

POPULATION ETUDIEE.

Les caractéristiques de la cohorte de 29 patients (24 hommes, moyenne d'âge $65,4 \pm 11,6$ ans) sont détaillées dans le tableau 4. Au total, 15 (51%) patients étaient porteurs de CMI, contre 14 (49%) cardiopathies dilatée idiopathiques. Le stade NYHA était en majorité 2 (48%) ou 3 (45%), alors que seulement 7% des patients présentaient un stade NYHA 4 ambulatoire. La moyenne de VO₂ max était de $12,6 \pm 4,4$ ml/kg/min, la distance moyenne parcourue en 6 minutes de 368 ± 136 mètres. Vingt-six (98%) patients consommaient des diurétiques de l'anse, avec une moyenne d'une dose quotidienne de 116 ± 160 mg, 24 (83%) patients étaient traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), 13 (45%) patients par des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, et 25 (86%) étaient sous traitement bêtabloqueur.

Pour les paramètres biologiques, le taux moyen de créatinine sérique était de 132 ± 58 µmol/L, Le taux moyen de NT-PRO BNP de 4356 ± 5247 pg/mL.

Pour les paramètres ETT, la FEVG moyenne était de $28,7 \pm 6,3$ %, le VTDVG de 123 ± 44 mL/m², le VTSVG de 88 ± 35 mL/m².

Parmi les 3 patients exclus au cours du suivi, on compte un décès de cause non cardiaque, un perdu de vue (refus du cardiologue traitant d'autoriser un suivi exceptionnel), et une explantation précoce de matériel après infection de loge.

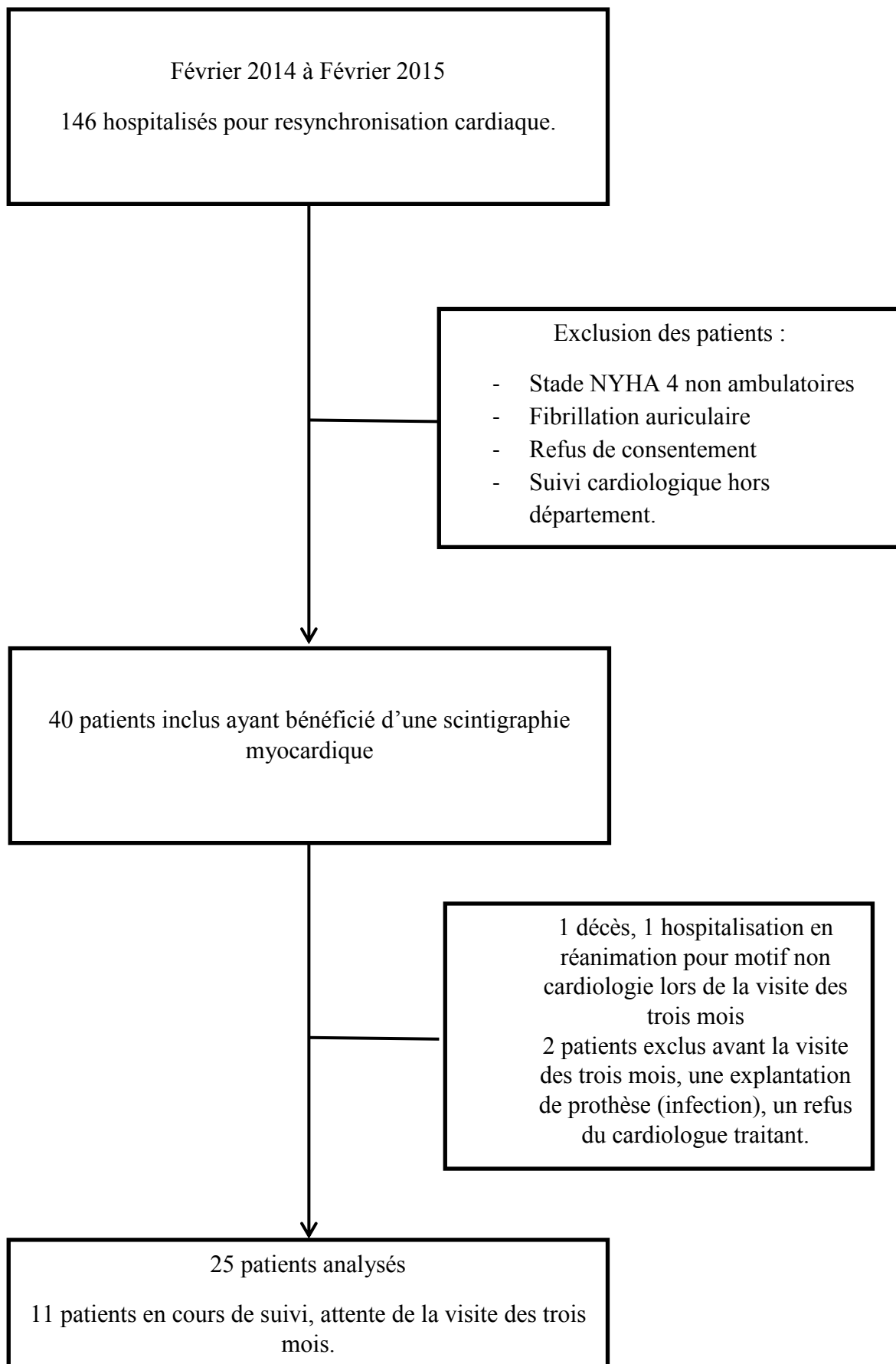
L'ensemble de ces caractéristiques de base sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4: Caractéristiques des patients avant resynchronisation cardiaque.

Age (années)	65,4 ± 11,6
Sexe (H)	24 (82%)
BMI (kg/m ²)	28,2 ± 5,3
CML, n (%)	15 (51%)
Facteur de risqué cardiovasculaire	
Diabète, n (%)	4 (14%)
HTA (%)	11 (38%)
Dyslipidémie (%)	14 (48%)
Tabagisme actif (%)	7 (24%)
Stade NYHA	
II	14 (48%)
III	13 (45%)
IV	2 (7%)
Statut fonctionnel	
VO2 max (ml/kg/min)	13 ± 4,4
Test de marche de 6 minutes	368 ± 136
Echocardiography	
FEVG (%)	29 ± 6,3
Volume télédiastolique VG, mL/m ²	123 ± 44
Volume télésystolique VG, mL/m ²	88 ± 35
Largeur du QRS (ms)	157 ± 16
Traitements	
Diurétiques, n (%)	26 (89%)
Dose de diurétique (mg)	116 ± 160
IEC, n (%)	24 (83%)
Antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, (%)	13 (45%)
B-bloquants, n (%)	25 (86%)
Cordarone, n (%)	10 (35%)
Ivabradine, n (%)	2 (7%)
Biologie	
Creatinine (µmol/L)	132 ± 58
NT pro BNP (pg/mL)	4356 ± 5247

FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche, IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, NYHA= New York Heart Association, Valeurs exprimées en moyenne et écart type si approprié.

Figure 12 : Détail de la population



La comparaison des groupes en fonction de l'étiologie ischémique à la cardiopathie est résumée dans le tableau 5. Avant resynchronisation cardiaque, les patients du groupe CMI étaient plus souvent dyslipidémiques (67% contre 29% p=0,04), les données perfusionnelles montraient une MPL meilleure dans le groupe non CMI (moyenne de perfusion de la paroi latérale 61 ± 10 % dans le groupe CMI contre 71 ± 8 %, p=0,09). Les patients du groupe CMI étaient traités par des doses de diurétique de l'anse plus importantes (183 ± 201 mg contre 41 ± 36 mg, p=0,015).

Tableau 5 : Comparaison des groupes CMI et non CMI avant resynchronisation cardiaque.

	Ischémique (n=15)	Non-ischémique (n=14)	P
Age (années)	66 ± 12	65 ± 12	0,714
Saxe (M/F)	14 (93%) /1 (7%)	4 (29%)	0,119
BMI (kg/m ²)	28 ± 5	28 (5,7%)	0,955
Facteur de risque cardiovasculaire			
Diabète n (%)	2 (13%)	2 (15%)	0,941
HTA (%)	9 (60%)	4 (29%)	0,089
Dyslipidémie (%)	10 (67%)	4 (29%)	0,040
Tabagisme actif (%)	3 (20%)	4 (29%)	0,590
Stade NYHA			
II	5 (33%)	9 (64%)	0,096
III	9 (60%)	4 (29%)	0,089
IV	1 (7%)	1 (7%)	0,960
Evaluation fonctionnelle			
VO2 max (ml/kg/min)	13 ± 4	11 ± 4,7	0,263
Test de marche de 6 minutes	389 ± 141	348 ± 133	0,462
ECG			
Fréquence cardiaque (bpm)	65 ± 13	76 ± 14	0,047
PR (ms)	189 ± 40	182 ± 47	0,641
Durée du QRS (ms)	153 ± 20	162 ± 8	0,143
Echocardiographie			
FEVG (%)	28 ± 4	29 ± 8	0,656
VTDVG, mL/m ²	124 ± 26	122 ± 59	0,915
VTSVG, mL/m ²	28 ± 5	88 ± 48	0,975
TEMP			
Pourcentage de myocarde cicatriciel (%)	35 ± 15	NA	-
Moyenne de perfusion latérale (%)	61 ± 10	71 ± 8	0,009
Traitements			
Diurétiques, n (%)	15 (100%)	11 (78%)	0,058
Dose of diurétiques (mg)	183 ± 201	45 (34%)	0,015
IEC, n (%)	11 ± 73	13 (93%)	0,164
Antagoniste des récepteurs aux mineralocorticoïdes	7 (47%)	6 (43%)	0,837
B-bloquant, n (%)	2 (13%)	12 (86%)	0,941
Cordarone, n (%)	6 (40%)	4 (29%)	0,518
Ivabradine, n (%)	0 (0%)	2 (14%)	0,129
Biologie			
Creatinine (µmol/L)	129 ± 42	135 ± 74	0,787
NT pro BNP (pg/mL)	4468 ± 5368	4243 ± 5339	0,916

BMI = Body Mass Index, FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, NYHA = New York Heart Association, TEMP = Tomoscintigraphie par émission mono-photonique

VARIABILITE ET FAISABILITE DES MESURES.

Les variabilités et coefficients de corrélation intra-classe des différents paramètres d'asynchronisme sont résumés dans le tableau 6. Il existait une reproductibilité forte et significative ($p < 0,001$) pour tous les paramètres d'asynchronisme obtenus par analyse de phase, avec des résultats similaires en intra-observateur et en inter-observateur. La bande passante était le paramètre le moins reproductible (en inter-observateur, 12% de variabilité, CCI 0,89 [0.71 - 0.94], $p < 0,001$), l'entropie était le paramètre le plus reproductible (en inter-observateur, 2% de variabilité, CCI 0,91 [0.75 - 0.97], $p < 0,001$)

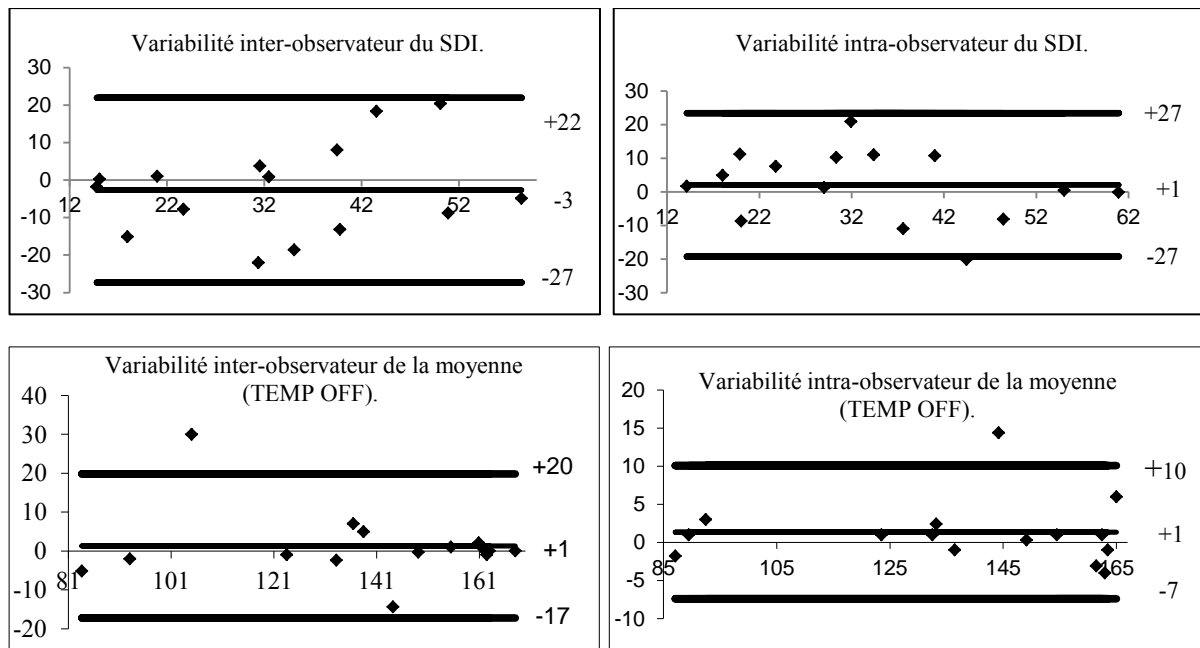
Pour les paramètres ETT, le volume télésystolique présentait une bonne reproductibilité intra et inter-observateur (respectivement 2,2% et 4,7%), le DCSP et le SD-TDI n'étaient pas significativement reproductibles, qu'il s'agisse d'une étude en intra ou en inter-observateur. L'indice SDI était le paramètre d'asynchronisme ETT le plus reproductible (variabilité inter-observateur de 26%, CCI 0.66 [0.25 - 0.87], $p = 0,03$), Figure 13.

Tableau 6 : Variabilités intra et inter-observateur pour les paramètres d'asynchronisme obtenus par TEMP et échocardiographie.

	INTRA-OBSERVATEUR			INTER-OBSERVATEUR		
	Variabilité moyenne (%)	CCI	<i>p</i>	Variabilité moyenne (%)	CCI	<i>p</i>
TEMP (OFF)						
β (°)	12 (10)	0.87 [0.66 - 0.95]	<0.0001	14 (12)	0.89 [0.71 - 0.94]	<0.0001
EC (°)	3 (10)	0.87 [0.68 - 0.96]	<0.0001	3 (10)	0.92 [0.77 - 0.97]	<0.0001
Moyenne (°)	3 (2)	0.99 [0.96 - 1.00]	<0.0001	6 (4)	0.94 [0.84 - 0.98]	<0.0001
Entropie (%)	2 (3)	0.94 [0.84 - 0.98]	<0.0001	2 (3)	0.91 [0.75 - 0.97]	<0.0001
ECHOCARDIOGRAPHIE						
VTSVG (ml/m ²)	1 (2,2)	0,99 [0,97 - 0,99]	<0,00001	3 (4,7)	0,97 [0,92 - 0,99]	<0,00001
DCSP (ms)	86 (105)	0.03 [-0.55 - 0.55]	0.46	122 (117)	0.06 [-0.46 - 0.55]	0.42
SD-TDI (ms)	11 (28)	0.27 [-0.13 - 0.65]	0.07	18 (34)	0.01 [-0.54 - 0.52]	0.49
SDI (%)	9 (27)	0.75 [0.41 - 0.91]	<0.0001	8 (26)	0.66 [0.25 - 0.87]	0.03

B : Bande passante, CCI : Coefficient de corrélation intra-classe, DCSP ; Délai de contraction entre les parois septale et postérieure, EC : Ecart type, SD-TDI : écart type des temps compris entre le début du QRS et le pic de vitesse maximal pour 12 segments du ventricule gauche, SDI : Strain delay Index, TEMP (OFF) : Tomoscintigraphie par émission mono-photonique avant activation de la resynchronisation cardiaque

Figure 13 : Variabilité inter et intra-observateur des paramètres d'asynchronisme obtenus par ETT (SDI) et TEMP (moyenne) avant resynchronisation cardiaque, selon la distribution de Bland et Altman.



La faisabilité des paramètres d'asynchronisme est quant à elle détaillée dans le tableau 7. Les critères d'asynchronisme obtenus par imagerie nucléaire étaient toujours faisables. L'ETT était limitée par la fenêtre acoustique de certains patients, en DTI 96% des segments myocardiques étaient analysables, Yu et Al ne détaillant pas dans le descriptif de sa méthode de nombre minimal de segments analysables pour un patient permettant de valider l'indice, le SDI a été faisable pour 100% des patients. En Speckle Tracking, 90% des segments myocardique étaient analysables, l'indice a été calculé chez la totalité des patients en prenant en compte les données non interprétables (SDI Adapté). Dans le descriptif de sa méthode, Lim et Al. avaient exclu les patients pour lesquels 2 ou plus de 2 segments ne sont pas analysables. Ainsi, en se basant sur ses recommandations, le SDI n'a pu être calculé que pour 72% des patients (SDI Théorique) dans notre cohorte.

Tableau 7: Faisabilité des paramètres d'asynchronisme par TEMP et ETT.

	Faisabilité nb patients/total (%)	Segments analysés n /total (%)
TEMP		
β	29/29 (100%)	493 /493 (100%)
EC	29/29 (100%)	493 /493 (100%)
M	29/29 (100%)	493 /493 (100%)
Θ	29/29 (100%)	493 /493 (100%)
ETT		
SD-TDI	29/29 (100%)	333/348 (96%)
SDI		
Adapté	29/29 (100%)	419/464 (90%)
Théorique	21/29 (72%)	419/464 (90%)

B : Bande passante, Θ : entropie, EC : Ecart-type, M : moyenne, SD-TDI : écart type des temps compris entre le début du QRS et le pic de vitesse maximal pour 12 segments du ventricule gauche, SDI : Strain delay Index, TEMP: Tomoscintigraphie par émission mono-photonique,

CRITERES D'ASYNCHRONISME AVANT ET APRES ACTIVATION DE LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

Les valeurs des paramètres d'asynchronisme, calculés avant RC pour l'ETT, avant et après activation de la RC pour la TEMP, sont regroupées dans le tableau 8.

Les valeurs seuils utilisées pour définir la positivité des critères étaient basées sur les études cliniques réalisées préalablement^{9, 10, 39, 54}. Avant activation de la RC, la présence d'un asynchronisme AV était retrouvée dans 34% des cas, sans différence significative entre les groupes CMI et non-CMI. Un asynchronisme inter-ventriculaire était retrouvé chez 51% des patients, et plus fréquemment retrouvé dans le groupe non-CMI (26 ± 19 contre 52 ± 24 , $p=0,004$). Il n'existait pas de différence significative dans l'analyse des critères d'asynchronisme intra-ventriculaire entre les groupes CMI et non-CMI, l'overlap mitral était le critère le moins présent (14%); le SDI et le SD-TDI étaient les critères les plus fréquemment retrouvés (72%). Concernant l'analyse de la phase en TEMP, les valeurs seuil définies par Boogers et Al⁵⁴ (Bande passante et écart-type respectivement supérieurs à 73° et 20°) étaient atteintes dans 86% des cas. Il n'existait pas de différence entre les groupes CMI et non-CMI.

Après activation de la RC l'évolution des paramètres d'asynchronisme était variable en fonction des patients. On notait cependant une tendance globale à l'amélioration (Figure 14). La progression de ces paramètres ne différait pas entre les groupes CMI et non CMI. Cependant, après activation de la RC, la bande passante et l'écart type étaient significativement plus élevés dans le groupe CMI (respectivement $p=0,046$ et $0,028$).

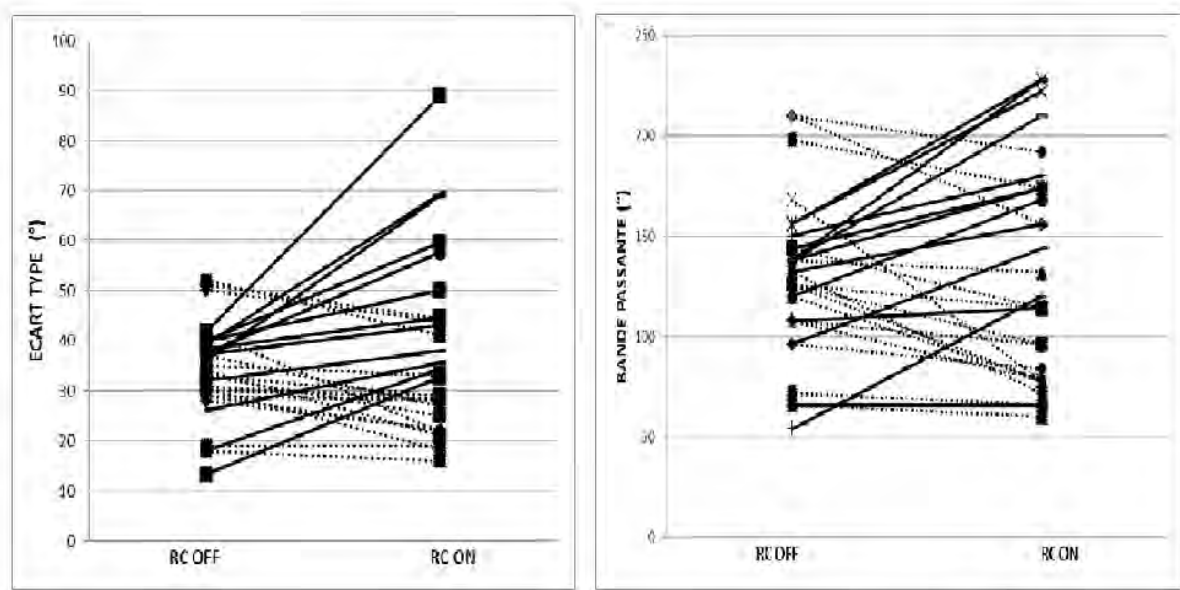


Figure 14 : Evolution de l'écart type et de la bande passante de la phase après activation de la resynchronisation cardiaque.

Tableau 8: Paramètres d'asynchronisme cardiaque dans la population générale, et selon le type de cardiopathie (n=29)

	Population générale (N=29)	Indice present N (%)	CMI (N=15)	Non CMI (N=14)	P
ECHOCARDIOGRAPHIE					
Asynchronisme AV					
Temps de remplissage mitral (% du cycle cardiaque)	46 ± 15	10 (34%)	45 ± 16	47 ± 13	0,793
Asynchronisme inter-ventriculaire					
DMI (ms)	39 ± 25	15 (51%)	26 ± 19	52 ± 24	0,004
Asynchronisme intra-ventriculaire					
DCSP (ms)	80 ± 53	3 (10%)	79 ± 36	81 ± 73	0,935
TPE aortique (ms)	146 ± 42	17 (58%)	127 ± 30	166 ± 45	0,11
Overlap aortique, n (%)	15 (55%)	15 (51%)	8 (53%)	7 (50%)	0,858
Overlap mitral, n (%)	4 (15%)	4 (14%)	2 (13%)	2 (14%)	0,941
SD-TDI (ms)	60 ± 40	21 (72%)	54 ± 14	67 ± 14	0,419
Septal flash, n (%)	12 (41%)	12 (41%)	4 (27%)	8 (57%)	0,127
SDI (%)	41 ± 19	21 (72%)	39 ± 24	43 ± 12	0,731
TEMP					
RC OFF					
β (°)	129 ± 39	25 (86%)	140 ± 44	117 ± 31	0,121
M (°)	142 ± 25	-	141 ± 24	143 ± 26	0,893
EC (°)	34 ± 10	25 (86%)	36 ± 10	31 ± 8	0,125
Θ (%)	69 ± 7	-	71 ± 7	67 ± 7	0,249
RC ON					
β (°)	133 ± 54	-	152 ± 45	112 ± 56	0,046
M (°)	133 ± 33	-	133 ± 25	133 ± 41	0,994
EC (°)	38 ± 18	-	41 ± 18	34 ± 17	0,241
Θ (%)	68 ± 10	-	72 ± 7	64 ± 11	0,028
PROGRESSION (OFF→ON)					
Δβ (°)	4 ± 45	-	12 ± 43	-5 ± 48	0,319
ΔM (°)	-9 ± 27	-	-9 ± 33	-10 ± 20	0,920
ΔEC (°)	-3 ± 13	-	-4 ± 7	-2 ± 17	0,737
ΔΘ (%)	-1 ± 7	-	-2 ± 7	3 ± 7	0,073

AV: Auriculo-ventriculaire, B: Bande passante, CMI : Cardiomyopathie ischémique, DCSP : Délai de contraction entre les parois septale et postérieure, DMI : Délai mécanique inter-ventriculaire, EC: Ecart type, Θ : entropie, M: Moyenne, SD-TDI : écart type des temps compris entre le début du QRS et le pic de vitesse maximal pour 12 segments du ventricule gauche, SDI : Strain delay Index, TEMP : Tomoscintigraphie par émission mono-photonique, TPE : Temps de preejection.

Par comparaison entre les paramètres d'asynchronisme obtenus par TEMP et ETT (figure 14), on retrouvait des corrélations significatives entre la moyenne de la phase et le SDI ($R = 0,43$; $p=0,02$), entre la moyenne et le TPE aortique ($R = 0,61$; $p<0,0001$), et enfin entre les temps d'activation segmentaires ($R = 0,41$; $p<0,0001$)

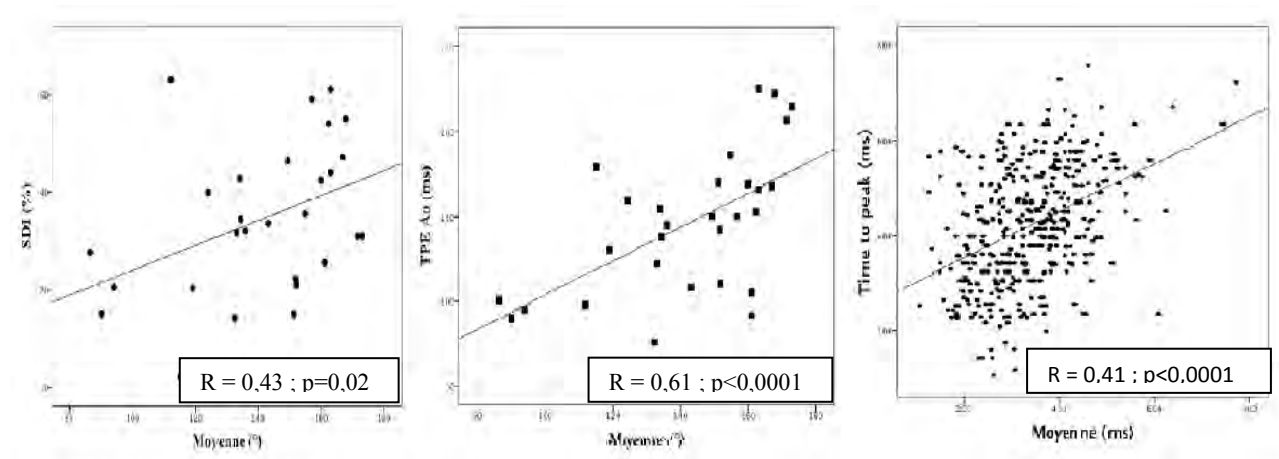


Figure 15 : Corrélations positives entre la moyenne de la phase et différents paramètres ETT (SDI, Temps de pré éjection aortique, temps d'activation segmentaire)

REPONSE A LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

Les caractéristiques des patients selon l'appartenance au groupe répondeur ou non-répondeur sont détaillées dans les tableaux 9 et 10. Pour le critère de réponse basé sur l'évolution du VTSVG (répondeur si diminution d'au moins 10%) et avant RC, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes dans la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, des tests fonctionnels, de la symptomatologie, de l'ECG, des traitements, et du bilan biologique. Sur le plan perfusionnel, les patients du groupe répondeurs présentaient une meilleure perfusion de leur paroi latérale du VG (71 ± 10 % contre 60 ± 6 % $p=0,007$).

Pour le critère de réponse clinique (amélioration d'au moins 10% de la VO₂ max ou du test de marche), on retrouvait une plus grande prévalence de patients hypertendus dans le groupe non-répondeur (7 (70%) contre 2 (18%) $p=0,017$), les autres paramètres étudiés étaient tous comparable dans les deux groupes.

Tableau 9: Caractéristiques de base dans les groupes répondeurs et non-répondeurs (jugé sur l'évolution du volume téléstolique, N=25)

	Répondeurs (N=14)	Non-répondeurs (N=11)	<i>P value</i>
Age (années)	64 ± 13	66 ± 11	0,703
Sexe (homme)	10 (71%)	10 (90%)	0,227
BMI (kg/m ²)	28 ± 5	26 ± 6	0,379
Facteurs de risque cardio-vasculaire			
Diabète (%)	3 (21%)	1 (9%)	0,404
Hypertension (%)	6 (42%)	7 (63%)	0,302
Dyslipidémie (%)	5 (35%)	7 (63%)	0,165
Tabac actif (%)	4 (28%)	3 (27%)	0,943
Classe NYHA			
II	9 (64%)	3 (27%)	0,066
III	5 (35%)	7 (50%)	0,165
IV	0	1 (9%)	0,250
Evaluation fonctionnelle			
VO ₂ max (ml/kg/min)	12 ± 2	15 ± 5	0,07
Test de marche de 6 minutes (m)	387 ± 82	420 ± 108	0,435
EKG			
FC (bpm)	71 ± 12	67 ± 13	0,449
PR (ms)	171 ± 27	196 ± 44	0,112
Largeur du QRS (ms)	160 ± 7	155 ± 24	0,439
SPECT			
Etendue de la cicatrice chez les patients CMI (%)	36 ± 20	37 ± 11	0,861
Perfusion moyenne de la paroi latérale (%)	71 ± 10	60 ± 6	0,007
Traitement			
Diurétique (%)	12 (85%)	10 (90%)	0,692
Dose de diurétique (mg)	120 ± 139	70 ± 71	0,290
IEC (%)	12 (85%)	9 (81%)	0,792
Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (%)	5 (35%)	5 (45%)	0,622
B-bloqueurs (%)	11 (78%)	10 (90%)	0,404
Amiodarone (%)	3 (21%)	5 (45%)	0,201
Ivabradine (%)	1 (7%)	1 (9%)	0,859
Biologie			
Creatinine (µmol/L)	134 ± 75	135 ± 46	0,980
Na (mmol/L)	138 ± 3	138 ± 3	0,905
NT proBNP (pg/mL)	2943 ± 3527	4921 ± 5177	0,290

FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche, IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, NYHA= New York Heart Association,

Valeurs exprimées en moyenne et écart type si approprié.

Tableau 10: Caractéristiques de base dans les groupes répondeur et non-répondeur (jugé sur l'évolution du test de marche de 6 minutes et de la VO2 max, N=21)

	Répondeurs (N=11)	Non-répondeurs (N=10)	<i>P value</i>
Age (années)	60,7 ± 10	68,9 ± 13	0,120
Sexe (homme)	6 (67%)	10 (100%)	0,015
BMI (kg/m ²)	26,5 ± 5	25,2 ± 3	0,458
Facteurs de risque cardio-vasculaire			
Diabète (%)	1 (9%)	2 (20%)	0,476
Hypertension (%)	2 (18%)	7 (70%)	0,017
Dyslipidémie (%)	4 (36%)	5 (50%)	0,528
Tabac actif (%)	2 (18%)	4 (40%)	0,269
Classe NYHA			
II	6 (54%)	7 (70%)	0,488
III	5 (45%)	8 (80%)	0,934
IV	0	2 (20%)	0,238
Evaluation fonctionnelle			
VO ₂ max (ml/kg/min)	12,6 ± 2	14,6 ± 5	0,253
Test de marche de 6 minutes (m)	389 ± 94	418 ± 97	0,505
EKG			
FC (bpm)	71 ± 14	66 ± 8	0,363
PR (ms)	180 ± 27	185 ± 26	0,922
Largeur du QRS (ms)	159 ± 15	158 ± 22	0,816
SPECT			
Etendue de la cicatrice chez les patients CMI (%)	31 ± 15	35 ± 11	0,573
Perfusion moyenne de la paroi latérale (%)	71 ± 10	65 ± 8	0,159
Traitement			
Diurétique (%)	9 (81%)	9 (90%)	0,593
Dose de diurétique (mg)	65 ± 71	74 ± 75	0,776
IEC (%)	10 (90%)	8 (80%)	0,476
Antagoniste des récepteurs aux mineralocorticoïdes (%)	4 (36%)	6 (60%)	0,279
B-bloqueurs (%)	10 (90%)	8 (80%)	0,476
Amiodarone (%)	3 (27%)	2 (20%)	0,696
Ivabradine (%)	1 (9%)	1 (10%)	0,943
Biologie			
Creatinine (µmol/L)	116 ± 31	124 ± 46	0,654
Na (mmol/L)	138 ± 2	137 ± 3	0,605
NT proBNP (pg/mL)	2143 ± 1762	3329 ± 1950	0,195

FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche, IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, NYHA= New York Heart Association,

Valeurs exprimées en moyenne et écart type si approprié.

Les paramètres d'asynchronisme obtenus par ETT et par TEMP, et classé en fonction de la réponse à la RC pour chaque patient, sont détaillés dans le tableau 11.

Lorsque le remodelage ventriculaire gauche (évolution du VTSVG) était utilisé comme critère de réponse à la RC on retrouvait :

- Pour les paramètres ETT seul le Septal Flash était significativement plus présent dans le groupe répondeur (10/12 contre 4/12, $p=0,017$).
- Pour les paramètres de phase calculés avant activation de la RC, aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes.
- Pour les paramètres de phase corrigés par les données perfusionnelle de la paroi latérale, l'entropie corrigée (Θ/MPL) était significativement plus grande dans le groupe répondeur ($49 \pm 8\%$ contre $41 \pm 4\%$, $p=0,017$).
- Pour les paramètres de phase calculés après activation de la RC, aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes.
- L'évolution des paramètres de phase par comparaison entre les données obtenues avant et après resynchronisation montrait une diminution significative de la bande passante ($-15 \pm 28^\circ$ contre $23 \pm 29^\circ$, $p=0,003$), de l'écart type ($-10 \pm 34^\circ$ contre $40 \pm 41^\circ$, $p=0,003$) et de l'entropie ($-6 \pm 11\%$ contre $4 \pm 5\%$, $p=0,010$) dans le groupe répondeur, alors que ses mêmes paramètres étaient en augmentation dans le groupe non-répondeur.

Lorsque les paramètres cliniques (évolution de la VO₂ max et du test de marche) étaient utilisés comme critères de réponse à la RC on retrouvait :

- Pour les paramètres ETT aucune différence n'était notée entre les deux groupes.
- Pour les paramètres de phase calculés avant activation de la RC, aucune différence significative entre les deux groupes
- Les paramètres de phase corrigés par les données perfusionnelle étaient similaires entre les deux groupes.
- Après activation de la RC aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes.
- L'évolution de la phase avant et après activation de la RC n'était pas différente entre les deux groupes.

Tableau 11: Paramètres d'asynchronisme en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque (N=25).

		VTSVG				Réponse clinique			
		Global (N=25)	Répondeurs (N=14)	Non répondeurs (N=11)	<i>p</i>	Global (N=21)	Répondeurs (N=11)	Non répondeurs (N=10)	<i>p</i>
ECHOCARDIOGRAPHIE									
Asynchronisme auriculo-ventriculaire									
TRVG ($\leq 40\%$)	Oui	16	7	9	<i>0,100</i>	7	5	2	<i>0,217</i>
	Non	9	7	2		14	6	8	
Asynchronisme inter-ventriculaire									
DMI (≥ 40 ms)	Oui	14	9	5	<i>0,346</i>	13	8	5	<i>0,284</i>
	Non	11	5	6		8	3	5	
Asynchronisme inter-ventriculaire									
DCSP (≥ 130 ms)	Oui	3	2	1	<i>0,798</i>	3	1	2	<i>0,375</i>
	Non	17	10	7		13	8	5	
TPE Aortique (≥ 140 ms)	Oui	15	9	6	<i>0,622</i>	14	8	6	<i>0,537</i>
	Non	10	5	5		7	3	4	
Overlap aortique	Oui	13	6	7	<i>0,302</i>	12	5	7	<i>0,256</i>
	Non	12	8	4		9	6	3	
Overlap mitral	Oui	4	3	1	<i>0,404</i>	3	1	2	<i>0,476</i>
	Non	21	11	10		18	10	8	
SD-TDI (≥ 32 ms)	Oui	17	11	6	<i>0,434</i>	13	8	5	<i>0,554</i>
	Non	3	1	2		3	1	2	
Septal flash	Oui	12	10	2	<i>0,013</i>	10	5	5	<i>0,653</i>
	Non	12	4	8		10	6	4	
SDI ($>32\%$)	Oui	17	12	5	<i>0,058</i>	14	8	6	<i>0,769</i>
	Non	7	2	5		6	3	3	
TEMP									
MPL		65 \pm 10	71 \pm 10	61 \pm 6	<i>0,007</i>	65 \pm 10	71 \pm 10	65 \pm 8	<i>0,159</i>
RC OFF									
β ($^\circ$)		129 \pm 39	130 \pm 33	130 \pm 41	<i>0,975</i>	129 \pm 39	127 \pm 39	120 \pm 27	<i>0,637</i>
M ($^\circ$)		142 \pm 24	139 \pm 26	143 \pm 19	<i>0,680</i>	142 \pm 24	146 \pm 20	136 \pm 29	<i>0,379</i>
EC ($^\circ$)		34 \pm 9	33 \pm 7	35 \pm 10	<i>0,739</i>	34 \pm 9	32 \pm 9	33 \pm 8	<i>0,830</i>
Θ (%)		69 \pm 7	69 \pm 5	69 \pm 8	<i>0,866</i>	69 \pm 7	68 \pm 8	69 \pm 5	<i>0,887</i>
β /MPL		84 \pm 23	92 \pm 18	77 \pm 23	<i>0,099</i>	84 \pm 23	90 \pm 26	77 \pm 16	<i>0,191</i>
M/MPL		90 \pm 28	92 \pm 36	87 \pm 14	<i>0,702</i>	90 \pm 28	93 \pm 38	88 \pm 20	<i>0,694</i>
EC/MPL		22 \pm 6	24 \pm 5	21 \pm 5	<i>0,154</i>	22 \pm 6	23 \pm 6	21 \pm 5	<i>0,538</i>
Θ /MPL		45 \pm 8	49 \pm 8	41 \pm 4	<i>0,014</i>	45 \pm 8	48 \pm 9	44 \pm 5	<i>0,265</i>
RC ON									
β ($^\circ$)		133 \pm 54	110 \pm 42	160 \pm 60	<i>0,220</i>	133 \pm 54	125 \pm 61	133 \pm 53	<i>0,778</i>
M ($^\circ$)		133 \pm 33	136 \pm 36	127 \pm 25	<i>0,462</i>	133 \pm 33	143 \pm 30	120 \pm 30	<i>0,094</i>
EC ($^\circ$)		38 \pm 18	30 \pm 13	48 \pm 20	<i>0,120</i>	38 \pm 18	36 \pm 16	39 \pm 21	<i>0,618</i>
Θ (%)		68 \pm 10	64 \pm 8	72 \pm 11	<i>0,056</i>	68 \pm 10	67 \pm 11	68 \pm 9	<i>0,693</i>
$\Delta \beta$ ($^\circ$)		6 \pm 39	-15 \pm 28	23 \pm 29	<i>0,003</i>	6 \pm 39	-3 \pm 30	9 \pm 31	<i>0,373</i>
ΔM ($^\circ$)		-6 \pm 19	-3 \pm 13	-10 \pm 26	<i>0,455</i>	-6 \pm 19	-2 \pm 13	-10 \pm 26	<i>0,399</i>
ΔEC ($^\circ$)		15 \pm 49	-10 \pm 34	40 \pm 41	<i>0,003</i>	15 \pm 49	12 \pm 46	17 \pm 44	<i>0,805</i>
$\Delta \Theta$ (%)		68 \pm 10	-6 \pm 11	4 \pm 5	<i>0,010</i>	68 \pm 10	3 \pm 10	1 \pm 12	<i>0,717</i>

AV: Auriculo-ventriculaire, B: Bande passante, CMI : Cardiomyopathie ischémique, DCSP : Délai de contraction entre les parois septale et postérieure, DMI : Délai mécanique inter-ventriculaire, EC: Ecart type, Θ : entropie, M: Moyenne, SD-TDI : écart type des temps compris entre le début du QRS et le pic de vitesse maximal pour 12 segments du ventricule gauche, SDI : Strain delay Index, TEMP : Tomoscintigraphie par émission mono-photonique, TPE : Temps de preejection,

Les différents paramètres ETT calculés lors de l'examen d'inclusion ont été détaillés dans le tableau 12.

En prenant le VTSVG comme critère de réponse à la RC, on retrouvait une onde S latérale plus grande (5 ± 2 cm/s contre 3 ± 1 cm/s, $p=0,018$), une onde A plus grande (63 ± 28 cm/s contre 40 ± 20 cm/s, $p=0,043$), et un TAPSE plus grand (21 ± 5 mm contre 14 ± 5 mm, $p=0,003$) dans le groupe répondeur.

En se basant sur l'évolution de la VO₂ max et du test de marche les groupes répondeurs et non répondeurs étaient similaires.

Tableau 12: Paramètres échocardiographiques de base dans les groupes de répondeurs et de non répondeurs (N=25)

	VTSVG			Réponse clinique		
	Répondeurs (N=14)	Non- répondeurs (N=10)	<i>p</i>	Répondeurs (N=11)	Non- répondeurs (N=10)	<i>p</i>
DTDVG (mm/m ²)	31,6 ± 5	32,8 ± 6	0,572	33,1 ± 7	31,6 ± 3	0,555
DTSVG (mm/m ²)	25,7 ± 6	28,5 ± 8	0,130	27,5 ± 7	27,7 ± 7	0,947
VTVDVG (ml/m ²)	126,8 ± 48	109,1 ± 41	0,341	54,5 ± 16	28,8 ± 9	0,550
VTSVG (ml/m ²)	86,8 ± 34	82 ± 38	0,743	41,8 ± 12	28,6 ± 9	0,528
FEVG (%)	29,6 ± 6	28,5 ± 8	0,711	28,4 ± 7	30,1 ± 7	0,588
SLG (%)	-8,3 ± 2	-6,1 ± 4	0,105	-7,8 ± 3	-6,5 ± 4	0,355
S latérale (cm/s)	4,9 ± 2	3 ± 1	0,018	4,0 ± 1	4,4 ± 2	0,653
S septale (cm/s)	3,7 ± 2	3,2 ± 2	0,592	3,9 ± 2	3,1 ± 2	0,418
E (cm/s)	80,9 ± 25	70,8 ± 26	0,338	71,4 ± 26	77,9 ± 28	0,584
A (cm/s)	63,1 ± 28	40,5 ± 20	0,043	59,8 ± 32	48,4 ± 24	0,388
TDE (ms)	162,0 ± 70	197,6 ± 109	0,342	192,4 ± 110	177,2 ± 79	0,727
Volume OG (ml/m ²)	47,6 ± 15	49,1 ± 20	0,802	48,1 ± 21	45,2 ± 14	0,731
TAPSE (mm)	21,1 ± 5	14,5 ± 5	0,003	17,6 ± 6	17,5 ± 4	0,956
S tricuspide (cm/s)	9,3 ± 2	8,5 ± 2	0,352	9,1 ± 2	9,3 ± 2	0,803
FRSVD (%)	46,3 ± 7	40,4 ± 15	0,310	47,6 ± 13	40,9 ± 9	0,286
PAPs (mmHg)	34 ± 8	38,4 ± 18	0,517	35,2 ± 16	38,9 ± 13	0,619

DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche, DTSVG : Diamètre télésystolique du ventricule gauche, FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, FRSVD : fraction de raccourcissement systolique du ventricule droit, OG : oreillette gauche, PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique, VTVDVG : Volume télédiastolique du ventricule gauche, VTSVG : Volume télésystolique du ventricule gauche, SLG : Strain longitudinal global, TAPSE : Tricuspid annular systolic excursion, TDE : Temps de décroissance de l'onde E.

Le tableau 13 montre la proportion de réponse (sur l'évolution du VTSVG) à la RC en cas de d'amélioration (diminution) des paramètres d'asynchronisme en TEMP. Une réduction de valeur absolue de la bande passante, de l'écart type, ou de l'entropie de la phase était significativement associée à une réponse favorable au traitement. L'amélioration de l'écart type sous RC semble être le paramètre le plus intéressant car présent chez 86% des malades finalement répondeurs.

Tableau 13 : Relation entre la mise en évidence d'une amélioration des paramètres de phase et la réponse à la RC.

Variation des paramètres d'asynchronisme	Répondeurs (diminution >10% VTSVG) N=14	Valeur de p
$\Delta\beta < 0$	11/14 (79%)	<i>0.010</i>
$\Delta EC < 0$	12/14 (86%)	<i>0.001</i>
$\Delta\Theta < 0$	9/14 (64%)	<i>0.005</i>

DISCUSSION

ETUDE DE LA PHASE EN TEMP

Les résultats de cette étude montrent principalement que la scintigraphie myocardique de perfusion via l'analyse de phase permet une description quantitative fiable et reproductible de l'asynchronisme cardiaque mécanique. Les variations des données de phase obtenues avant et après activation de la RC sont significativement corrélées à la réponse (remodelage ventriculaire gauche) après trois mois d'évolution. Friehling et Al a, dans une étude monocentrique comportant 44 patients suivis sur 20 mois, a montré un lien similaire entre la détérioration des paramètres de phase après activation de la RC et le pronostic au travers de la survenue d'un critère de jugement composite associant décès, hospitalisation ou choc électrique interne (57% d'évènements dans le groupe des patients présentant une détérioration initiale, contre 18% dans le groupe amélioration, HR 4,6, p=0,003). Notre étude sur une cohorte actuellement plus faible (résultats intermédiaires) va également dans ce sens. En effet, l'absence de remodelage inverse en cas de dégradation des paramètres de phase sous RC en aigu laisse supposer un pronostic plus défavorable puisque ce paramètre de jugement est largement reconnu dans la littérature comme associé à une morbi-mortalité accrue. Il s'agit d'ailleurs du critère de jugement utilisé dans la grande majorité des études portant sur la RC. Cette donnée sera étudiée en ce sens au terme de la constitution de notre population. Si cette hypothèse sur le pronostic venait à se confirmer, la TEMP avec analyse de phase pourrait permettre de détecter à l'avance, dès l'implantation, les patients non-répondeurs, et ainsi de mettre en place un suivi adapté et surtout de rechercher au plus tôt des alternatives thérapeutiques type assistance ventriculaire ou greffe cardiaque.

Dans notre cohorte, les paramètres de phase seuls, obtenus avant activation de la RC ne permettaient pas de prédire la réponse au traitement. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus par Boogers⁵⁴ (Logiciel QGS), qui avait montré l'existence d'une bande passante et d'un écart-type plus larges chez les patients répondeurs. Dans l'étude de Boogers et Al, le critère de réponse utilisé était clinique uniquement (variation du stade NYHA) et le temps de suivi était quant à lui plus long (6 mois). Enfin, bien que la cohorte des 40 patients de l'étude de Boogers soit similaire à la nôtre (en dehors d'un taux moins élevé de CMI dans notre étude), la bande passante et l'écart type étaient moins grands (respectivement $84^\circ \pm 26^\circ$ contre $129^\circ \pm 39^\circ$, et $23^\circ \pm 7^\circ$ contre $34^\circ \pm 10^\circ$). L'explication de cette différence réside possiblement

dans la nature du matériel utilisé puisque nous avons également utilisé le logiciel QGS. Nous avons dans notre étude utilisé une gamma-camera équipée de collimateurs Smartzoom (technologie IQ-SPECT), dont la particularité est basée sur une orientation particulière des détecteurs, vers la même direction centrale, afin d'augmenter le taux de détection pour la région d'intérêt, en augmentant la qualité de l'image une fois reconstruite, tout en diminuant le temps d'acquisition. Boogers utilise quant à lui une gamma camera munie de collimateurs classique à détecteurs parallèles. Cette différence liée aux techniques d'acquisition a possiblement modifié les données brutes par rapport à celles de Boogers, puis retranscrite lors de la reconstruction de la phase. Cette large différence en terme de valeurs de phase sur ces 2 travaux ne nous a pas incités à utiliser (à l'image des valeurs seuils validés à large échelle en échocardiographie) les valeurs seuils définies dans ce travail pour notre étude. Un second objectif de ce travail sera donc, au terme des inclusions, de définir éventuellement d'autres seuils de réponse en utilisant la technologie IQ-SPECT.

Pour la première fois, nous avons pu montrer qu'en ajustant les paramètres de phase aux données de perfusion myocardique, il était possible de prédire la réponse à la RC avant implantation. Adelstein et Al³⁸ avait montré la relation inverse entre l'étendue de la nécrose myocardique et la réponse à la RC. La sonde de stimulation ventriculaire gauche étant positionnée en regard de la paroi latérale dans la grande majorité des cas, il paraît logique de se focaliser sur la perfusion myocardique de cette paroi. Dans notre population, la perfusion moyenne des 5 segments de la paroi latérale du VG était significativement plus importante dans le groupe répondeur (en utilisant le critère de remodelage VG). Le paramètre Θ /MPL était significativement plus grand dans le groupe répondeur et il existait une tendance similaire pour les paramètres β /MPL et EC/MPL, probablement liée à un manque d'effectif de notre cohorte.

Notre travail montre également la supériorité de la scintigraphie myocardique de perfusion en terme de faisabilité et de reproductibilité intra et inter-observateur. Les rayons gamma utilisée dans la TEMP traversent les tissus avec un certain degré d'atténuation, prévisible en fonction du poids du patient, et contrebalancée en ajustant la dose de radiotracer afin d'obtenir une image de qualité. De plus, la perturbation de l'image finale liés à l'existence de « points chauds » en raison de fixation digestive parasite du radiotracer influe finalement peu sur l'analyse de phase. L'ETT est basée sur la réflexion des ondes acoustiques. Pour les zones fréquentielles habituellement utilisées en ETT (5-8 Mhz), les ondes acoustiques traversent bien les milieux aqueux, mais sont arrêtées par des milieux aériens (poumons) ou osseux

(côtes). Ceci explique la notion de « fenêtre acoustique », et donc de qualité d'image, différente pour chaque patient. Une diminution de qualité de l'image entrainera inévitablement une diminution du taux de faisabilité, et une variabilité plus importante dans la mesure des données.

ASYNCHRONISME CARDIAQUE ET ECHOCARDIOGRAPHIE

Nos résultats confirment le manque de précision de l'ETT dans la mesure de l'asynchronisme cardiaque mécanique.

La première difficulté de l'approche échocardiographique est liée à la faisabilité de l'examen, essentiellement dépendante de la fenêtre acoustique propre à chaque patient. La complexité de mesure de certains paramètres entraine ainsi une mauvaise reproductibilité intra et inter-observateur. Il s'agit là du principal écueil déjà avoué dans l'étude PROSPECT puisqu'aucun paramètre n'obtenait de sensibilité ou de spécificité suffisante pour prédire la réponse à la RC avant implantation.

Ainsi, sur les 9 paramètres d'asynchronisme ETT étudiés dans ce travail, seul le septal flash est significativement plus retrouvé dans le groupe des patients répondeurs (critère de jugement : remodelage VG). Le SDI montre quant à lui une tendance mais avec une valeur seuil supérieure à celle déterminée par Lim et Al¹⁰ ; sans différence significative en raison du manque de puissance de notre étude. Il n'en reste pas moins que ce paramètre, certes prometteur, n'est réalisable « théoriquement » dans notre travail que chez 72% des malades alors même que la scintigraphie était réalisable et interprétable chez la totalité.

Seul le SDI présentait une corrélation significative avec un des paramètres de phase, la moyenne, ($r=0,43$, $p=0,02$). Ce manque de corrélation entre les paramètres d'asynchronisme échocardiographiques et scintigraphiques n'est pas surprenante si l'on admet que l'ETT, jusqu'à présent considérée comme examen de référence dans l'asynchronisme cardiaque, manque de précision.

LIMITES

Cette étude est à considérer comme une étude de faisabilité devant le peu de données de la littérature. La validation de nos résultats de même que l'extension au pronostic nécessite une étude de plus grande envergure, et dans un premier temps la poursuite des inclusions.

Un recul de trois mois a été pris en compte pour l'évaluation de la réponse à la RC. Le remodelage ventriculaire gauche inverse et l'amélioration des symptômes constituent un processus lent qui peut nécessiter plus de temps avant d'atteindre un état stable. Des impératifs de temps et d'organisation nous ont fait préférer 3 plutôt que 6 mois de suivi ; délai habituellement considéré comme référence.

Nous avons également inclus dans notre cohorte des patients ayant bénéficié d'une RC par ajout d'une sonde de stimulation VG devant une altération progressive de la FEVG sur stimulation VD permanente (N =5), provoquant ainsi une certaine hétérogénéité en terme d'analyse de phase notamment à l'état basal.

Le taux de réponse à la RC est ici retrouvé inférieur aux valeurs habituelles (50 à 56% en fonction du critère de réponse choisi, contre 70% dans les études princeps). Les données cliniques de nos patients n'étant pas différentes de celles des autres études portant sur la RC, ceci peut être dû au petit nombre de patient inclus.

Par ailleurs, dans notre série, les délais AV étaient programmés selon les habitudes de pratique clinique quotidienne, sans protocole standardisé, avec pour conséquence un certain degré de variabilité dans les programmations de resynchronisation.

En utilisant les données cliniques comme critère de jugement pour la réponse à la RC, aucun des paramètres d'asynchronisme échocardiographiques ou scintigraphiques, n'était significativement associé à la réponse au traitement. L'étude des performances à l'effort en tant que critère de réponse à la RC requiert un grand nombre de patients pour mettre en évidence des différences significative. A titre d'exemple, dans l'étude MIRACLE¹⁵ comparant la RC contre traitement médical seul, 453 patients ont été nécessaires pour montrer une différence de progression du test de marche de 29 mètres (+10 m dans le groupe traitement médical, contre +39 m dans le groupe RC, $p=0,05$), et une différence de 0,9 ml/kg/min pour la VO₂ max (+0,2 ml/kg/min contre +1,1 ml/kg/min, $p=0,009$). Dans l'étude CONTAK³⁵ les différences étaient encore moins marquées, mais restaient significatives, sur une cohorte de 490 patients (0,0 ml/kg/min contre 0.8 ml/kg/min, $p= 0.030$, pour la VO₂ max,

et 15 m contre 35 m, $p=0.043$, pour le test de marche). Ces résultats peuvent également être liés à un biais de réalisation des épreuves d'effort (opérateurs différents) mais surtout à l'existence de biais de confusion, comme l'association d'une pathologie ostéo-articulaire des membres inférieurs, ou une atteinte neuro-dégénérative (fréquentes dans les populations d'insuffisants cardiaques), et responsables de variations de la VO₂ max (ou du test de marche de 6 minutes) pour des raisons mécaniques, et non cardiaques. En revanche, lorsque le VTSVG est utilisé comme critère de jugement, il est possible de vérifier sa validité par l'étude de sa reproductibilité. Les variabilités intra et inter-observateur étant faibles dans notre travail, le VTSVG est donc un critère de réponse fiable et valide.

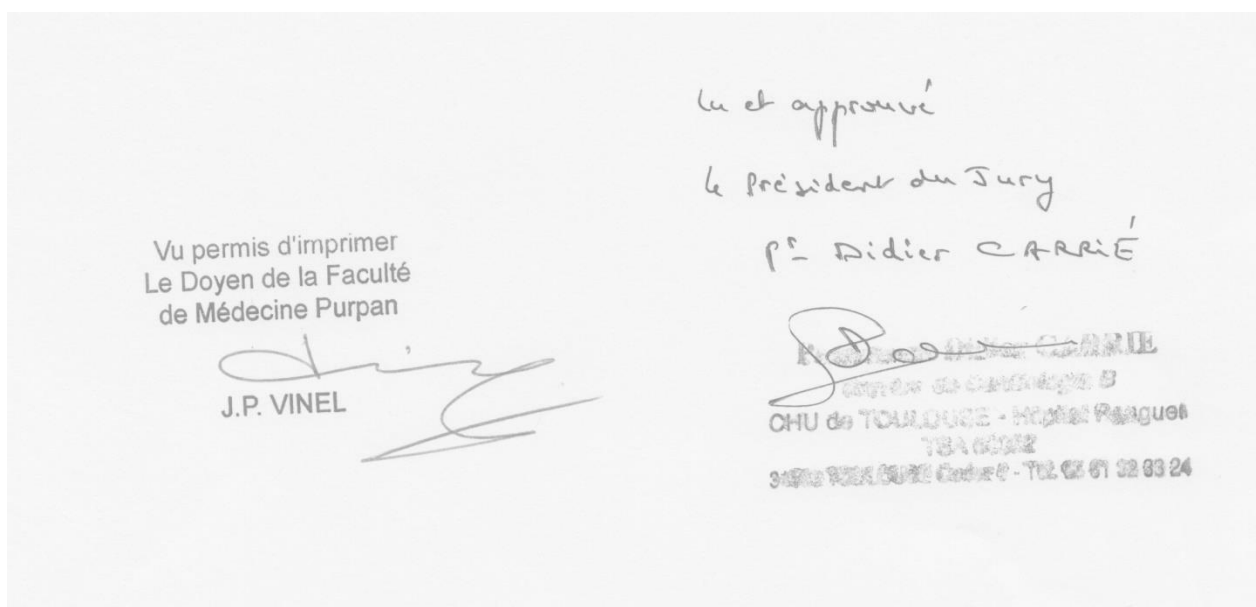
L'analyse de phase par scintigraphie de perfusion ne permet pas d'explorer le ventricule droit. Ceci constitue une limite puisque l'asynchronisme interventriculaire ne peut être étudié tout en sachant que nos résultats suggèrent une relation entre la fonction systolique VD et la réponse à la RC (TAPSE à $21,5 \pm 5$ mm dans le groupe répondeur, contre $14,5 \pm 5$ mm dans le groupe non répondeur, $p=0,003$). L'utilisation de la ventriculographie isotopique 3D par marquage du pool sanguin est une technique qui permet l'analyse de phase du ventricule droit et du ventricule gauche. Son utilisation pourrait permettre de confirmer la relation entre la fonction VD et la réponse à la RC, et d'analyser l'asynchronisme interventriculaire pour optimiser le réglage du délai VV. Il s'agit là d'un second axe de travail prospectif à l'avenir.

Dans notre analyse préliminaire, nous avons choisi de ne pas déterminer de valeurs seuils, au moyen de courbes ROC, des paramètres d'asynchronisme pour la réponse à la RC, l'effectif réduit limitant la significativité des résultats.

Finalement, les traitements médicamenteux étaient mis en place par les cardiologues traitants des patients, sans interférence de notre part. L'absence de protocoles ou d'objectifs thérapeutiques a pu conduire à une variabilité non prévisible des réponses à la RC.

CONCLUSION

L'analyse de phase par tomoscintigraphie myocardique de perfusion, obtenue par logiciel QGS, présente d'excellents taux de faisabilité et de reproductibilité, supérieurs à ceux de l'échocardiographie pour l'étude des paramètres d'asynchronisme cardiaque. Les modifications de la phase survenant immédiatement après activation de la resynchronisation cardiaque permettent de prédire la réponse au traitement chez les patients implantés. Dans notre série, les paramètres d'asynchronisme mesurés avant activation de la resynchronisation ne permettent pas de prédire la réponse au traitement. Cependant, la pondération de ces données par les valeurs de perfusion myocardique de la paroi latérale pourrait permettre de préciser la réponse avant implantation. Les résultats préliminaires de cette étude méritent d'être confirmés à plus grande échelle.



BIBLIOGRAPHIE

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bo M, and Al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; **33**: 1787-847.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G and Al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013; **34**: 2281–329.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; **93**: 1137-46.
4. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR. Congestive Heart Failure and QRS Duration. *Chest* 2000; **122**: 528-34.
5. Xiao HB, Brecker SD, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *British Heart Journal* 1992; **68**: 403-7.
6. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic Implications of Left Bundle Branch Block. *Journal of Electrocardiology* 2000; **33**: 115-21.
7. Lafitte S, Reant P, Serri K, Roudaut R. Echocardiographic algorithm for cardiac resynchronization. *Echocardiography* 2008; **25**(9): 1040-6.
8. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Bonnet J, Clementy J. Intra-Left Ventricular Electromechanical Asynchrony A New Independent Predictor of Severe Cardiac Events in Heart Failure Patients. *Journal of American College of Cardiology* 2004; **43**(2): 248-56.
9. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, Kong SL, Lin H, Zhang Y, Sanderson JE. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *Journal of American College of Cardiology* 2005; **45**: 677-84.
10. Lim P, Buakhamsri A, Popovi ZB, Greenberg NL, Patel D, Thomas JD, Grimm RA. Longitudinal Strain Delay Index by Speckle Tracking Imaging: A New Marker of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 2008; **118**: 1130-7.
11. Lardo AC, Abraham TP, Kass DA. Magnetic resonance imaging assessment of ventricular dyssynchrony: current and emerging concepts. *Journal of American College of Cardiology* 2005; **46**(12): 2223-8.
12. Chen J, Garcia E, Folks RD, Cooke D, Faber TL, Tauxe L, Iskandrian AE, . Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: Development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *Journal of Nuclear Cardiology* 2005; **12**: 687-95.
13. Trimble MA, Velazquez EJ, Adams GL, Honeycutt EF, Pagnanelli RA, Barnhart HX, Chend J, Iskandrian AE, Garcia EV, Borges-Neto S. Repeatability and reproducibility of phase analysis of gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging used to quantify cardiac dyssynchrony. *Nuclear Medicine Communication* 2008; **29**: 374–81.
14. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; **89**: 54-60.
15. Abraham WT, Fisher W, Smith A, Delurgio DB, Leon A, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL. Cardiac Resynchronization In Chronic Heart Failure. *The new England Journal of Medicine* 2002; **346**: 1845-53.
16. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *The new England Journal of Medicine* 2009; **361**: 1329-38.
17. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable

- Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *The new England Journal of Medicine* 2004; **350**: 2140-50.
18. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *The new England Journal of Medicine* 2005; **352**: 1539-49.
19. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhart U, Bocker D, Krahnfeld H. Long-Term Clinical Effect of Hemodynamically Optimized Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *Journal of American College of Cardiology* 2002; **39**(12): 2026-33.
20. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, Place C, Mabo P, Daubert P. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *European Heart Journal* 2005; **26**: 1094-110.
21. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, . Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *Journal of American College of Cardiology* 2008; **52**(23): 1834-43.
22. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier A, Bocker D, Block M, Kirkels JH, . Clinical Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by Severity of Ventricular Conduction Delay. *Journal of American College of Cardiology* 2003; **42**(12): 2109-16.
23. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA, . Meta-analysis: Cardiac Resynchronization Therapy for Patients With Less Symptomatic Heart Failure. *Annals of Internal Medicine* 2011; **154**: 401-12.
24. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Goresan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *The new England Journal of Medicine* 2013; **369**(10 octobre 2013): 1395-405.
25. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F and Al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2002; **23**: 1780-7.
26. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, Steendijk P. Comparison of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Sinus Rhythm Versus Chronic Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology* 2004; **94**: 1506-9.
27. Paul P, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR and Al. Comparison of Usefulness of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure Versus Patients With Sinus Rhythm and Heart Failure. *American Journal of Cardiology* 2007; **99**: 1252-7.
28. Tolosana JM, Hernandez A, Brugada J, Sitges M, Bolao IG, Lozano IF and Al. Resynchronization Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Versus Patients in Sinus Rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *American Journal of Cardiology* 2008; **102**: 444-9.
29. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV Nodal Ablation in Cardiac Resynchronization in Patients With Coexistent Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology* 2012; **59**(8): 719-26.
30. Pastore G, Franco N, Piovesana P. Left Ventricular Dyssynchrony Resulting from Right Ventricular Apical Pacing: Relevance of Baseline Assessment. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2008; **31**(11): 1456-62.
31. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH. DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Europace* 2008; **10**: 127-33.
32. Feng JL, Zhang Y, Li ZP. Long term effect of different right apex pacing ratio on heart structure and function of patients with dual chamber pacemaker. *Journal of Peking University* 2014; **46**(6): 879-82.
33. Ferrari ADL, Borges AP, Albuquerque LC. Cardiomyopathy induced by artificial cardiac pacing: myth or reality sustained by

- evidence? *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014; **29**(3): 402-13.
34. Garin O, Herdman M, Vilagut G and al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Failure Reviews* 2014; **19**: 359-67.
35. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T. Cardiac Resynchronization Therapy for the Treatment of Heart Failure in Patients With Intraventricular Conduction Delay and Malignant Ventricular Tachyarrhythmias. *Journal of American College of Cardiology* 2003; **42**(8): 1454-9.
36. Yu CM, Bleeker GB, Wing-Hong Fung J and al. Left Ventricular Reverse Remodeling but Not Clinical Improvement Predicts Long-Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 2005; **112**: 1580-6.
37. Ypenburg C, J. Van Bommel R, Willem Borleffs CJ and al. Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up. *Journal of American College of Cardiology* 2009; **53**(6): 483-90.
38. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba SF, Gorcsan III J. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2011; (32): 93-103.
39. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, . Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008; **117**(20 mai 2008): 2608-16.
40. Abraham WT, Gras D, Yu CM, Guzzo L, Gupta MS. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: The Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *American Heart Journal* 2010; **159**: 944-8.
41. Bilchick KC, Saha KS, Mikolajczyk E., Differential regional gene expression from cardiac dyssynchrony induced by chronic right ventricular free wall pacing in the mouse *Physiol Genomics* 2006; **26**: 109-15.
42. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MP, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Healey JS, Rouleau JL, . Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure *The new England Journal of Medicine* 2010; **363**.
43. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *Journal of American College of Cardiology* 2004; **44**: 1834-40.
44. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJV. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *European Heart Journal* 2006; **27**: 1270-81.
45. Tatsumi K, Tanaka H, Matsumoto K, Miyoshi T, Hiraishi, Tsuji T, Kaneko H, Ryo K, Fukuda Y, Norisada K, Onishi T, Yoshida A, Kawai H, Hirata K. Combined Baseline Strain Dyssynchrony Index and Its Acute Reduction predicts Mid-Term Left Ventricular Reverse Remodeling and Long-Term Outcome after Cardiac Resynchronization Therapy. *Echocardiography* 2013; **31**(4): 464-73.
46. Galt JR, Garcia EV, Robbins WL. Effects of myocardial wall thickness on SPECT quantification. *IEEE Transaction Medical Imaging* 1990; **9**: 144-50.
47. Van Kriekinge SD, Nishina H, Ohba M, Berman DS, Germano G. Automatic Global and Regional Phase Analysis from Gated Myocardial Perfusion SPECT Imaging: Application to the Characterization of Ventricular Contraction in Patients with Left Bundle Branch Block. *Journal of Nuclear Medicine* 2008; **49**.
48. Shannon CE. A Mathematical Theory of Communication. *The Bell System Technical Journal*, 1948; **27**: 623-56.
49. Kiso K, Imoto A, Nishimura Y. Novel algorithm for quantitative assessment of left ventricular dyssynchrony with ECG-gated myocardial perfusion SPECT: useful technique for management of cardiac resynchronization therapy. *Annals of nuclear Medicine* 2011; **25**: 768-76.
50. Yamamoto A, Takahashi N, Munakata K and al. Global and regional evaluation of systolic and diastolic left ventricular temporal

- parameters using a novel program for ECG-gated myocardial perfusion SPECT -- Validation by comparison with gated equilibrium radionuclide angiography and speckle-tracking radial strain from echocardiography. *Annals of nuclear Medicine* 2007; **21**(2): 115-21.
51. Rastgou F, Shojaeifard M, Amin A, Ghaedian T, Firoozabadi H, Malek H, Yaghoobi N, Bitarafan-Rajabi A, Haghjoo M, Amouzadeh H, Barati H. Assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis of gated-SPECT myocardial perfusion imaging and tissue Doppler imaging: Comparison between QGS and ECTb software packages. *Journal of Nuclear Cardiology* 2014; **21**: 1062-71.
52. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Bleeker GB, Ypenburg C. Can LV Dyssynchrony as Assessed with Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Predict Response to CRT? *Journal of Nuclear Medicine* 2007; **48**: 1104-11.
53. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, Dibbets P, Bleeker GB, Boersma E, Stokkel MP, van der Wall EE, Garcia EV, Bax JJ. Phase Analysis of Gated Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography Compared With Tissue Doppler Imaging for the Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony. *The journal of American College of Cardiology* 2007; **49**.
54. Boogers MM, Van Kriekinge SD, Henneman MM, Ypenburg C, Van Bommel RJ, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Schalij MJ, Berman DS, Germano G. Quantitative Gated SPECT Derived Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Detects Left Ventricular Dyssynchrony and Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *The Journal of Nuclear Medicine* 2009; **50**: 718-25.
55. Marsan NA, Henneman MM, Chen J. Left ventricular dyssynchrony assessed by two three-dimensional imaging modalities: phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT and tri-plane tissue Doppler imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008; **35**: 166-73.
56. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS. Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology. *Circulation* 2009; **119**(26/03/2009): 1977-2016.
57. Auricchio A, Prinzen FW. Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy – The Magnitude of the Problem and the Issues –. *Circulation journal* 2011; **75**: 521-7.
58. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J III. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2010: 2326–37.
59. Seo Y, Ito H, Nakatani S, Takami M, Naito S, Shiga T, Ando K, Wakayama Y, Aonuma K, . The Role of Echocardiography in Predicting Responders to Cardiac Resynchronization Therapy – Results From the Japan Cardiac Resynchronization Therapy Registry Trial (J-CRT) –. *Circulation journal* 2011; **75**: 1156-63.
60. Doltra A, Bijnens B, Tolosana JM and Al. Mechanical Abnormalities Detected With Conventional Echocardiography Are Associated With Response and Midterm Survival in CRT. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* 2014; **7**(10): 969-79.
61. Gasparini M, Regoli F, Ceriotti C, Galimberti P, Bragato R, De Vita S, Pini D, Andreuzzi B, Mangiavacchi M, Klersy C. Remission of left ventricular systolic dysfunction and of heart failure symptoms after cardiac resynchronization therapy: Temporal pattern and clinical predictors. *American Heart Journal* 2008; **155**: 507-14.
62. Alonso C, Leclercq C, Victor F and Al. Electrocardiographic Predictive Factors of Long-Term Clinical Improvement With Multisite Biventricular Pacing in Advanced Heart Failure. *American Journal of Cardiology* 1999; **84**: 1417-21.
63. Sweeney MO, Van Bommel RJ, Schalij MJ, Borleffs CJW, Hellkamp AS, Bax JJ. Analysis of Ventricular Activation Using Surface Electrocardiography to Predict Left Ventricular Reverse Volumetric Remodeling During Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 2010; **121**(25 janvier 2010): 626-34.

Title: Research of predictive factors for cardiac resynchronization therapy, preliminary study of a prospective study comparing data from phase-analysis of gated myocardial perfusion single-photon computed tomography and echocardiography.

Introduction: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is now established as a fundament of the cardiac chronic heart failure with depressed left ventricular ejection fraction (LVEF). However, 30% of the patients still don't respond to this treatment. The gated myocardial perfusion single-photon computed tomography (gSPECT) permits, with phase analysis, a quantitative approach of cardiac mechanical dyssynchrony. This study aimed to evaluate the phase modifications after CRT implantation, to look for predictive factors for the response to CRT, and to compare SPECT with trans-thoracic echocardiography (TTE) data.

Materials and methods: Forty patients with depressed LVEF and wide QRS complex were included prospectively during one year. A single injection of Tc99m was needed to measure the myocardial perfusion, bandwidth (β), mean, standard deviation (SD) and entropy (Θ) of the phase, before and after CRT activation. The response to CRT was evaluated 3 months after device implantation, by comparison of exercise capacity measures and left ventricle end-systolic volume with TTE.

Results: patients had similar characteristics at baseline. The entropy, corrected with the perfusional data, was significantly higher in the responders group ($49 \pm 8\%$ vs $41 \pm 4\%$, $p=0.014$). After CRT device activation, the difference (Δ) between dyssynchrony parameters was positive in the responders group, and negative in the non-responders group ($\Delta \beta : -15 \pm 28^\circ$ vs $23 \pm 29^\circ$, $p=0.003$, $\Delta EC : -10 \pm 34^\circ$ vs $40 \pm 41^\circ$, $p=0.003$, $\Delta \Theta : -6 \pm 11\%$ vs $4 \pm 5\%$, $p=0.010$). The feasibility and reproducibility were better with the SPECT approach.

Conclusion: gSPECT feasibility and reproducibility are better than ETT. Phase modifications occurring immediately after CRT implantation permit to predict the response to CRT. Dyssynchrony parameters corrected by perfusional data may predict the response to CRT before implantation.

Recherche de facteurs prédictifs de réponse à la resynchronisation cardiaque ; résultats préliminaires d'une étude prospective, comparant les données obtenues par scintigraphie myocardique de perfusion avec analyse de phase et échocardiographie.

Introduction : La thérapie de resynchronisation cardiaque (RC) est actuellement un pilier du traitement de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique. Cependant, 30% des patients ne répondent pas à ce traitement. La tomoscintigraphie d'émission mono-photonique (TEMP) avec analyse de phase permet une approche quantitative de l'asynchronisme cardiaque. Les objectifs de cette étude étaient d'étudier les modifications de phase avant et après RC, de rechercher les critères prédictifs de réponse à la RC, et de comparer la TEMP avec les données de l'échocardiographie trans-thoracique (ETT). **Méthode :** Quarante patients présentant une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et un élargissement du complexe QRS, étaient inclus de manière prospective pendant un an. Une injection de radiotracer permettait d'obtenir la répartition de la perfusion myocardique, la bande passante (β), la moyenne, l'écart-type (EC) et l'entropie (Θ) de la phase, avant et après activation de la RC. La réponse au traitement était évaluée trois mois après implantation par comparaison des résultats des tests d'effort, et du volume télésystolique du ventricule gauche par ETT.

Résultats : Les patients présentaient des caractéristiques similaires avant RC. L'entropie pondérée par la perfusion latérale était significativement plus élevée chez les patients répondeurs ($49 \pm 8\%$ contre $41 \pm 4\%$, $p=0.014$). Après activation de la RC la différence (Δ) des paramètres d'asynchronisme était négative chez les patients répondeurs, et positive chez les patients non répondeurs ($\Delta \beta : -15 \pm 28^\circ$ contre $23 \pm 29^\circ$, $p=0.003$, $\Delta EC : -10 \pm 34^\circ$ contre $40 \pm 41^\circ$, $p=0.003$, $\Delta \Theta : -6 \pm 11\%$ contre $4 \pm 5\%$, $p=0.010$). La faisabilité et la reproductibilité des paramètres d'asynchronisme étaient meilleures pour la TEMP. **Conclusion :** La TEMP avec analyse de phase est une technique dont la faisabilité et la reproductibilité sont supérieures à celles de l'ETT. Les modifications de la phase survenant immédiatement après activation de la RC permettent de prédire la réponse à la RC chez les patients implantés. Les paramètres d'asynchronisme pondérés par les données de perfusion myocardique semblent pouvoir permettre de prédire la réponse au traitement avant implantation des patients.

Research of predictive factors for cardiac resynchronization therapy, preliminary study of a prospective study comparing data from phase-analysis of gated myocardial perfusion single-photon computed tomography and echocardiography.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : Insuffisance cardiaque, resynchronisation, scintigraphie, analyse de phase, échocardiographie, asynchronisme

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde
BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : **Dr Thomas COGNET**