

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**  
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 13 octobre 2015 à Poitiers  
par Mr STORDEUR Benjamin  
né le 29/04/1987 à Paris 14<sup>ème</sup>

Etude échocardiographique de la déformation myocardique en stimulation  
ventriculaire gauche seule chez des patients insuffisants cardiaques  
désynchronisés

### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Herpin Daniel

**Membres** : Monsieur le Professeur Corbi Pierre  
Monsieur le Professeur Christiaens Luc  
Monsieur le Docteur Coisne Damien

**Directeur de thèse** : Monsieur le Dr Degand Bruno



*Le Doyen,*

Année universitaire 2015 - 2016

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (jusqu'au 31/10/2015)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (surnombre jusqu'en 08/2018)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THULLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## **Remerciements**

**Mr le Pr Herpin** : Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci de votre soutien pendant toute la durée de mon internat et de votre enseignement précieux dans le domaine de l'hypertension artérielle.

**Mr le Pr Christiaens** : Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Merci pour votre confiance, votre disponibilité et votre enseignement pendant mon internat.

**Mr le Pr Corbi** : Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Merci pour votre soutien et votre accueil chaleureux lors de mon passage en réanimation cardio-thoracique.

**Mr le Dr Coisne** : Tu me fais l'honneur de juger cette thèse. Merci pour toute l'aide que tu m'as apporté dans la rédaction de cette dernière, pour tous les conseils que tu m'as prodigué au cours de mon internat et pour ton enseignement en échocardiographie.

**Mr le Dr Degand** : Tu me fais l'honneur d'être le directeur de cette thèse. Merci de m'avoir confié ce travail, pour tous ce que tu m'a appris en rythmologie au cours de mon internat, tant sur le plan théorique que pratique, pour ta disponibilité et pour m'avoir soutenu dans les bons et mauvais moment.

**Mr le Pr Allal** : Merci pour votre accueil, votre accompagnement et de me faire confiance pour la suite de mon parcours en cardiologie.

**Au Dr Le Gal** : Merci pour ton enseignement en rythmologie pendant mon internat, ta gentillesse et ta disponibilité

A tous les chefs de cardiologie qui ont contribué à ma formation : **Jean, Sébastien, Corinne, Nicolas, Benoît et Pascale**. Merci à tous pour votre gentillesse et votre enseignement durant mon internat.

Merci au **Pr Jayle, Jamil et Géraldine**, de m'avoir accueilli au bloc opératoire et pour ces staffs médico-chirurgicaux qui ont largement inspirés notre revue des patrons.

Aux chefs de cliniques que j'ai côtoyé, **Rodrigue** pour sa rage de vaincre lors de nos parties de football en salle, **Thomas** pour son sens de l'humour hors du commun, **Marie-Eve** pour toutes les gardes faites ensembles, **Elisa** pour ton amitié sans faille, ta gentillesse légendaire, ta bonne humeur et ta disponibilité. Merci à tous.

A tous mes co-internes de cardiologie, **Alain et Bertrand** pour leur aide à mes débuts, **Quentin et Matthieu**, pour ce semestre mémorable aux USICS, pour m'avoir supporté pendant 4 ans et pour m'avoir souvent remis dans le droit chemin lorsque je m'égarais, **Lucile, Frédéric, Michaela, Chainez** et tous les plus jeunes que j'ai côtoyé : **Charles, Julien « le fleuriste », Mathieu, Alexandre L, Vincent T, Cyril « goujal », Pauline, Alexandre G, Vincent L, Florent, Yannick, Fanny, Nicolas « le petit basque », Pierre, Claire, Emma, Margaux et Clémence**. Merci à tous.

Merci à l'équipe de la réanimation cardio-thoracique pour leur bonne humeur et la super ambiance que j'ai ressentie pendant ce stage. Mention spéciale à **Corentin, Thomas et Stéphane** pour leur enseignement, à mes co-internes anesthésistes **Louis-Marie, Fabien « Vignette », Ludivine**, et à ce bizutage de fin de stage mémorable dont je me souviens encore...

Merci à **Yohann Rebollar** de m'avoir recruté pour l'aider pendant ses années de présidence de l'internat et de son implication sans faille dans la vie des internes de Poitiers.

Merci à toutes les équipes para-médicales que j'ai rencontrées au cours de mon internat, mention spéciale à **Anthony, Adrien et Manu** pour les soirées jeux et leur amitié, à **Nathalie** pour ses précieux conseils en cuisine et à **Mme Rubert** qui veille sur tous les internes de cardiologie pendant tout leur internat.

A mes amis Parisiens que je n'oublie pas : **Guillaume et Cédric, Isabelle et José, Alicia, Karim, Elodie et Flamby** qui nous ont rejoint à Poitiers

A mes amis d'enfance que j'aimerais voir plus souvent, **Arnaud** le surdoué, **Rémi** le beau gosse, **Ludovic, Frédéric et Cédric** pour ses semaines de ski mémorables à Méribel.

A **Ramon et Françoise**, pour m'avoir accueilli chaleureusement et pour leur apprentissage de l'œnologie.

A mes parents, **Jérôme et Sylvie**, pour avoir mis toutes les chances de mon côté pour que je puisse réussir plus tard et sans que je ne sois rien.

A mon frère et ma sœur, **Louis et Rosanna**, pour les bons moments passés ensemble.

A **Coco**, qui me supporte et partage mon quotidien depuis notre externat, qui a toujours été là pour moi, sans qui ma vie ne serait pas la même, et que j'aime profondément.

# **Table des matières**

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>3</b>
<b>I Introduction.....</b>	<b>4</b>
I.1 Recommandations actuelles.....	4
I.2 Non répondeurs.....	7
I.3 Conséquences de l'asynchronisme.....	7
a) Sur le plan électrique.....	7
b) Sur le plan énergétique.....	8
c) Sur le plan mécanique.....	8
I.4 Asynchronisme inter-ventriculaire.....	9
I.5 Asynchronisme auriculo-ventriculaire.....	10
I.6 Asynchronisme myocardique intra-ventriculaire.....	10
a) Le mode temps-mouvement (TM).....	10
b) Le mode Doppler tissulaire (DTI).....	11
c) Approche multiparamétrique et mécanistique.....	12
I.7 Rôle de l'ETT dans la sélection des patients répondeurs.....	13
I.8 position de la sonde VG.....	15
I.9 Optimisation du stimulateur après implantation.....	16
a) Délai AV.....	16
b) Délai VV.....	18
I.10 Nouvelles techniques pour améliorer la réponse à la CRT.....	19
a) Système SonR.....	19
b) Etude du <i>strain</i> .....	21
c) Etude de la fusion.....	29
I.11 Objectif de l'étude.....	32
<b>II Patients et méthodes.....</b>	<b>33</b>
II.1 Population étudiée.....	33
II.2 Recueil de données.....	33
II.3 Analyse statistique.....	34
<b>III Résultats.....</b>	<b>35</b>
III.1 Global <i>Strain</i> .....	36
III.2 <i>Strain</i> paroi latérale.....	37
a) Gradient durée peak de <i>strain</i> G.....	37
b) Gradient peak de <i>strain</i> G.....	38
c) Gradient de <i>strain</i> à la fin de la systole (ES).....	39
III.3 Critères de jugement secondaire.....	43
a) Durée de la diastole.....	43
b) ITV Aortique.....	44
c) Signal SonR.....	45

<b>IV Discussion.....</b>	<b>46</b>
IV.1 Principaux résultats.....	46
IV.2 Stimulation ventriculaire gauche unique.....	46
IV.3 Effets délétères de la stimulation ventriculaire droite.....	47
IV.4 Critères secondaires.....	48
IV.5 Perspectives.....	49
IV.6 Limites.....	49
<b>V Conclusion.....</b>	<b>50</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>51</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>60</b>
<b>Serment.....</b>	<b>61</b>

## **Liste des abréviations**

BBG : Bloc de branche gauche

BiV : Bi-ventriculaire

CMD : Cardiomyopathie dilatée

CMI : Cardiomyopathie ischémique

CRT : Cardiac resynchronisation therapy

CRT-D : Défibrillateur automatique implantable triple chambre

CRT-P : Pacemaker triple chambre

DAV : Délai Atrio-Ventriculaire

Délai VV : Délai inter ventriculaire

DTD : Diamètre télé-diastolique

ESC : European Society of Cardiology

ETT : Echographie cardiaque trans-thoracique

FA : Fibrillation auriculaire

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

ITV : Intégrale temps vitesse

NYHA : New-York heart association

SR : *Strain rate*

VD : Ventricule Droit

VES : Volume d'éjection systolique

VG : Ventricule Gauche

VTD : Volume télé-diastolique

VTS : Volume télé-systolique

# **I Introduction**

## **I.1 Recommandations actuelles**

La resynchronisation cardiaque est un concept ancien, rapporté depuis les années 1970.<sup>1-3</sup> Son développement technique et les premiers essais de validation clinique ne débutent qu'au début des années 90 sous l'impulsion de groupes français.<sup>4-5</sup>

Depuis, plusieurs études randomisées multicentriques ont été menées.<sup>5-12</sup> Les résultats ont été résumés dans le tableau 1. Ces études ont été menées dans un premier temps sur des patients symptomatiques (stade III-IV), en rythme sinusal avec des QRS larges (>120ms).

Elles ont montré un effet bénéfique sur le plan clinique et sur le remodelage ventriculaire gauche avec une réduction du volume télé-systolique >15%.

Au vu de l'ensemble de ces travaux, le comité d'experts de l'ESC recommande l'implantation d'un défibrillateur triple chambre chez les patients symptomatiques (NYHA II-III) avec un traitement médical optimal, une FEVG ≤35%, en rythme sinusal et un élargissement du QRS ≥150ms avec un aspect de bloc de branche gauche (BBG) (IA). Le niveau de recommandation baisse en cas d'aspect non évocateur de BBG (IIaB) (Tableau 2).<sup>13</sup>

Les experts recommandent l'implantation d'un défibrillateur triple chambre chez les patients symptomatiques (NYHA II-III) avec un traitement médical optimal, une FEVG ≤35%, en rythme sinusal et un élargissement du QRS ≥120ms avec un aspect de BBG (IB). Le niveau de recommandation baisse en cas d'aspect non évocateur de BBG (IIbB).<sup>13</sup>

Par ailleurs, ces patients doivent être ambulatoires, c'est-à-dire ne pas avoir été hospitalisés dans le mois précédant la resynchronisation cardiaque.

**Tableau 1 :** Résumé des études multicentriques validant la resynchronisation cardiaque chez les patients en stade III et IV NYHA

Titre	Méthodes	NYHA	FEVG	QRS	Critère jugement principal	Principales conclusions
MIRACLE <sup>5</sup>	Double aveugle, randomisée, CRT-P versus traitement médical optimal, 6 mois. 453 patients	III-IV	≤35%	≥130	Classe NYHA, test marche 6 minutes, score qualité de vie	CRT-P améliore la classe NYHA, le test marche de 6 minutes et la qualité de vie
CARE-HF <sup>6</sup>	Double aveugle, randomisée, CRT-P vs traitement médical optimal, 29,4 mois. 813 patients	III-IV	≤35%	≥120	Mortalité toutes causes, classe NYHA et score de qualité de vie	CRT-P diminue la mortalité, les hospitalisations et améliore la classe NYHA et la qualité de vie
COMPANION <sup>7</sup>	Double aveugle, randomisée, CRT vs traitement médical optimal, 15 mois. 1520 patients	III-IV	≤35%	≥120	Mortalité toute causes et hospitalisations	Réduction de la mortalité et hospitalisations
MIRACLE-ICD <sup>8</sup>	Double aveugle, randomisée, CRT vs DAI. 6mois.369 patients	III-IV	≤35%	≥130	Classe NYHA, tes de marche de 6 minutes et score de qualité de vie	Améliore la classe NYHA et qualité de vie
MUSTIC <sup>9</sup>	Simple aveugle, cross over, randomisé CRT vs traitement médical optimal à 12mois. 131 patients	III	<35%	≥150	Test marche 6 minutes	Améliore le test de marche de 6 minutes
PATH-CHF <sup>10</sup>	Simple aveugle, cross over, randomisée, VD vs VG vs BiV à 12mois. 41 patients	III-IV	NA	≥150	Pic de Vo2 max, test de marche de 6 minutes	Améliore le test de marche de 6 minutes
MIRACLE-ICD II <sup>11</sup>	Double aveugle, randomisée, CRT-D vs DAI à 6mois. 186 patients	II	≤35%	≥130	Pic de Vo2max	Pas de différence sur le pic de Vo2 max
RAFT <sup>12</sup>	Double aveugle, randomisée, CRT-D vs DAI à 40 mois. 1798 patients	II-III	≤30%	≥120	Mortalité toutes cause et hospitalisations pour insuffisance cardiaque	Réduction de la mortalité toutes causes et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque

**Tableau 2 :** Indications de resynchronisation cardiaque chez les patients en rythme sinusal

Recommandations	Classe	Grade
L'implantation d'un CRT est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec BBG, QRS>150ms, FEVG<35%, qui restent en stade II ou III de la NYHA malgré un traitement médical optimal.	I	A
L'implantation d'un CRT est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec BBG, QRS compris entre 120 et 150ms, FEVG<35%, qui restent en stade II ou III de la NYHA malgré un traitement médical optimal.	I	B
L'implantation d'un CRT peut être considérée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec aspect non évocateur de BBG, QRS >150ms, FEVG<35%, qui restent en stade II ou III de la NYHA malgré un traitement médical optimal.	IIa	B
L'implantation d'un CRT est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec aspect non évocateur de BBG, QRS compris entre 120 et 150ms, FEVG<35%, qui restent en stade II ou III de la NYHA malgré un traitement médical optimal.	IIb	B
L'implantation d'un CRT n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec QRS<120ms.	III	B

## I. 2 Non-répondeurs

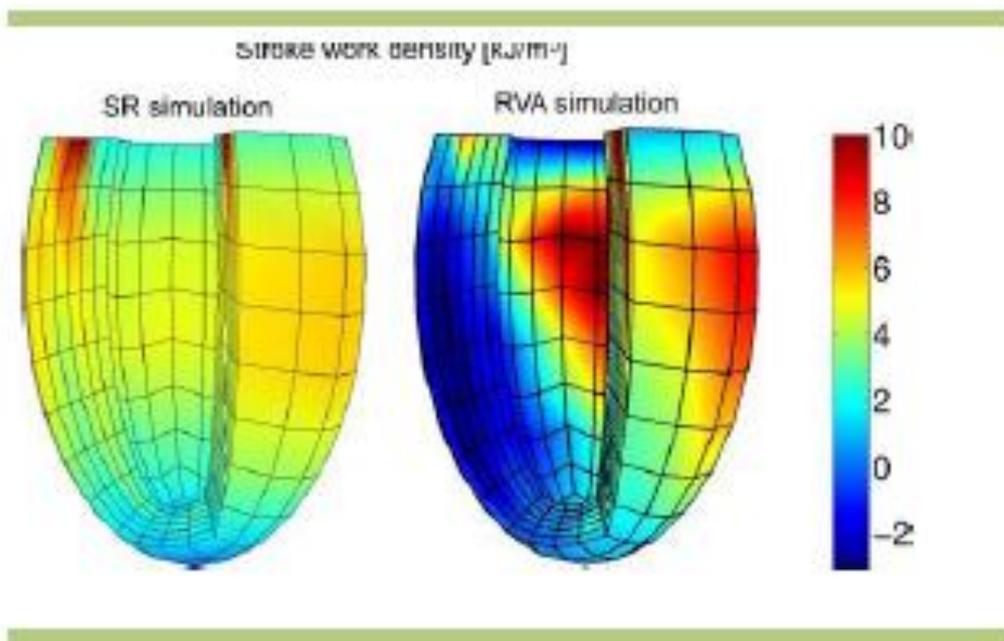
Le bénéfice de la resynchronisation sur le remodelage ventriculaire (réduction du volume télé-systolique >15%) n'est observé que chez environ 70% des patients<sup>6</sup>. Environ 30% des patients sont donc considérés comme non-répondeurs. Les causes classiques de non-réponse sont la cardiopathie ischémique (zone de nécrose), des QRS<150ms avec un aspect non évocateur de BBG et le sexe féminin.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette non-réponse : l'absence d'asynchronisme mécanique préalable malgré des QRS larges et un aspect de BBG, la mauvaise position de la sonde gauche et l'absence d'optimisation des réglages du stimulateur après l'implantation.

## I.3 Conséquence de l'asynchronisme

### a) Sur le plan électrique

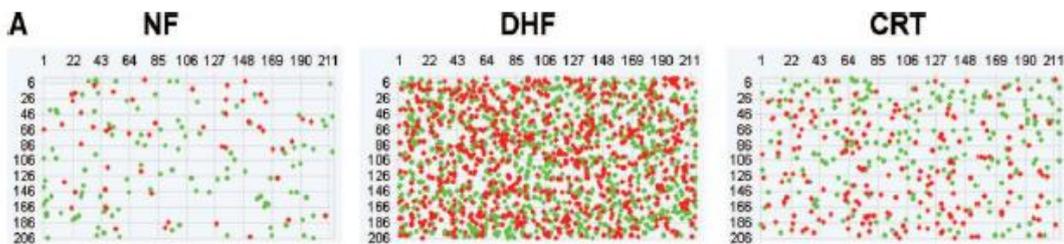
Un BBG entraîne une dépolarisation précocement normale du VD et du septum basal. Les autres parois sont dépolarisées par voie cellulaire. Cette dépolarisation de proche en proche est lente et se traduit par un retard marqué sur la paroi latérale et postéro-latérale<sup>14</sup> (Figure 1).



**Figure 1 :** Distribution régionale du travail cardiaque en rythme sinusal (homogène) et en cas de BBG induit

### b) Sur le plan du rendement énergétique

Les segments retardés ne vont pas pleinement contribuer à l'éjection systolique et sont responsables d'une réduction de la fonction systolique globale<sup>15</sup>. L'asynchronisme induit une augmentation régionale du stress pariétal et modifie l'interaction entre le ventricule droit et le ventricule gauche. La création d'un BBG par radiofréquence s'accompagne d'un déséquilibre métabolique et fonctionnel entre les parois du myocarde avec une réduction de la perfusion et de la contraction myocardique sur le septum<sup>14</sup>. A long terme, on observe une dégradation de la fonction ventriculaire gauche et un remodelage ventriculaire avec une augmentation des volumes ventriculaires et une hypertrophie excentrique. Sur le plan cellulaire et moléculaire (Figure 2) il existe des modifications métaboliques et enzymatiques spécifiques<sup>16-18</sup> réversibles après resynchronisation cardiaque.



**Figure 2 :** Représentation des résultats de microarrays montrant la modification de la transcription des gènes du métabolisme oxydatif de la paroi latérale avant (Diastolic heart failure (DHF)) et après resynchronisation cardiaque (CRT). NF pour contrôle<sup>19</sup>.

### c) Sur le plan mécanique

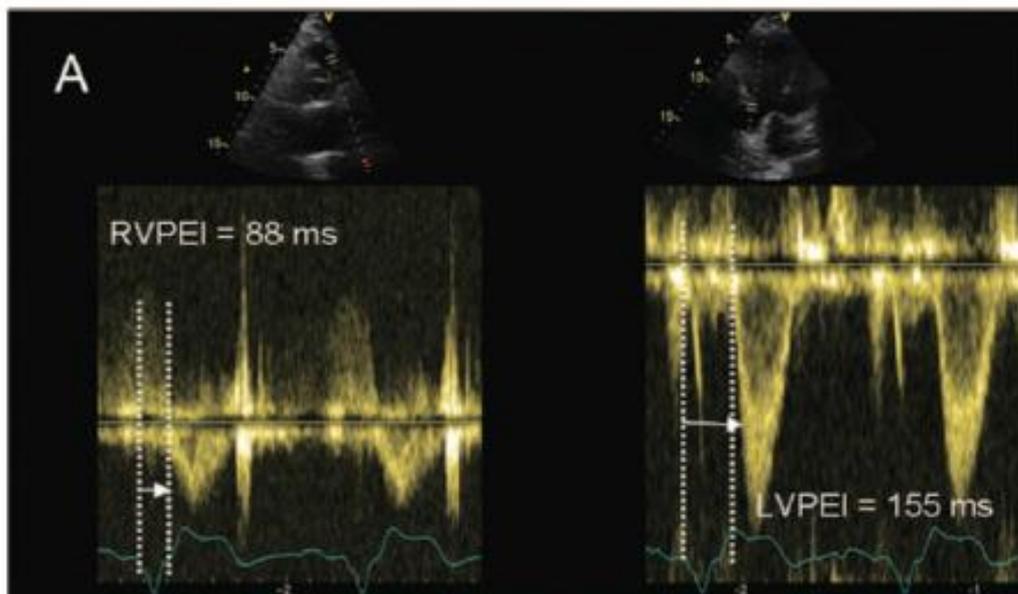
Le septum basal va se contracter très précocement durant la période de contraction iso-volumétrique. Cette contraction est énergétique (« septum flash ») car la pression dans le ventricule gauche est relativement faible<sup>15</sup>. Durant cette phase, la pointe du ventricule gauche et la paroi latérale encore au repos vont subir un étirement vers le septum basal. La propagation retardée de la dépolarisation va ensuite entraîner une contraction retardée de la paroi latérale qui va elle-même attirer vers la paroi latéro-basale la paroi septale. L'ensemble réalise un mouvement communément appelé le « rocking apical ». Cette désynchronisation des parois du myocarde contribue à altérer sa contractilité globale.

Ces phénomènes ont été reproduits sur un modèle animal dans un travail effectué à la Cleveland Clinic dans l'équipe du Professeur Don Wallick. L'objectif de ce travail était d'évaluer un algorithme de stimulation bi-ventriculaire (BiV) pour ralentir la fibrillation atriale. Au cours de ce travail, un BBG a été induit par stimulation du ventricule droit. Ce BBG expérimental était accompagné d'une majoration de l'asynchronisme mécanique et d'une réduction de la fraction d'éjection et des paramètres de déformation longitudinaux globaux. Ces anomalies étaient réversibles après resynchronisation cardiaque<sup>20</sup>.

#### **I.4 Asynchronisme inter-ventriculaire**

Cet asynchronisme est défini comme l'intervalle de temps séparant l'activité mécanique du ventricule droit et gauche. Cet asynchronisme peut être quantifié en échographie cardiaque par le Doppler pulsé conventionnel, en échantillonnant le flux pulmonaire et le flux aortique. La différence des délais pré-éjectionnels gauche et droit définit l'asynchronisme inter-ventriculaire global (Figure 3).

La valeur normale dans une population témoin est inférieure à 40ms.



**Figure 3 :** Mesure de l'asynchronisme inter-ventriculaire en doppler pulsé par la différence des délais pré-éjectionnels droit et gauche

### **I.5 Asynchronisme auriculo-ventriculaire**

L'asynchronisme auriculo-ventriculaire est défini par la durée relative de la diastole (durée de l'onde E et A) par rapport au RR. Il existe un asynchronisme AV significatif lorsque la durée du remplissage est inférieure à 40% du cycle cardiaque. En l'absence de bloc auriculo ventriculaire du premier degré, le raccourcissement de la diastole est la conséquence d'une systole ventriculaire gauche retardée. Cet indice permet donc d'évaluer les conséquences globales de l'asynchronisme mécanique sur le remplissage diastolique.

Cependant, sa valeur n'est pas spécifique: le remplissage peut être raccourci en cas de tachycardie, lorsque les pressions de remplissages sont augmentées ou lorsqu'il existe un bloc auriculo ventriculaire du premier degré. Dans l'étude PROSPECT<sup>21</sup>, cet indice était évaluable chez 85% des patients et avait une précision diagnostique limitée pour identifier les patients répondeurs (AUC=0.6, p=0.007). La sensibilité n'était que de 41% et la spécificité de 74%.

Son évaluation prend en revanche une grande importance pour l'optimisation du DAV au décours de la resynchronisation cardiaque.

### **I.6 Asynchronisme myocardique intra-ventriculaire**

L'asynchronisme intra-ventriculaire se définit comme un retard de contraction d'un ou plusieurs segments du myocarde entre eux. L'analyse en échographie cardiaque de l'asynchronisme myocardique intra-ventriculaire peut être réalisée par des outils simples comme le mode temps-mouvement (TM) ou par une analyse plus sophistiquée de la déformation myocardique en 2D (Doppler tissulaire et speckle tracking).

#### **a) Le mode Temps-Mouvement (TM)**

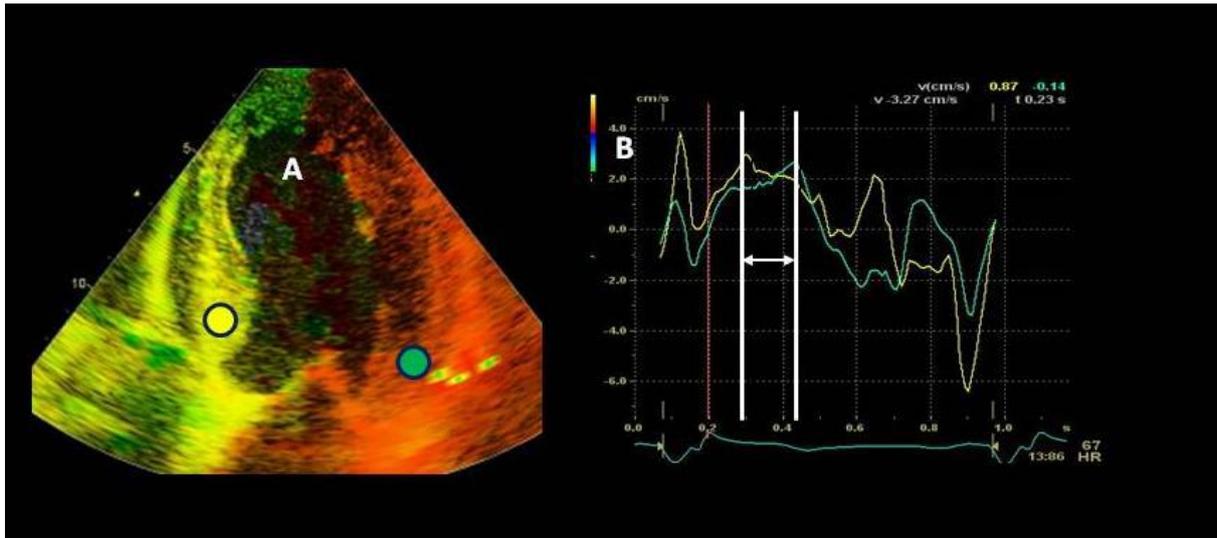
Le mode TM est la méthode la plus simple pour analyser les délais d'activation d'une paroi par rapport à une autre. Le mode TM couplé au Doppler tissulaire peut être utilisé pour sensibiliser l'analyse des phases de contraction. Plusieurs indices d'asynchronisme mécanique ont été proposés à partir de ce mode : l'identification de la contraction précoce du septum (septum flash) et le retard de contraction entre la paroi latérale et septale.

Le « *septum flash* » correspond à une contraction précoce du septum durant la contraction isovolumétrique. Cette contraction est rapide et très énergique compte-tenu du faible régime de pression durant cette période précoce de la systole. Dans une cohorte multicentrique publiée par Parsai et al<sup>22</sup> (n=161), la présence d'un septum flash était observée chez 54% (87/161) des patients. La sensibilité et spécificité étaient respectivement de 64% et 55%, soit une valeur prédictive positive et négative respectivement de 81% et 33%. Les auteurs soulignent cependant que tous les patients qui avaient une résolution du septum flash étaient tous des répondeurs (77/87). Les dix patients ayant un septum flash persistant avaient dans la majorité des cas une sonde ventriculaire gauche mal positionnée (n=6).

Le retard latéral-septal en TM repose sur la mesure de l'intervalle de temps qui sépare le pic de contraction radiale de la paroi septale et latérale. La première étude publiée<sup>23</sup> en 2002 (n=20) avait montré que cet intervalle de temps était corrélé au remodelage inverse après resynchronisation cardiaque. Un intervalle de temps supérieur à 130ms permettait d'identifier 80% des répondeurs à la resynchronisation et était associé à un pronostic favorable après resynchronisation<sup>24</sup>. La valeur prédictive de cet indice reste controversée en raison de la difficulté de mesure lorsque l'une des parois est akinétique<sup>25</sup>. Dans l'étude PROSPECT<sup>21</sup>, la faisabilité n'était que de 72% et la variabilité de 72% avec un taux de concordance de 35%. La précision diagnostique était assez faible (AUC=0.62, p=0.0003). Une différence septal-latéral >130ms avait une sensibilité et spécificité de 64% et 52%, soit une valeur prédictive positive et négative respective de 65% et 51%

#### b) Le mode Doppler tissulaire (DTI)

Le DTI permet de mesurer les vitesses de déformation dans le sens longitudinal (par la vue apicale,) et radial (en petit axe) (Figure 4). La quantification de l'asynchronisme mécanique entre les parois du myocarde a été étudiée par plusieurs équipes. Les travaux les plus aboutis viennent de l'équipe de Jeroen Bax<sup>26</sup> qui, en 2004, a montré que le délai maximal entre les pics de vitesse systolique longitudinale séparant les quatre parois opposées du myocarde (latérale, septale, antérieure et inférieure) était corrélé au remodelage ventriculaire après CRT ( $r^2=0.7$ , 48 p<0.0001). Un seuil de 65ms permettait d'identifier avec une sensibilité et une spécificité de 92% les répondeurs à la resynchronisation cardiaque.



**Figure 4 :** Mesure de l'asynchronisme entre le septum et la paroi latérale sur les courbes de l'imagerie bi-dimensionnelle en Doppler tissulaire.

L'équipe de Yu<sup>27</sup> a proposé de mesurer l'asynchronisme mécanique en quantifiant la déviation standard du temps au pic systolique de vitesses sur 12 segments du myocarde (12SD-TDI). Cette équipe montre que le 12SD-TDI était mieux corrélé au remodelage inverse que le délai entre deux parois (indice de Bax). Un seuil du 12SD-TDI > 33ms permettait d'identifier les répondeurs avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 78%. La robustesse de ces deux indices dérivés du Doppler tissulaire ne s'est cependant pas confirmée dans l'étude PROSPECT<sup>21</sup>. En effet, l'intervalle de temps entre deux parois en DTI (indice de Bax) n'était mesurable que chez 64% des patients et la précision diagnostique était assez faible (AUC=0.61, p=0.01). La sensibilité était de 53% et la spécificité de 69%, soit une valeur prédictive positive et négative respectivement de 68% et 55%. La reproductibilité était de 32% avec une concordance de 25%. Pour l'indice de Yu (12SD-TDI), la faisabilité (50%), la concordance (15%) et la précision (AUC=0.55, ns) étaient moins bonnes. Les valeurs prédictives positive et négative n'étaient respectivement que de 56% et 54%.

### c) Approche multiparamétrique et mécanistique

Cette approche a été proposée par plusieurs auteurs, principalement après les résultats décevants de l'étude PROSPECT<sup>21</sup>. Le concept repose sur l'idée de combiner la présence de plusieurs signes positifs pour augmenter la valeur prédictive positive des indices d'asynchronisme mécanique afin d'identifier les répondeurs à la resynchronisation cardiaque. Dans une étude multicentrique, Lafitte et al<sup>28</sup> ont proposé de combiner les paramètres

d'asynchronisme inter, intra et auriculo-ventriculaire afin d'améliorer la valeur prédictive positive de la réponse à la resynchronisation cardiaque. Cette étude montre que la présence de plus de 3 critères d'asynchronisme permet d'avoir une spécificité de 90% avec une valeur prédictive positive >65%. Cependant, la présence de trois critères faisait chuter dramatiquement la sensibilité à 10%.

### **I.7 Rôle de l'ETT dans la sélection des patients répondeurs**

Etant donné que les patients présentant un BBG et une FEVG altérée présentent un asynchronisme mécanique, certaines études ont essayé d'évaluer l'apport de l'ETT afin de sélectionner au mieux les patients potentiellement répondeur à la thérapie de CRT.

PROSPECT<sup>21</sup> est la première étude contrôlée multicentrique qui avait pour objectif d'évaluer les différents critères échographiques d'asynchronisme prédictifs de la réponse clinique à 6 mois de la resynchronisation. En dépit de sa rigueur méthodologique, mais aussi dû à l'hétérogénéité et parfois l'incompétence des centres en matière d'échographie, les résultats de cet essai ont été décevants : aucun des 12 critères étudiés (Tableau 3) n'a permis la sélection des patients meilleurs répondeurs à la CRT. De fait, dans PROSPECT, le taux des répondeurs cliniques et échographiques était similaire à celui des grands essais randomisés.

L'étude RethinQ<sup>29</sup> a également montré l'absence d'amélioration fonctionnelle jugée sur la VO2 max et la qualité de vie pour les patients insuffisants cardiaques en NYHA III, ayant une FEVG altérée et un QRS>120 ms avec un asynchronisme échographique (défini par retard de mouvement de la paroi postéro-latérale en mode TM et un asynchronisme inter-ventriculaire et auriculo-ventriculaire). Ces résultats confirment que le recours à des mesures échographiques à la recherche d'un asynchronisme mécanique ne permet pas de sélectionner les patients qui seraient les plus susceptibles d'avoir une bonne réponse à la CRT.

Suite à la négativité de ces deux principales études, l'asynchronisme électrique reste la référence, comme en témoigne les recommandations à ce sujet.<sup>13</sup>

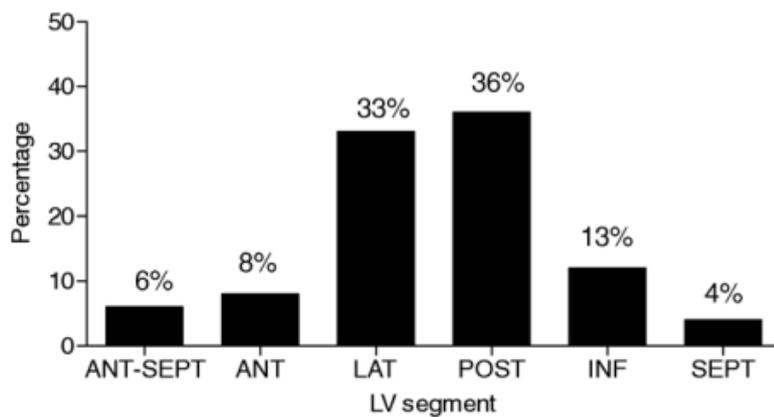
**Tableau 3 :** Critères échocardiographiques utilisés dans l'étude PROSPECT<sup>21</sup>

Critère échographique	Méthode	Cutt-off
Retard de contraction entre la paroi latérale et septale	Mesure de l'intervalle de temps qui sépare le pic de contraction radiale de la paroi septale et latérale, en mode TM	$\geq 130\text{ms}$
Asynchronisme inter-ventriculaire	Différence des délais pré-éjectionnels gauche et droit en Doppler pulsé	$\geq 40\text{ms}$
Asynchronisme atrio-ventriculaire	Durée relative de la diastole (durée de l'onde E et A) par rapport au RR en Doppler pulsé	$\leq 40\%$
Intervalle de pré-éjection VG	Intervalle entre le début du QRS et le début de la systole VG mesurée en Doppler pulsé	$\geq 140\text{ms}$
Asynchronisme intra-ventriculaire de la paroi latérale	Délai entre la contraction de la paroi latérale et la fin du remplissage	N'importe quel délai
Pic de vitesse systolique latéral vs septal	Délai du pic de vitesse systolique entre les parois septo-basales et latéro-basales mesurée en Doppler tissulaire	$\geq 60\text{ms}$
Pic de vitesse-Durée de la systole	Durée de la systole du QRS au pic de vitesse systolique au moment de l'éjection pour 12 segments en Doppler tissulaire	$\geq 32\text{ms}$
Différence du pic de vitesse	Différence entre le pic de vitesse maximale et minimale pour 6 segments à l'état basal en Doppler tissulaire	$\geq 110\text{ms}$
Retard de contraction longitudinal	Retard de contraction longitudinal mesuré dans les 6 segments basaux VG au début de la diastole en Doppler tissulaire et <i>strain</i>	$\geq 2$ segments basaux
Déplacement du pic de vitesse systolique	Différence maximale du déplacement du pic de vitesse systolique pour 4 segments en Doppler tissulaire	$\geq$ médiane
Pic de vitesse systolique (basal)	Différence maximale de la durée du pic de vitesse systolique pour 6 segments à l'état basal en Doppler tissulaire	$\geq$ médiane
Vitesse d'apparition du pic de vitesse systolique (basal)	Différence maximale du temps d'apparition du pic de vitesse systolique pour 6 segments à l'état basal en Doppler tissulaire	$\geq$ médiane

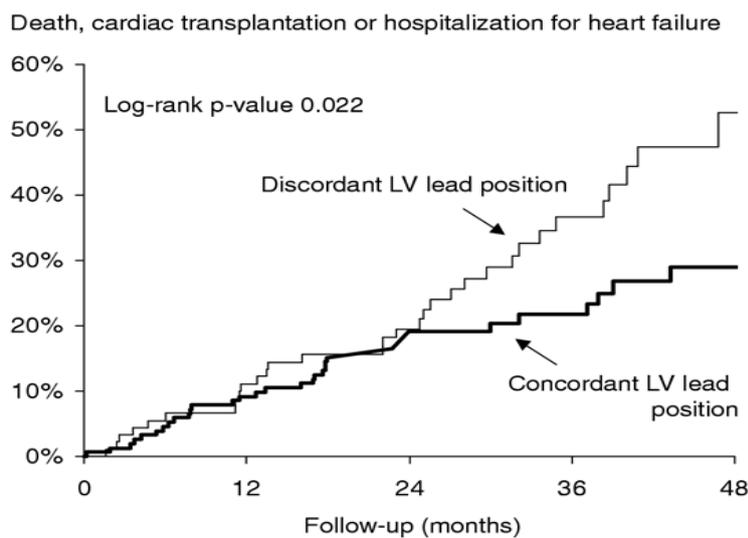
## I.8 position de la sonde VG

Il est actuellement recommandé de placer la sonde VG en position latérale ou postéro latérale, ce qui correspond à la région du VG avec le plus large délai de contraction mécanique chez les patients en insuffisance cardiaque avec BBG complet.<sup>13</sup>

Certains auteurs ont proposé de placer la sonde VG dans les segments les plus désynchronisés<sup>30</sup> (Figures 5 et 6) afin d'améliorer la réponse à la resynchronisation cardiaque (augmentation VTS >15%).



**Figure 5:** Distribution des segments les plus retardés



**Figure 6:** impact pronostique de la position de la sonde VG

Une sous-analyse de l'étude COMPANION<sup>31</sup> a montré que le fait de positionner la sonde gauche dans la région antérieure, latérale ou postérieure, donnait des résultats similaires en termes de bénéfice clinique et sur la survie.

L'étude REVERSE<sup>32</sup> a montré que de positionner la sonde gauche dans la région latérale par rapport à la région apicale était supérieure en terme de remodelage inverse du VG sur la date de décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Enfin MADIT CRT<sup>33</sup> a démontré que de positionner la sonde gauche dans la région basale ou médiane engendrait moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport à la position apicale, quel que soit la paroi concernée (antérieure, postérieure ou latérale).

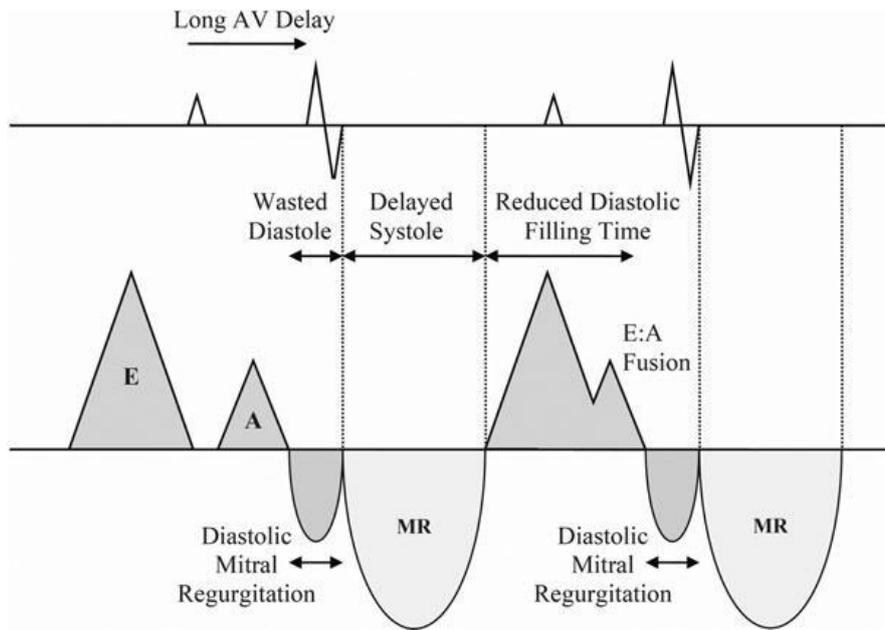
Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que chez certains patients qui présentent des troubles de la conduction ventriculaire, les régions basales ou médianes peuvent être les derniers segments activés.

Certains travaux ont donc soulevé l'idée qu'il fallait positionner la sonde gauche dans la région avec la dernière activation mécanique. En effet les conclusions de l'étude TARGET<sup>34</sup> ont démontré que les patients chez qui la sonde gauche était implantée dans la zone avec la dernière activation mécanique (repérée à l'aide du speckle tracking/échocardiographie de strain) étaient des meilleurs répondeurs échocardiographiques (diminution du VTS supérieur à 15%) à la resynchronisation cardiaque à 6 mois (70 vs. 55%;  $p=0.031$ ), des meilleurs répondeurs cliniques avec une réduction de la mortalité et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (log-rank  $p=0.0031$ ), par rapport aux patients implantés de façon conventionnelle.

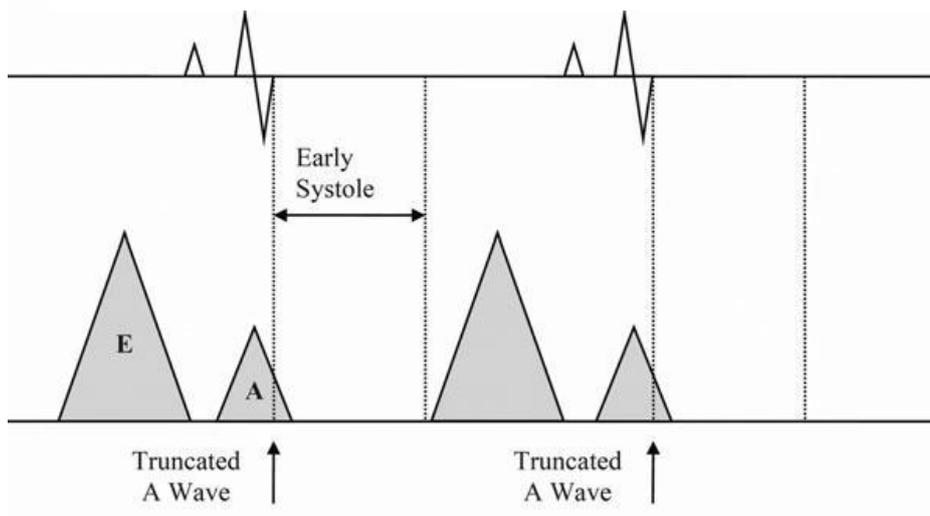
## **I.9 optimisation du stimulateur après implantation**

### **a) Délai AV**

Le réglage du délai AV repose sur l'optimisation du temps de remplissage diastolique. En effet, un délai AV trop long entraîne un retard de l'onde E évènement physiologiquement dépendant de la systole qui va empiéter sur l'onde A (Figure 7). Par ailleurs, la fin prématurée de l'onde A par rapport au début de la systole peut être responsable d'une insuffisance mitrale diastolique. A l'inverse, un DAV trop court entraîne une troncature de l'onde A par la systole ventriculaire (Figure 8).



**Figure 7 :** Effet d'un DAV trop long sur le profil trans-mitral



**Figure 8 :** Effet d'un DAV trop court sur le profil trans-mitral

Plusieurs méthodes ont été proposées pour optimiser le DAV. Le DAV optimal se situe entre 90 et 150ms, pour la majorité des patients à 120ms. La méthode la plus simple est de débiter de 120ms et de diminuer par pas de 20ms jusqu'à l'obtention d'une troncature de l'onde A puis d'augmenter de 10ms jusqu'à l'obtention d'une durée maximale du remplissage diastolique. Le DAV ne devra pas être trop long pour éviter l'échappement en rythme spontané. Il est conseillé de conserver un  $DAV < 80\%$  du DAV spontané.

Il est possible de calculer le DAV optimal avec la méthode de Ritter<sup>35</sup> validée chez les patients ayant un stimulateur double chambre. Cette méthode consiste à appliquer un DAV

très long (200ms) et un DAV très court (30ms) et de calculer pour chacun des réglages l'intervalle de temps qui sépare la fin de l'onde A et le début de l'onde Q.

Le DAV optimal est défini par :  $AVop = DAVlong - (QAcourt - QAlong)$ .

D'autres auteurs ont proposé l'optimisation du DAV sur le volume d'éjection systolique<sup>36</sup>, la  $dP/dT$  ou l'indice de performance myocardique (indice de Tei). Les nouveaux algorithmes de réglage automatique embarqués sur les stimulateurs sont basés sur la mesure de la  $dP/dT$  ou de la contractilité myocardique. Ils n'ont pas encore clairement démontré un bénéfice clinique. La seule étude randomisée positive sur les paramètres hémodynamiques utilisait un réglage de DAV sur une optimisation du volume d'éjection systolique mesuré en échocardiographie<sup>37</sup>.

Il est actuellement recommandé d'effectuer un réglage du DAV chez les patients resynchronisés surtout lorsque la réponse à la resynchronisation cardiaque reste sub-optimale. Par ailleurs, ce réglage devrait être répété compte-tenu de l'évolution du remodelage induit par la stimulation bi-ventriculaire

#### b) Délai VV

Certains auteurs<sup>36,38-40</sup> ont rapporté dans des études mono centriques non randomisées qu'une amélioration des symptômes et des paramètres de fonction ventriculaire pouvait être observée lorsque le délai VV était ajusté au volume d'éjection systolique, à la  $dP/dT$ , à la synchronisation des ventricules ou au remplissage diastolique.

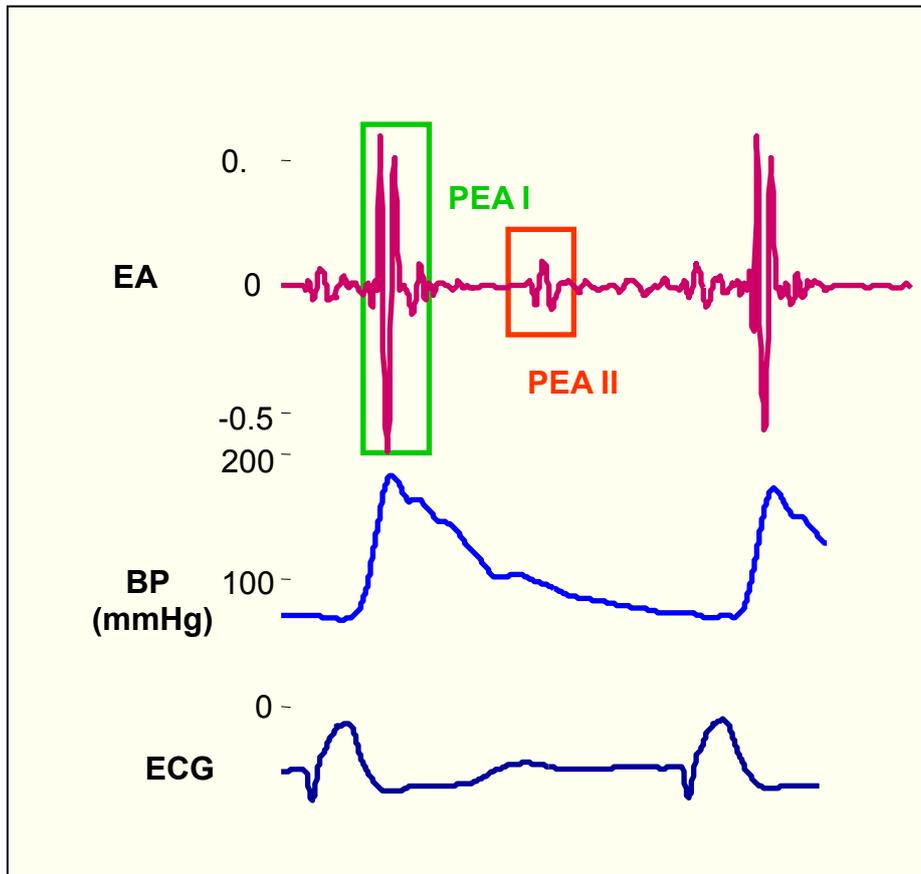
Cependant, deux études randomisées incluant au total plus de 400 patients ne montrent pas de bénéfice sur l'amélioration fonctionnelle. Dans l'étude RHYTHM II ICD<sup>41</sup> (n=121 patients, randomisation 1/3), le délai VV réglé sur le volume d'éjection systolique n'avait d'impact ni sur le test de 6 minutes de marche ni sur la symptomatologie fonctionnelle. Dans l'étude DECREASE-HF (n=306)<sup>42</sup>, le délai VV réglé de façon automatique sur un algorithme de calcul prenant pour base les délais électriques VV mesurés par la prothèse (délai optimal =  $-0.33 \times (\text{délai électrique VD-VG}) - 20\text{ms}$ ) n'avait pas montré non plus de bénéfice sur les paramètres fonctionnels.

Le réglage du délai VV est une procédure longue et doit être réservée aux patients non-répondeurs compte-tenu de l'absence de preuve formelle sur le bénéfice clinique.

## I.10 Nouvelles techniques pour améliorer la réponse à la CRT

### a) Système SonR

Le système SonR utilise un accéléromètre placé dans l'oreillette droite (Sonde SonRtip, SORIN group Italie, Saluggia, Italie), pour mesurer le signal SonR. La sonde SonRtip, est une sonde bipolaire à vis placée dans l'auricule droit. Le système SonR utilise donc le capteur hémodynamique situé à l'extrémité de la sonde SonRtip afin de mesurer les vibrations générées par le myocarde au cours du cycle cardiaque. La valeur de l'amplitude des vibrations cardiaques générées pendant la phase de contraction iso volumique (Signal SonR 1) est corrélée à l'amplitude du premier bruit du cœur, elle-même corrélée à la contractilité, exprimée par la valeur du  $dP/dT$  max ventriculaire gauche (Figure 9).<sup>43</sup>



**Figure 9 :** Enregistrement d'un signal SonR (le signal PEA 1 correspond au SonR 1 utilisé par l'algorithme).

Un algorithme basé sur le signal SonR a été développé afin de déterminer les DAV et Délai VV optimaux de façon hebdomadaire.<sup>44-45</sup>

L'utilisation de l'algorithme SonR peut être utilisé en pratique clinique à l'aide du programmeur SORIN afin d'optimiser la resynchronisation du patient, ou être programmé d'emblé pour une adaptation hebdomadaire des délais VV et DAV.

L'algorithme SonR se décompose ainsi :

L'appareil teste tout d'abord sept délais VV (Séquence VV : Gauche avant droit avec des délais VV de 48, 32, 16 et 0 ms ; Séquence VV : Droit avant gauche avec des délais VV de 16, 32, et 48 ms). Pour chaque configuration de délai VV, l'appareil mesure l'amplitude du signal SonR, à différents DAV, afin d'identifier le délai VV optimal, qui correspond à la plus haute mesure du signal SonR.

En utilisant le délai VV optimal, l'algorithme détermine les DAV optimaux, détectés et mesurés, en mesurant l'amplitude du signal SonR à 11 DAV plus court que le PR spontané du patient (ou AR si il est stimulé dans l'oreillette). En fonction des conditions du patient, le système va pouvoir déterminer les DAV optimaux, détectés ou mesurés. En outre, si la fonction d'optimisation automatique est activée, le dispositif va également pouvoir adapter le DAV à l'effort lorsque le patient fait un effort, en fonction de la fréquence cardiaque (Le logiciel calcule une sigmoïde et son point d'inflexion pour le DAV optimal).

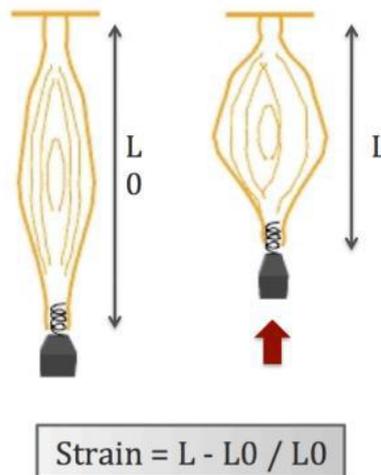
Une étude pilote dirigée par Ritter<sup>46</sup>, incluant 199 patients avec un stade NYHA moyen de III, une FEVG aux alentours de 26% sur des CMI ou CMD, a montré que les patients bénéficiant du système SonR avec un stimulateur cardiaque triple chambre avait une amélioration significative de leur dyspnée selon la classification NYHA à un an, comparé au groupe contrôle qui bénéficiait d'optimisation des réglages de l'appareil de manière conventionnelle (échocardiographie et adaptation du DAV et délai VV manuelle).

De plus, une étude sur une plus large population avec implantation d'un CRT-D muni du système SonR est actuellement en cours afin de confirmer les résultats prometteurs de cette étude pilote.<sup>47</sup>

## b) Etude du *strain*

Le *strain* est un paramètre sans unité physique représentant la déformation d'un objet par rapport à sa forme initiale.

Le *strain* (S) est exprimé en pourcentage de modification par rapport à la dimension initiale (Figure 10).



**Figure 10 :** Schématisation du concept de déformation myocardique

$$S = \Delta L / L_0 = [L - L_0 / L_0]$$

où S représente le *strain* longitudinal Lagrangien

$\Delta L$  le changement absolu de longueur,

et  $L_0$  la longueur de base.

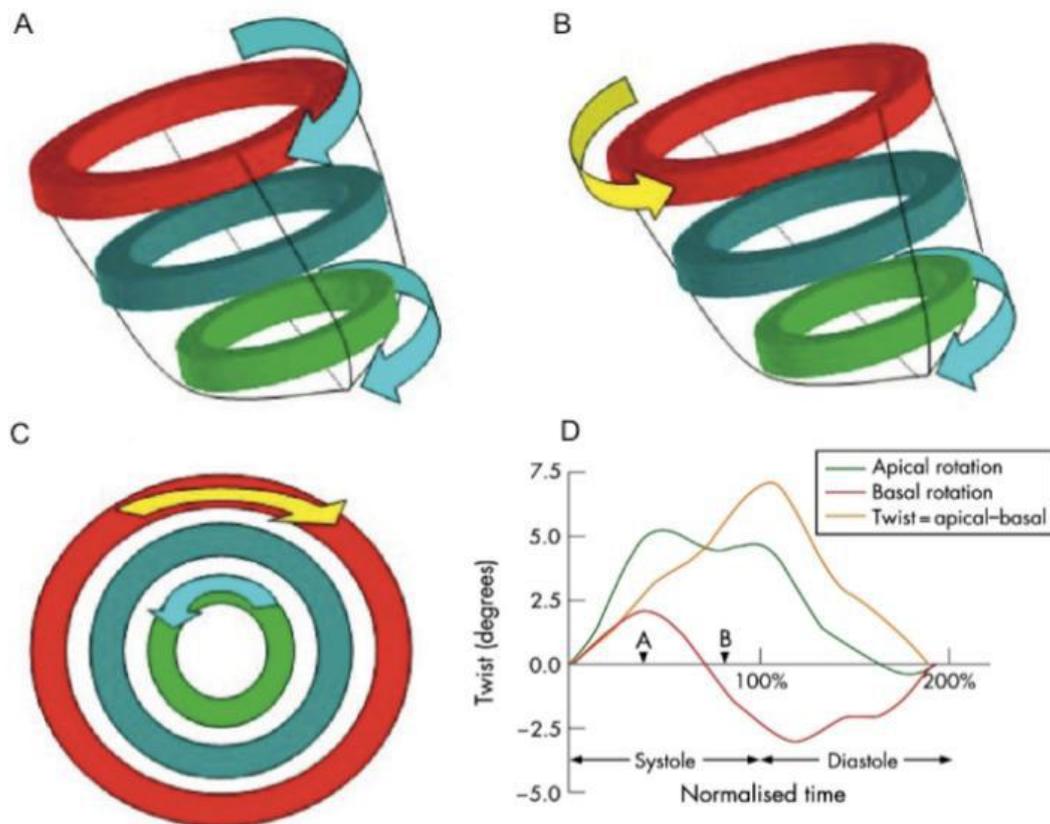
Par convention, le *strain* est défini comme une valeur positive lorsque la distance entre les points mesurés augmente (allongement), alors que le raccourcissement est défini par un *strain* négatif. Lorsque l'acquisition est réalisée à l'apex du VG, le myocarde normal a un *strain* négatif en systole et positif en diastole dans la direction longitudinale.

Le *strain rate* (SR) est la première dérivée du *strain* en fonction du temps ( $dS/dT$ ), ou encore la vitesse à laquelle la déformation (ou *strain*) survient. Mathématiquement, le SR correspond à un taux local de déformation ou *strain* par unité de temps (S-1) qui équivaut à la différence de vitesse par unité de longueur :

$$SR = S / \Delta t = (\Delta L / L_0) / \Delta t = (\Delta L / \Delta t) / L_0 = \Delta V / L_0$$

où  $\Delta V$  correspond au gradient de vitesse au niveau du segment étudié.

Chez le sujet sain, il existe un gradient croissant de déformation longitudinale et circumférentielle de la base à l'apex<sup>48-50</sup>. Celui-ci n'existe pas pour les déformations radiale et transverse. La torsion (ratio entre rotation globale de la base versus rotation globale de l'apex) dépend d'un point de vue mécanique du gradient de déformation des fibres sous endocardiques et sous épocardiques (fibres sous-épocardiques plus longues, plus obliques et leurs rayons par rapport à l'axe central du VG est plus grand que les fibres sous endocardiques). Il se produit une rotation horaire à la base et anti-horaire à l'apex du VG (Figure 11).



**Figure 11 :** Représentation schématique de la torsion ventriculaire gauche

A:Protosystole vue antérieure : rotation anti-horaire de l'apex (vert) et horaire de la base (rouge).

B:Suite de la systole vue antérieure, la base à un mouvement de rotation horaire.

C:Suite de la systole vue de l'apex, l'apex à un mouvement de rotation anti-horaire

D:Torsion VG (en degrés) en fonction du temps chez un adulte sain : différence entre la rotation de l'apex et la rotation de la base

En résumé, le *strain* myocardique représente la déformation du tissu myocardique. Le *strain* segmentaire indique le raccourcissement d'un segment myocardique par rapport à son état initial dans les différents axes de l'espace : longitudinal, radial et circonférentiel (Figure 12).

Le *strain rate* est la dérivée du *strain* en fonction du temps, soit la variation de la déformation en fonction du temps. Par analogie, la variation d'une longueur en fonction du temps est une vitesse, le *strain rate* traduit donc une vitesse de déformation

Récemment, le 2D *strain* (ou 2D *speckle tracking*) a été introduit comme technique de mesure du *strain* myocardique multidirectionnel et du *strain rate* venant pallier les inconvénients au moins théoriques du Doppler tissulaire.

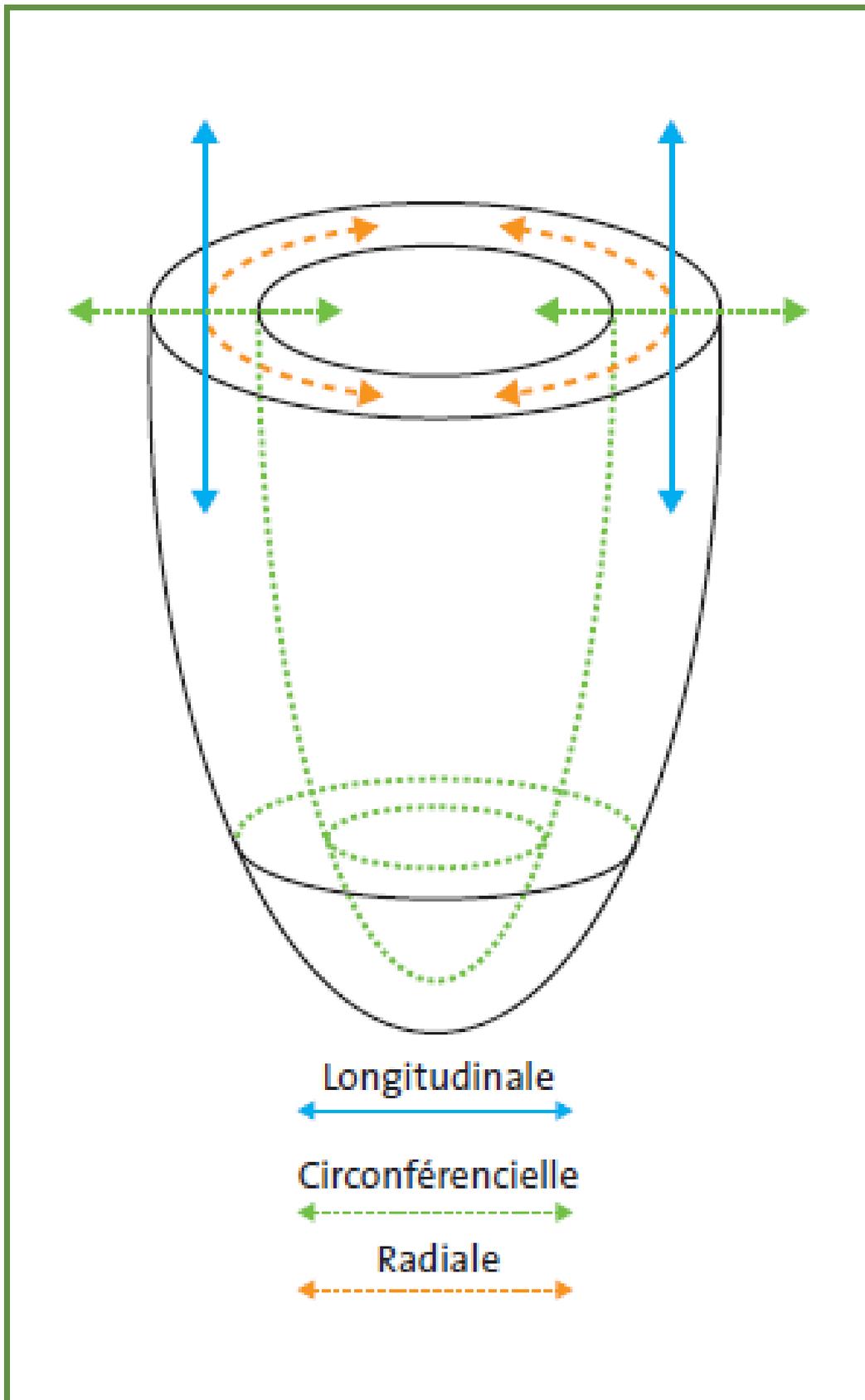
Comme pour les vitesses tissulaires, il existe une décroissance de la base à l'apex du *strain* et du SR. Dalen et al<sup>51</sup> ont analysé la distribution du *strain* systolique longitudinal et du SR en fonction de l'âge et du sexe dans une population de 1 266 sujets sains à partir des trois incidences apicales standard, en combinant le Doppler tissulaire et le 2D *speckle tracking*. Les valeurs de références pour le *strain* systolique longitudinal global et le SR obtenues dans cette étude sont résumées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Valeurs normales du *strain* longitudinal global et du *strain rate***

	Femmes		Hommes	
	Strain télésystolique %	Pic systolique de SR	Strain télésystolique %	Pic systolique de SR
<40 ans	-17,9%	-1,09s-1	-16,8%	-1,06s-1
40-60 ans	-17,6%	-1,06s-1	-18,8%	-1,01s-1
>60 ans	-15,9%	-0,97s-1	-15,5%	-0,97s-1
Total	-17,4%	-1,05s-1	-15,9%	-1,01s-1

Les auteurs ont comparé quatre méthodes d'évaluation de la déformation myocardique dans un sous-groupe de la population étudiée :

- méthode combinant le TDI et le 2D *strain*,
- TDI avec régions d'intérêt fixes,
- TDI avec *tracking* des régions d'intérêt,
- 2D *speckle tracking*.

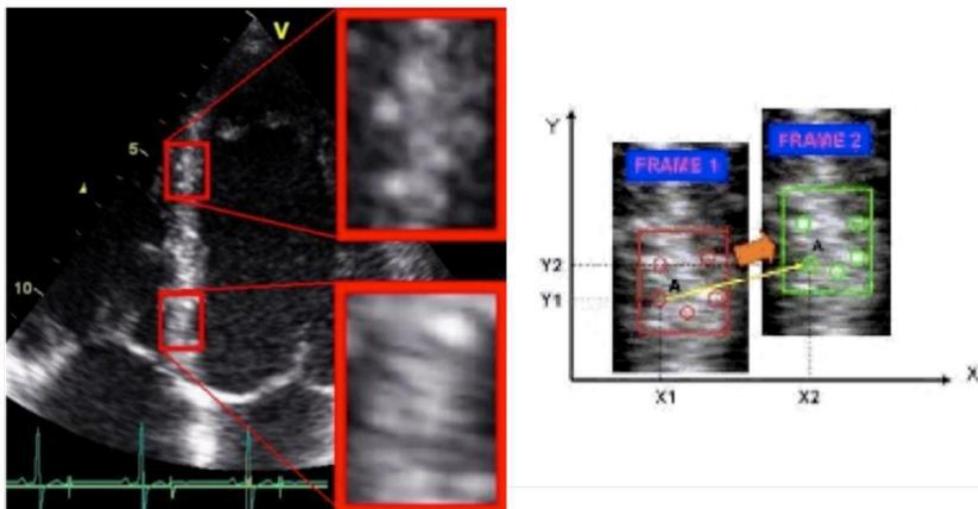


**Figure 12 :** Représentation schématique du ventricule gauche visualisant la contraction dans les trois axes orthogonaux : circonférenciel, longitudinal et radial.

Les méthodes *speckle tracking* et combinée permettaient l'obtention d'un SR identique, mais les valeurs de SR étaient significativement réduites en comparaison avec le TDI seul. Le *strain* était surestimé par la méthode 2D *strain* (18,4 %) en comparaison avec la méthode combinée (17,4 %).<sup>52</sup>

Le 2D *strain* ou 2D *speckle tracking* permet l'analyse du mouvement myocardique par *tracking* des *speckles* (marqueurs acoustiques naturels) au sein de l'image ultrasonique en 2D. Chaque *speckle* peut être précisément identifié et suivi au cours d'un certain nombre d'images consécutives. Les logiciels à disposition permettent le traitement spatial et temporel de l'image et la reconnaissance puis la sélection de ces éléments sur l'image ultrasonique. Le déplacement géométrique de chaque *speckle* représente le mouvement tissulaire local. En suivant ces *speckles* par *tracking*, on peut calculer les vitesses tissulaires, le *strain* et le *strain rate* en mode 2D (figure 13).

La seule limite technique au 2D *strain* est la qualité de l'imagerie 2D qui doit nécessairement être satisfaisante pour permettre le *tracking* du myocarde lors du cycle cardiaque.<sup>52</sup>



**Figure 13 :** Visualisation échographique des speckles.

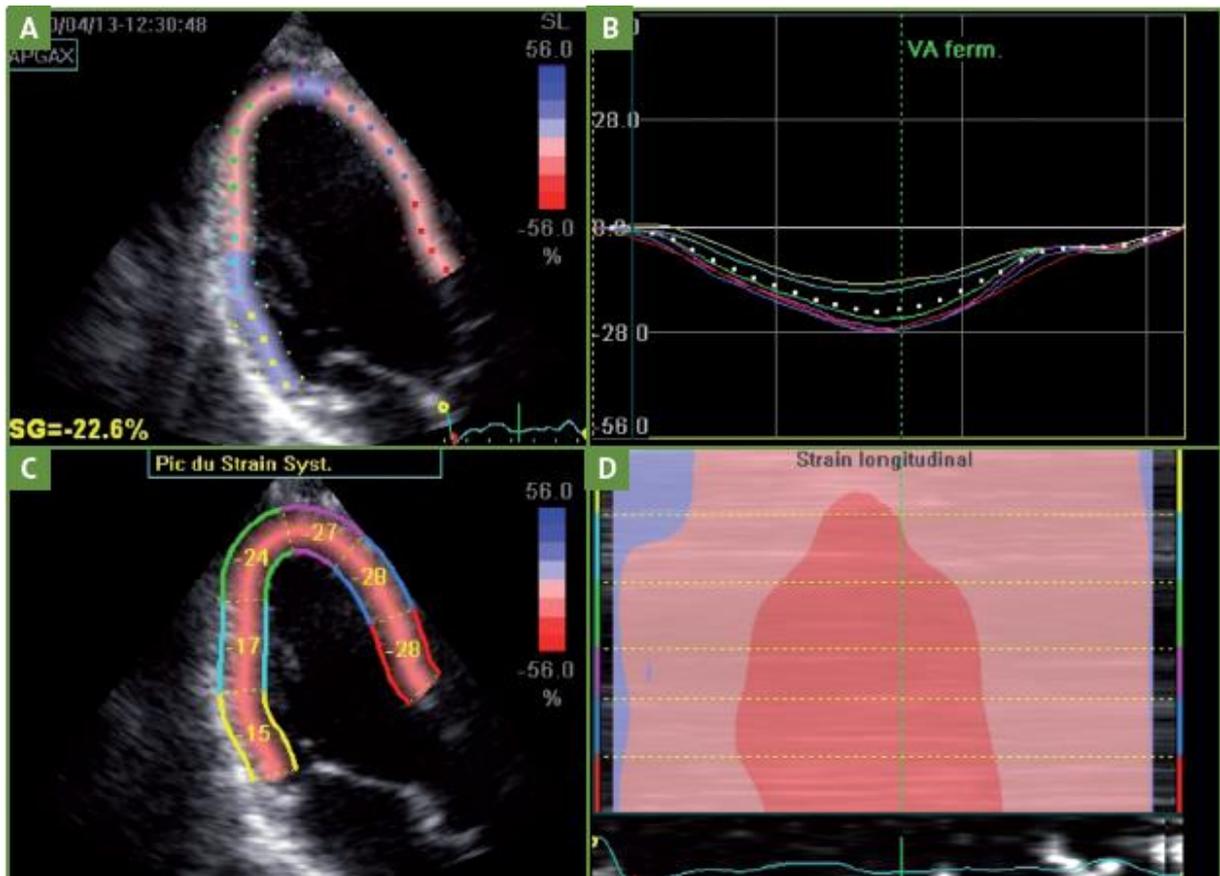
Les boucles 2D habituellement obtenues en ETT standard sont traitées *off-line*. Le logiciel dépend étroitement de la qualité de l'image en haute résolution, et est appliqué en imagerie d'harmonique. La fermeture de la valve aortique est indiquée, de même que la mesure du délai de l'ouverture mitrale, identifiée sur les incidences apicales. Cela permet l'identification précise de la systole, de la diastole et de la fermeture de la valve aortique.

Sur les images télésystoliques, le myocarde VG est tracé par un contourage endocardique manuel ou semi-automatique en fonction du logiciel utilisé. Le logiciel définit automatiquement par la suite les lignes épicaudique et mésocardiaque et traite toutes les images incluses dans la boucle acquise. La limite endocardique est identifiée par la détection des bords, basée sur la reconnaissance de la transition noir-et-blanc sur une seule image. Le myocarde est défini par l'estimation empirique de l'épaississement myocardique et peut être corrigé par l'opérateur.

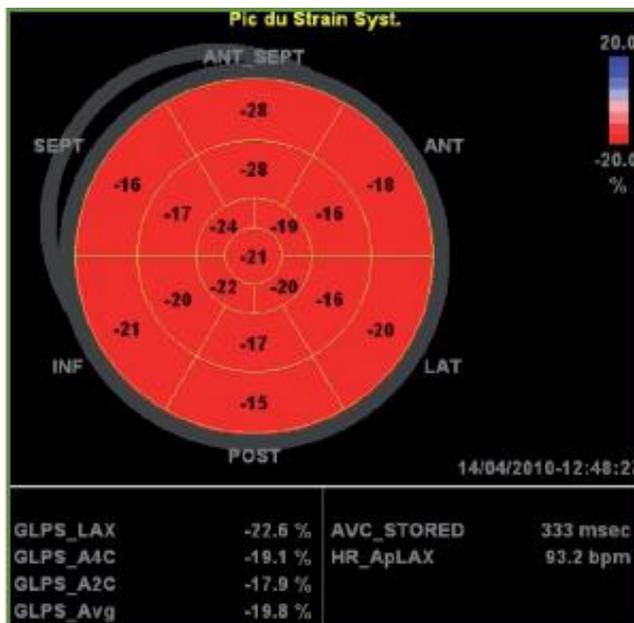
Le déplacement est évalué par le *tracking* des *speckles* sur l'image 2D. En détectant l'ensemble du myocarde, les nouveaux bords sont déterminés automatiquement. Sur les incidences apicales, les volumes télésystolique, télédiastolique et la FEVG (Simpson) peuvent être calculés. Le déplacement et les vitesses peuvent être analysés en calculant les modifications d'une image à l'autre. Le résultat final apparaît sous forme d'une boucle continue, détectant les marqueurs acoustiques et superposant des points en couleur sur une image à l'échelle de gris. Un contrôle visuel de la qualité du *tracking* est réalisé par la suite. La détection et donc le contourage automatique obtenus peuvent être acceptés ou non par l'opérateur.

Le myocarde est automatiquement divisé en 6 segments dans chacune des 3 incidences apicales et les valeurs analysées au sein des points médians pour chacun des 18 segments sont représentées sous forme de courbes dans des diagrammes spécifiques. Ces diagrammes peuvent représenter différents paramètres (*strain*, SR, déplacement, vitesses), qui sont tous dérivés des vitesses instantanées des *speckles* (Figure 14). Un diagramme en "œil-de-bœuf" peut être créé à partir des données obtenues dans chaque segment myocardique visualisant les valeurs des paramètres étudiés en 2D *strain* pour chaque segment myocardique (Figure 15).

Les paramètres les plus fréquemment étudiés en imagerie de *strain* et SR sont : le pic de *strain*, le pic systolique de *strain* et le *strain rate*<sup>45</sup>. Le pic de *strain* (G) correspond au *strain* maximum, qui peut survenir pendant l'éjection VG (définie par l'intervalle entre l'ouverture et la fermeture de la valve aortique) ou après l'éjection, alors que le pic systolique de *strain* est le *strain* maximal survenant au cours de la phase d'éjection aortique seulement

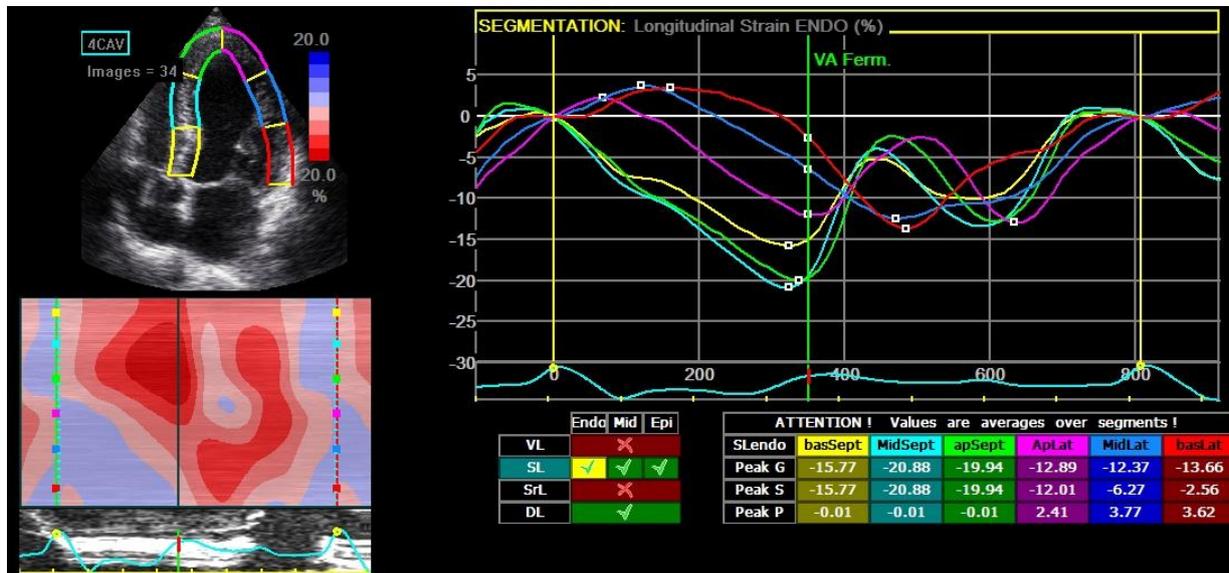


**Figure 14 :** A : boucle apicale avec codage couleur des 6 segments myocardiques ; B : courbes de *strain* segmentaire moyenné. C : pic systolique de *strain* segmentaire ; D : représentation en mode M du pic systolique de *strain* ;



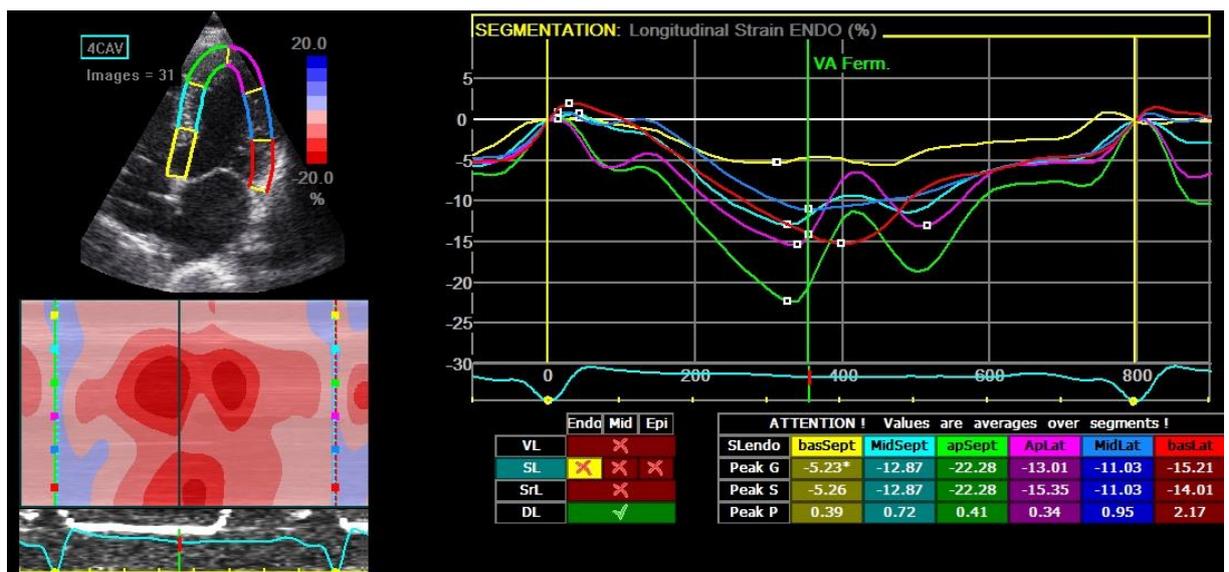
**Figure 15 :** Cartographie en oeil de boeuf de la fonction systolique normale du VG représentée par le pic systolique de *strain* montrant un *strain* normal au sein de tout le myocarde. Cette cartographie est obtenue après tracking du VG dans les trois incidences apicales (2, 3, 4 cavités).

Chez les patients présentant une CMD avec FEVG altérée <35% et un BBG complet, il existe un asynchronisme de contraction intra-ventriculaire gauche se manifestant par un décalage temporel de contractions de ses parois, notamment au niveau des parois latérales (Figure 16).



**Figure 16 :** Analyse du *strain* longitudinal d'un patient présentant une CMD avec BBG et FEVG <35% montrant un retard de contraction des parois latérales (basLat, MidLat et ApLat) par rapport aux parois septales (BasSept, MidSept et apSept)

L'objectif de la resynchronisation cardiaque consiste dans le rapprochement des pics de déformation de toutes les parois (rapprochement du pic de déformation maximal vers la déformation survenant à la fin de la systole), ainsi que dans la suppression de toute déformation survenant après la fermeture de la valve aortique (Figure 17).<sup>53,54</sup>



**Figure 17:** Même patient après thérapie de CRT montrant un rapprochement des pics de déformation des parois latérales vers la déformation survenant la fin de la systole (ES).

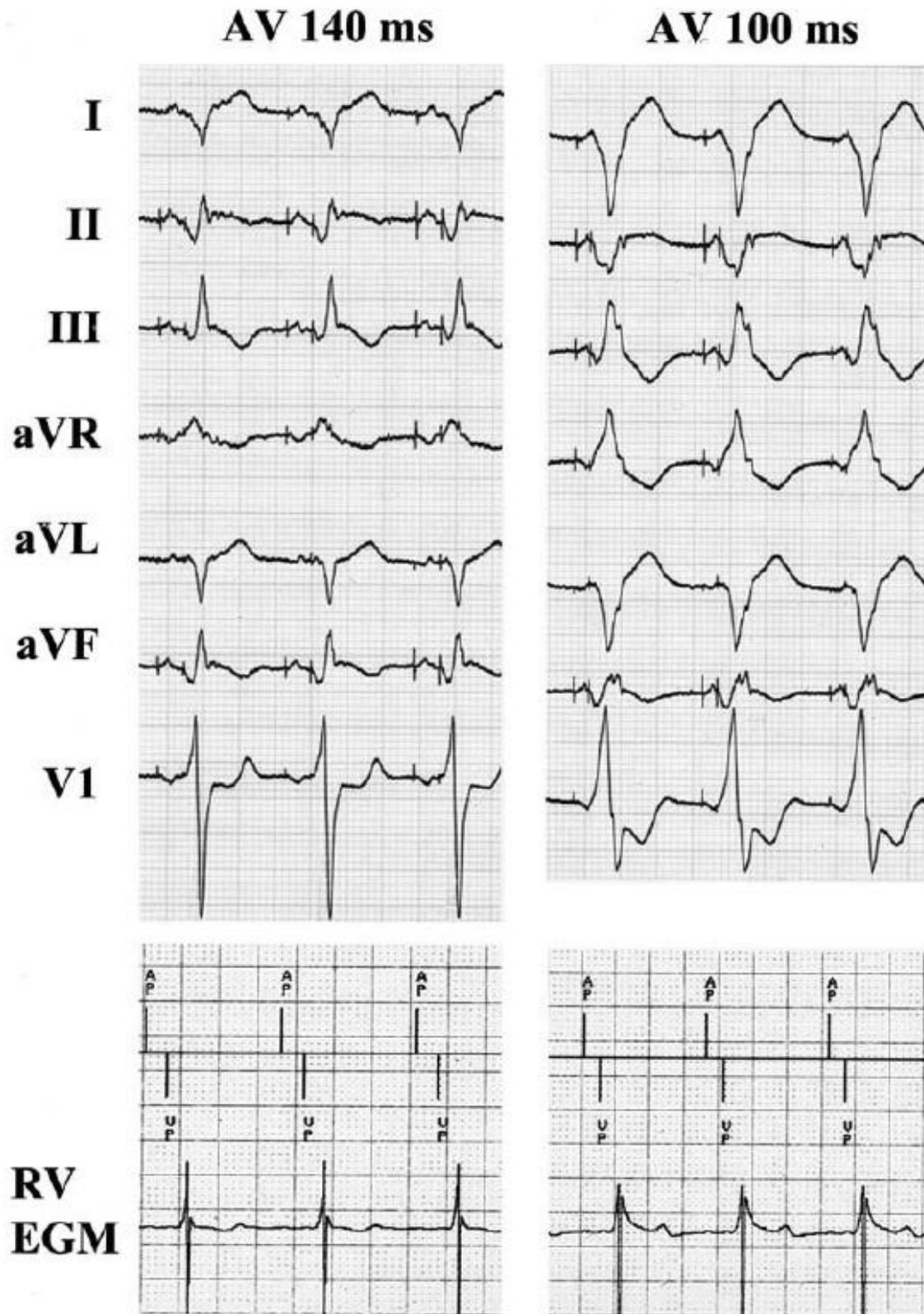
La technique de 2D *strain* a été validée sur des modèles *in vivo* et *in vitro*<sup>55</sup>, avec de bonnes corrélations et concordance avec la sonomicrométrie<sup>56</sup> et l'IRM<sup>56</sup>. Les variabilités intra et inter-observateurs rapportées dans la littérature sont relativement faibles<sup>57</sup>, variant de 3,6 % à 5,3 % et de 7 % à 11,8 % (pour le *strain* longitudinal) respectivement. La faisabilité du 2D *strain* pour la mesure automatique des volumes ventriculaires gauches et de la FEVG a été établie<sup>58</sup>.

### c) Etude de la fusion

La thérapie de CRT associée à la fusion (Figure 18) (définie par la fusion avec le rythme intrinsèque obtenue lorsque la stimulation VG est concomitante de la dépolarisation intrinsèque spontanée du VD) semble être intuitivement supérieure à la stimulation bi-ventriculaire (BiV) car l'activation spontanée de la branche droite pourrait déclencher une contraction plus rapide et organisée du VD et prévenir les effets délétères à long terme d'une stimulation VD chronique<sup>59</sup>. Néanmoins, le bénéfice de la fusion n'a pas été clairement démontré. Plusieurs études ont comparé l'effet aigu d'une stimulation VG synchrone de l'activation atrio-ventriculaire spontanée (fusion) par rapport à une stimulation BiV classique, chez des patients en rythme sinusal bénéficiant d'une thérapie de resynchronisation. Ces études ont montrées des résultats ambigus et il apparaît qu'il n'y ait qu'une petite ou aucune différence entre les deux modes de stimulation sur des critères échographiques (dP/dT, durée diastole...) <sup>60-62</sup>.

Ainsi, les bénéfices de la fusion à court terme sur la CRT restent peu évidents<sup>63</sup>. Des études plus récentes suggèrent que la supériorité hémodynamique d'une stimulation VG seule par rapport à une stimulation BiV classique proviendrait de la fusion entre l'activation VG et l'activité spontanée VD, et, qu'à long terme, les effets bénéfiques de la CRT sont équivalents avec une stimulation VG seule ou une stimulation BiV classique<sup>64-70</sup>.

Une méta-analyse récente réalisée par Liang et al.<sup>71</sup> a montré que les bénéfices à long terme d'une stimulation BiV par rapport à une stimulation VG seule chez 574 patients suivis entre deux et douze mois sont équivalents en termes de qualité de vie, classe NYHA et test de marche de 6 minutes.



**Figure 18 :** ECG lors d'une stimulation VG montrant une fusion avec le rythme intrinsèque pour un délai AV de 140ms par rapport à un délai AV de 100ms

Plus récemment des travaux de deux équipes sur la fusion suggèrent des résultats intéressants et des effets bénéfiques à long terme sur la CRT.

Tout d'abord, Vatascescu et al.<sup>72</sup> ont utilisé un système de cartographie (CARTO system, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) pour déterminer la fusion chez 15 patients avec thérapie de CRT optimisée par ETT. La fusion avec le rythme intrinsèque pendant la stimulation était définie par l'activation retardée de la paroi septale du VG obtenue partiellement avec la dépolarisation intrinsèque, comparée à l'activation du VG cartographié à l'aide du système de cartographie en rythme sinusal. Les patients étaient considérés comme répondeurs à la CRT s'ils avaient une réduction >10% de leur volume télé-systolique (VTS) du VG à 6 mois. 8 patients sur 15 étaient en fusion avec le rythme intrinsèque et la stimulation BiV. L'intervalle PR était significativement plus court chez les patients en fusion ( $164 \pm 24$  vs  $234 \pm 55$ ms,  $p=0,0006$ ) et ces derniers étaient meilleurs répondeurs à la CRT (100% vs 28,5%,  $p<0,007$ ), comme en témoigne la réduction du VTS VG ( $39 \pm 17\%$  vs  $1 \pm 14\%$ ,  $p<0,001$ ).

Dans une seconde étude<sup>73</sup>, la même équipe a recruté 40 patients avec thérapie de CRT, intervalle PR normal et sondes VG positionnées dans des veines postérieures ou postéro-latérales. Les délais AV et VV étaient réglés pour obtenir une fusion optimale entre la stimulation VG et la dépolarisation intrinsèque du VD. L'évaluation à un an montre une amélioration de la classe NYHA de  $3,2 \pm 0,6$  à  $1 \pm 0$  ( $p<0,01$ ), du test de marche de 6 minutes  $392 \pm 115$ m à  $650 \pm 90$ m ( $p<0,001$ ), de la FEVG  $21 \pm 4,8\%$  à  $41,7 \pm 7,8\%$  ( $p<0,001$ ) et du VTS VG  $169 \pm 70$ mL à  $104 \pm 75$ mL ( $p<0,001$ ). De plus, aucun patient n'a été hospitalisé pour insuffisance cardiaque ou est décédé.

Wang et al.<sup>74,75</sup> ont étudié 7 patients qui n'étaient pas répondeurs à la thérapie de CRT malgré une optimisation des réglages par l'ETT. Ces patients ont bénéficié d'une décroissance de leur DAV jusqu'à obtenir une fusion avec le rythme intrinsèque. A 6 mois, alors que ces patients étaient auparavant non-répondeurs, on note une amélioration de la classe NYHA  $3,42 \pm 0,53$  à  $2,29 \pm 0,48$  ( $p<0,05$ ), du test de marche de 6 minutes  $286,17 \pm 27,36$ m à  $386,20 \pm 52,15$ m ( $p<0,05$ ), de la FEVG  $26,86 \pm 0,06\%$  à  $38,52 \pm 0,08\%$  ( $p<0,05$ ) et du diamètre télé-diastolique (DTD) du VG  $77,14 \pm 8,75$ mm à  $70,68 \pm 7,63$ mm.

Les résultats intéressants de ces deux équipes suggèrent un effet bénéfique à long terme de la fusion sur les patients bénéficiant d'une thérapie de CRT. Néanmoins, ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grande envergure et soulève également un certain nombre de questions :

- 1) Quel est le délai AV optimal ? Celui qui assure une fusion ou celui qui assure une meilleure hémodynamique sur le profil trans-mitral. Dans l'étude de Wang et al.<sup>64, 65</sup> les patients non répondeurs avaient un délai AV optimisé par ETT et sont devenus seulement répondeurs lorsque le DAV permettait la fusion
- 2) La fusion peut être envisagée seulement chez les patient avec un PR normal, faut-il programmer d'emblée ces patients sur ce mode de stimulation ou doit-il être réservé aux patients non-répondeurs ?
- 3) L'ECG est-il le meilleur examen pour déterminer la fusion ou faut-il employer une autre méthode (Cartographie, ETT, *Strain*...) ? Dans l'étude de Vatascescu et al.<sup>62</sup>, c'est un système de cartographie qui a servi à déterminer celle-ci
- 4) Les différents modèles de fusion sont inconnus et devraient être étudiés. Faut-il regarder la fusion précoce ou tardive au sein du complexe QRS ?
- 5) Quel est le meilleur mode de stimulation en fusion ? VG seul vs BiV

### **I.11 Objectif de l'étude**

Il s'agit d'une étude pilote dont l'objectif principal est d'étudier la déformation longitudinale globale du VG et de la paroi latérale grâce au *strain*, en comparant une stimulation VG seule, par rapport à un état de base désynchronisé et une resynchronisation optimale

Les objectifs secondaires sont d'étudier pour ces mêmes réglages, la durée de la diastole l'ITV aortique, et le signal SonR.

## **II Patients et Méthodes**

### **II. 1 Population étudiée**

Nous avons réalisé une étude prospective, mono-centrique (CHU de Poitiers), non randomisée en ouvert sur une période de deux ans (mars 2013 à mars 2015).

Les patients inclus étaient âgés de plus de 18 ans et présentaient une cardiopathie dilatée primitive ou ischémique, avec une fraction d'éjection <35%, un bloc de branche gauche (BBG) complet (QRS>120ms) en rythme sinusal avec un espace PR<200ms, un traitement médical optimal et une dyspnée stade II ou III de la NYHA. Tous les patients avaient une espérance de vie supérieure à un an et ont été implantés à distance d'une poussée d'insuffisance cardiaque aigüe. Un consentement écrit a été recueilli auprès de tous les patients.

Tous les patients inclus ont bénéficié de l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable triple chambre (CRT-D), de marque Sorin group, modèle Paradym avec une sonde auriculaire à vis non rétractable SonRtip (PS55D Sorin Group, Clamart, France) et une sonde VD de défibrillation mono-coïl positionné à l'apex ou sur le septum inter-ventriculaire et une sonde VG positionnée dans une veine latérale ou postéro latérale du sinus coronaire.

### **II. 2 Recueil de données**

Après l'implantation du dispositif, tous les patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque trans-thoracique de repos, par le même opérateur, avec recueil des données pour six différents réglages de stimulation : mode AAI à une fréquence supérieure de 10 coups par minute par rapport à la fréquence cardiaque de base du patient, mode SonR avec optimisation automatique du délai AV et VV grâce au système SonR et 4 modes en stimulation VG seul avec un délai AV décroissant en fonction de la valeur du PR de base de chaque patient (85% PR, 70%PR, 65%PR et 40%PR).

Les données étaient étudiées de manière rétrospective et comportaient pour tous les patients, l'analyse de l'ITV aortique et pulmonaire, l'analyse du profil trans-mitral et la durée de la diastole. Les données du signal SonR (dP/dT), ont également été recueillies. Les patients ont également bénéficié d'une analyse off-line par *strain* (Q-analysis) du ventricule gauche en incidence 4 cavités, 3 cavités et 2 cavités. Les données du *strain* sont inutilisables pour 3 patients (problème d'échogénicité).

Le critère de jugement principal était la valeur du *strain* longitudinal global (GLS global) et l'analyse du *strain* au niveau de la paroi latérale (gradient paroi médio-septale et apico-septale versus paroi latéro-basale et médio-basale). Nous avons regardé plus spécifiquement la déformation longitudinale de ces valeurs au niveau de point G qui correspond au pic de déformation maximale et la valeur au niveau de la fermeture de la valve aortique (ES). Les critères de jugement secondaires étaient la durée de la diastole, l'ITV aortique et le signal SonR (correspondant à la  $dP/dT$ )

### **II.3 Analyse statistique**

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview®. Pour chaque réglage, nous avons exprimé les différentes variables en moyenne plus ou moins dérivations standard (DS) et nous avons ensuite réalisé une comparaison 2 à 2 des moyennes des mesures des différents réglages en utilisant le test de Wilcoxon pour séries appariées en raison d'une distribution non Gaussienne des variables. Nous avons réalisé une comparaison des variables par rapport au réglage AAI qui correspond à un mode de stimulation désynchronisée et une comparaison par rapport au mode SonR qui correspond à une stimulation BiV optimisée. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

### III Résultats

Au total, 25 patients ont été inclus, dont 22 ont des données de *strain* exploitables (problème d'échogénicité). Les données initiales des patients sont présentées dans le tableau 5.

**Tableau 5 :** Caractéristiques initiales des 25 patients

Pt No	Âge	Sexe	Cardiopathie	NYHA	PR (ms)	QRS (ms)
1	63	F	CMD	II	171	158
2	61	M	CMD	III	180	210
3	65	M	CMD	II	142	155
4	80	M	CMI	II	195	155
5	58	M	CMI	II	154	171
6	65	M	CMI	II	188	169
7	80	M	CMD	II	200	183
8	47	M	CMD	II	163	122
9	51	M	CMI	II	170	203
10	58	M	CMD	II	180	131
11	52	M	CMI	II	173	169
12	75	M	CMI	II	173	142
13	71	M	CMI	II	198	180
14	69	M	CMD	II	197	180
15	44	F	CMD	III	170	160
16	68	M	CMD	II	170	165
17	63	M	CMD	II	182	145
18	48	M	CMI	II	168	160
19	69	F	CMD	II	173	180
20	63	M	CMI	II	160	180
21	76	M	CMD	II	190	155
22	48	F	CMD	II	150	160
23	64	M	CMD	II	200	200
24	75	M	CMD	II	160	180
25	53	M	CMI	II	192	180
	<b>63±11</b>	<b>21M/4F</b>	<b>10CMI/15CMD</b>	<b>23II/2III</b>	<b>176±16</b>	<b>168±21</b>

### **III. 1 Global Strain**

Le GLS global est significativement meilleur lorsqu'on stimule le VG uniquement (85%, 70%, et 65%), par rapport à la stimulation AAI. Par contre la stimulation BiV optimisée ne fait pas mieux que la stimulation AAI (Tableau 6).

**Tableau 6 :** Comparaison du GLS global des différents réglages par rapport à la stimulation AAI (désynchronisée).

<b>Comparaison</b>	<b>GLS Global</b>	<b>p</b>
SonR/AAI	-10,08 ±3,49/ -10,63±2,88	0,1579
85%/AAI	-11,70±2,79 / -10,63±2,88	0,0045
70%/AAI	-11,39±2,98 / -10,63±2,88	0,0575
65%/AAI	-11,59±3,21 / -10,63±2,88	0,0554
40%/AAI	-10,94±3,20 / -10,63±2,88	0,5267

Lorsque l'on compare les stimulations ventriculaires gauches seules par rapport à la stimulation BiV optimisée, toutes sont supérieures excepté la stimulation à 40% (Tableau 7).

**Tableau 7 :** Comparaison du GLS global des différents réglages par rapport à la stimulation BiV optimisée (SonR).

<b>Comparaison</b>	<b>GLS Global</b>	<b>p</b>
85%/SonR	-11,70±2,79 / -10,08±3,49	0,0055
70%/SonR	-11,39±2,98 / -10,08±3,49	0,0074
65%/SonR	-11,59±3,21 / -10,08±3,49	0,0142
40%/SonR	-10,94±3,20 / -10,08±3,49	0,0768

### III. 2 Strain paroi latérale

#### a) Gradient durée peak de *strain* G

Au niveau du gradient de la durée du peak de *strain* G (exprimé en millisecondes) entre la paroi septale et latérale du VG, tous les réglages de stimulation ventriculaire gauche (SonR, 85%, 70%, 65% et 40%), sont supérieurs à la stimulation AAI, mais il n'existe pas de supériorité d'une stimulation ventriculaire gauche seule par rapport à une stimulation BiV optimisée (SonR) (Tableaux 8 et 9).

**Tableau 8 :** Comparaison du gradient de la durée du peak G entre la paroi septale et latérale du VG des différents réglages de stimulation par rapport à la stimulation AAI (désynchronisée)

Comparaison	Gradient de la durée du peak G	p
SonR/AAI	0,09±99,484ms / -86,86±100,53ms	0,0005
85%/AAI	0,65±88,04ms / -86,86±100,53ms	0,0019
70%/AAI	23,40±98,50ms / -86,86±100,53ms	0,0005
65%/AAI	8,90±87,85ms / -86,86±100,53ms	0,0036
40%/AAI	23,04±74,02ms / -86,86±100,53ms	0,0015

**Tableau 9 :** Comparaison du gradient de la durée du peak G entre la paroi septale et latérale des différents réglages de stimulation par rapport à la stimulation SonR (BiV optimisée)

Comparaison	Gradient de la durée du peak G	p
85%/SonR	0,65±88,04ms / 0,09±99,484ms	0,205
70%/SonR	23,40±98,50ms / 0,09±99,484ms	0,2768
65%/SonR	8,90±87,85ms / 0,09±99,484ms	0,7369
40%/SonR	23,04±74,02ms / 0,09±99,484ms	0,2234

### b) Gradient peak de *strain* G

Si l'on s'intéresse maintenant à la valeur de ce gradient au niveau du point G, on remarque que toutes les stimulations VG seules sont à la fois supérieures à la stimulation AAI (désynchronisée), mais également à la stimulation BiV optimisée. Il n'y a pas de différence entre la stimulation BiV optimisée (SonR) et la stimulation AAI (désynchronisée) (Tableaux 10 et 11).

**Tableau 10 :** Comparaison du gradient du pic de *strain* du point G entre la paroi septale et latérale des différents réglages de stimulation par rapport à la stimulation AAI (désynchronisée)

Comparaison	Gradient pic de <i>strain</i> point G	p
SonR/AAI	1,82±4,24 / 0,327±5,52	0,2113
85%/ AAI	5,65±5,68 / 0,327±5,52	0,0010
70%/ AAI	4,87±6,63 / 0,327±5,52	0,0050
65%/ AAI	6,04±6,04 / 0,327±5,52	0,0019
40%/ AAI	7,2±6,2 / 0,327±5,52	0,0005

**Tableau 11 :** Comparaison du gradient du pic de *strain* du point G entre la paroi septale et latérale des différents réglages de stimulation par rapport à la stimulation SonR (BiV optimisé)

Comparaison	Gradient pic de <i>strain</i> point G	p
85%/SonR	5,65±5,68 / 1,82±4,24	0,0009
70%/SonR	4,87±6,63 / 1,82±4,24	0,0142
65%/SonR	6,04±6,04 / 1,82±4,24	0,0050
40%/SonR	7,2±6,2 / 1,82±4,24	0,0006

c) Gradient de *strain* à la fin de la systole (ES)

Si l'on se place à la fin de la systole, les stimulations ventriculaires gauches seules donnent un gradient plus élevé que la stimulation AAI (désynchronisée) et que la stimulation BiV optimisée (SonR). On note par contre une supériorité de la stimulation AAI (désynchronisée) par rapport à la stimulation BiV optimisée (SonR) (Tableaux 12 et 13).

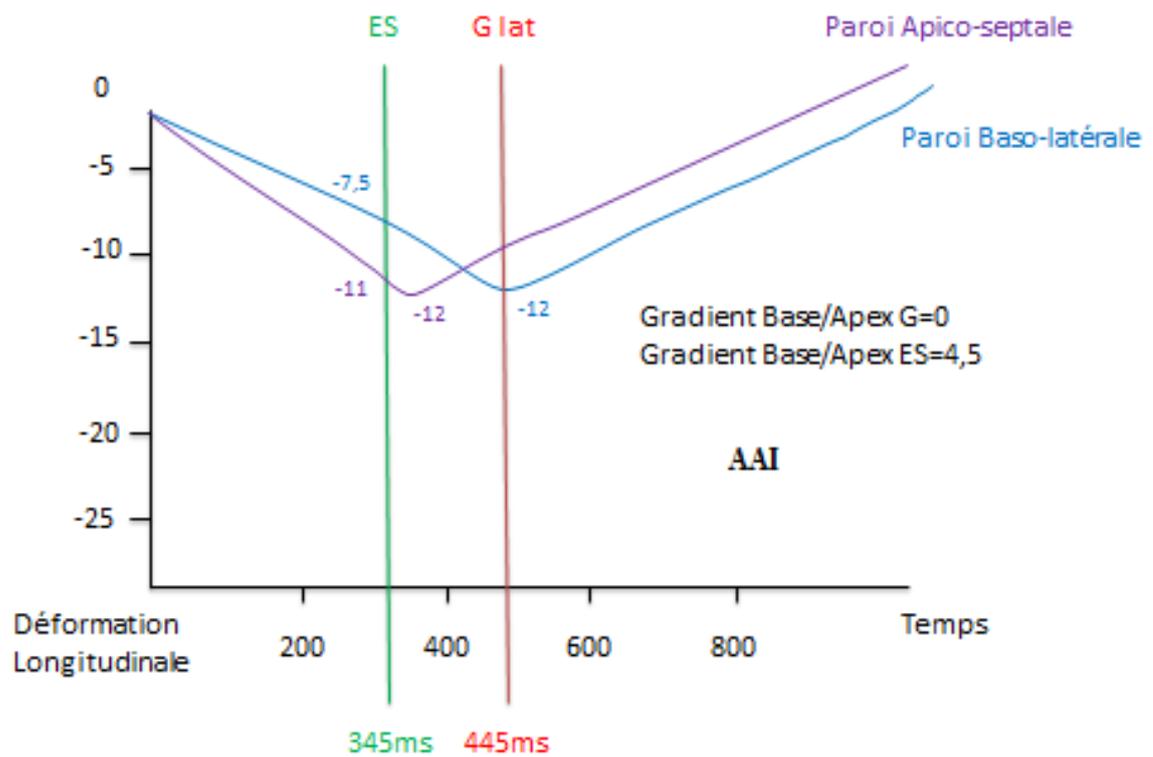
**Tableau 12 :** Comparaison du gradient du pic de *strain* à la fin de la systole entre la paroi septale et latérale des différents réglages de stimulation par rapport à la stimulation AAI (désynchronisée).

Comparaison	Gradient pic de <i>strain</i> ES	p
SonR/AAI	2,34±5,85 / 3,33±7,06	0,0262
85%/AAI	5,27±6,93 / 3,33±7,06	0,0061
70%/AAI	4,27±7,45 / 3,33±7,06	0,0090
65%/AAI	6,01±7,42 / 3,33±7,06	0,0007
40%/AAI	7,13±7,56 / 3,33±7,06	0,0004

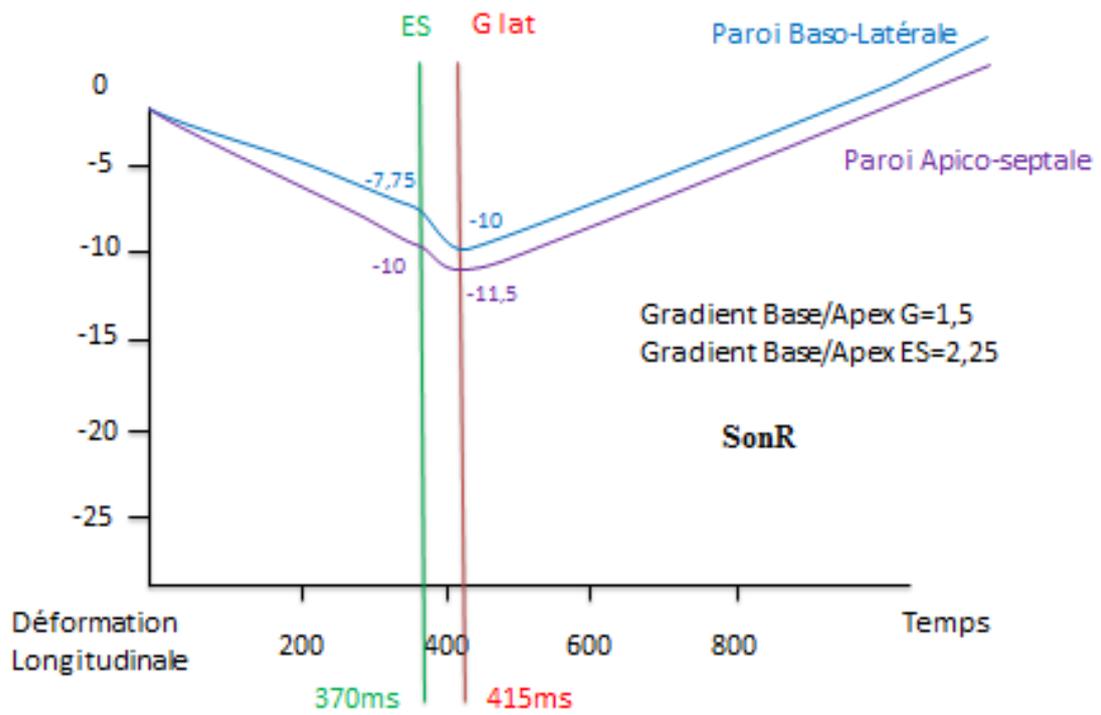
**Tableau 13 :** Comparaison du gradient du pic de *strain* à la fin de la systole entre la paroi septale et latérale des différents réglages de stimulation par rapport à la stimulation BiV optimisée (SonR).

Comparaison	Gradient pic de <i>strain</i> ES	p
85%/SonR	5,27±6,93 / 2,34±5,85	0,0284
70%/SonR	4,27±7,45 / 2,34±5,85	0,0392
65%/SonR	6,01±7,42 / 2,34±5,85	0,0309
40%/SonR	7,13±7,56 / 2,34±5,85	0,0030

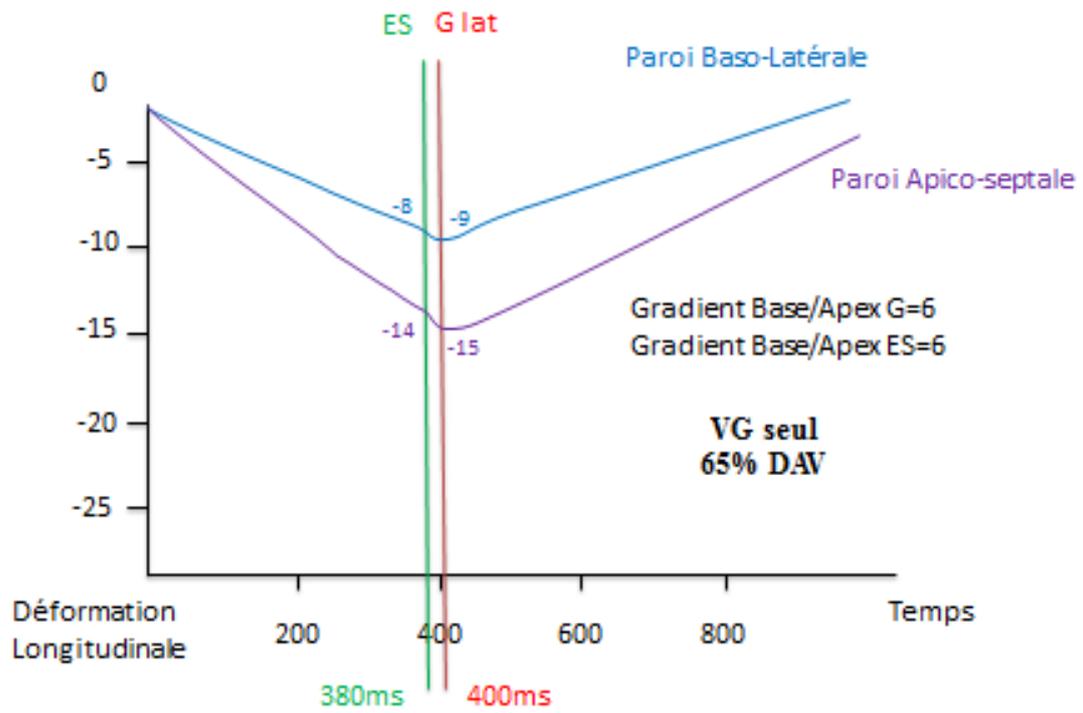
Les différents profils de déformation selon les réglages sont résumés dans les figures 19, 20 et 21, avec la visualisation d'un net rapprochement du point G vers la fermeture de la valve aortique lors de la stimulation BiV optimisée ou VG seule, et un gradient baso-latéral versus apico-septal beaucoup plus marqué lors de la stimulation VG seule par rapport à la stimulation BiV optimisée.



**Figure 19** : Schéma représentant les déformations longitudinales des parois baso-latérale et apico-septale en mode de stimulation AAI (désynchronisée)



**Figure 20 :** Schéma représentant les déformations longitudinales des parois baso-latérale et apico-septale en mode de stimulation SonR (BiV optimisée)



**Figure 21 :** Schéma représentant les déformations longitudinales des parois baso-latérale et apico-septale en mode de stimulation VG seul à 65% du DAV de base.

### III. 3 Critères de jugement secondaire

#### a) Durée de la diastole

La durée de la diastole (exprimée en millisecondes) était plus longue dans tous les réglages par rapport à la stimulation AAI (désynchronisée). La durée de la diastole est plus longue en stimulation BiV optimisée (SonR) par rapport à la stimulation VG seule pour 85% et 70% du PR de base (Tableaux 14 et 15).

**Tableau 14 :** Comparaison entre la durée de la diastole des différents réglages de stimulation par rapport à une stimulation AAI (désynchronisée).

Comparaison	Durée de la diastole	p
SonR/AAI	359,40±76,45 / 281,92±78,19	<0,0001
85%/ AAI	316,08±85,33 / 281,92±78,19	0,0023
70%/ AAI	329,92±89,50 / 281,92±78,19	0,0001
65%/ AAI	351,00±75,207 / 281,92±78,19	<0,0001
40%/ AAI	351,48±109,44 / 281,92±78,19	0,0005

**Tableau 15 :** Comparaison entre la durée de la diastole des différents réglages de stimulation par rapport à une stimulation BiV optimisée (SonR)

Comparaison	Durée de la diastole	p
85%/SonR	316,08±85,33 / 359,40±76,45	0,0003
70%/SonR	329,92±89,50 / 359,40±76,45	0,0049
65%/SonR	351,00±75,207 / 359,40±76,45	0,5184
40%/SonR	351,48±109,44 / 359,40±76,45	0,3395

## b) ITV Aortique

Il n'y a pas de différences significatives entre les différents réglages sur l'ITV aortique, comparés à la stimulation AAI (désynchronisé) (Tableau 16).

**Tableau 16 :** Comparaison de l'ITV aortique entre les différents réglages de stimulation par rapport à la stimulation AAI (désynchronisée).

Comparaison	ITV Aortique	p
SonR/AAI	18cm±4 / 17cm±4	0,4432
85%/AAI	18cm±3 / 17cm±4	0,0891
70%/AAI	18cm±3 / 17cm±4	0,0891
65%/AAI	18cm±4 / 17cm±4	0,4432
40%/AAI	16cm±3 / 17cm±4	0,2365

Il n'y a pas de différences significatives entre les différents réglages sur l'ITV aortique, excepté la stimulation VG seule à 40% du DAV qui est inférieure à la stimulation BiV optimisé (SonR) (Tableau 17).

**Tableau 17 :** Comparaison de l'ITV aortique entre les différents réglages de stimulation par rapport à la stimulation SonR (BiV optimisée).

Comparaison	ITV Aortique	p
85%/SonR	18cm±3/18cm±4	0,4926
70%/SonR	18cm±3/18cm±4	0,7775
65%/SonR	18cm±4/18cm±4	0,4593
40%/SonR	16cm±3/18cm±4	0,0214

### c) Signal SonR

Le signal SonR, qui correspond à la valeur de  $dP/dT$ , est plus élevé dans les groupes SonR (BiV optimisé) et VG 65% et 40%, par rapport à la stimulation AAI (désynchronisée) (Tableau 18).

**Tableau 18 :** Comparaison du signal SonR entre les différents réglages, par rapport à la stimulation AAI (désynchronisé)

Comparaison	Signal SonR	p
SonR/AAI	0,655±0,27 / 0,445±0,26	0,0006
85%/AAI	0,460±0,28 / 0,445±0,26	0,4264
70%/AAI	0,452±0,24 / 0,445±0,26	0,1532
65%/AAI	0,535±0,30 / 0,445±0,26	0,0047
40%/AAI	0,597±0,30 / 0,445±0,26	0,0003

Le signal SonR est plus élevé et meilleur en stimulation SonR (BiV optimisé) par rapport à la stimulation VG seule, sauf pour le groupe 40% (Tableau 19).

**Tableau 19 :** Comparaison du signal SonR entre les différents réglages, par rapport à la stimulation SonR (BiV optimisée)

Comparaison	Signal SonR	p
85%/SonR	0,460±0,28 / 0,655±0,27	0,0025
70%/SonR	0,452±0,24 / 0,655±0,27	0,0010
65%/SonR	0,535±0,30 / 0,655±0,27	0,0258
40%/SonR	0,597±0,30 / 0,655±0,27	0,1936

## **IV Discussion**

### **IV. 1 Principaux résultats**

Cette étude prospective incluant 25 malades appareillées d'un CRT pour CMD/CMI avec FEVG<35% et BBG complet montre l'amélioration importante apportée par la thérapie de CRT que ce soit sur la déformation temporelle (rapprochement du point G vers la fermeture de la valve aortique) au niveau de la paroi latérale, ou la déformation spatiale via l'amélioration du gradient base/apex en stimulation VG seule notamment. De plus, tous ces réglages améliorent également la déformation longitudinale globale (GLS), via l'augmentation du gradient base/apex et également l'allongement de la durée de la diastole, par rapport à une stimulation AAI (désynchronisée).

Il est par contre intéressant de noter la supériorité de la stimulation VG seule par rapport à la stimulation BiV optimisée (SonR), en termes de déformation longitudinale globale (GLS), et également d'amélioration du gradient base/apex. Le rapprochement du peak de *strain* G vers la fermeture de la valve aortique étant également satisfait en stimulation VG seule.

### **IV. 2 Stimulation ventriculaire gauche unique**

La stimulation BiV est actuellement la méthode de référence. Néanmoins, plusieurs études se sont intéressées à la stimulation ventriculaire gauche seule.

En effet Gasparini<sup>76</sup> a comparé, dans une étude internationale randomisée, la stimulation BiV par rapport à la stimulation ventriculaire gauche unique, chez 69 patients en insuffisance cardiaque stade II à IV NYHA, avec un BBG>130ms et une FEVG<35%, avec des arythmies ventriculaires. Au terme d'un suivi de 12 mois, la stimulation ventriculaire gauche s'est révélée non inférieure à la stimulation BiV concernant le statut clinique, la capacité d'exercice, sur les dimensions ventriculaire gauche et la FEVG. Ces résultats ont été confirmés par une étude similaire chez 176 patients implantés d'un CRT-D.<sup>77</sup>

Thibault<sup>78</sup> a comparé la stimulation BiV à la stimulation ventriculaire gauche chez 211 patients avec un QRS>120ms, une FEVG<35% et qui présentaient des symptômes d'insuffisance cardiaque. Les résultats montrent que la stimulation ventriculaire gauche est non inférieure à la stimulation BiV en termes de capacité d'exercice, sur les dimensions du ventricule gauche, la FEVG et le taux de NT pro BNP. De plus environ 20% des patients qui

ne répondaient pas à la stimulation BiV se sont montrés répondeurs à la stimulation ventriculaire gauche seule, ce qui suggère un rôle potentiel de ce type de réglage.

Enfin, deux méta-analyses récentes ont comparé ces deux types de réglages.

L'une réalisée par Liang<sup>79</sup> chez 574 patients a montré que la stimulation ventriculaire gauche était non inférieure à la stimulation bi ventriculaire sur le test de marche de 6 minutes, la qualité de vie, le stade NYHA, le pic de Vo2 max.

L'autre, réalisée par Boriani<sup>80</sup> sur 628 malades a montré une non infériorité de la stimulation ventriculaire gauche seule sur les décès, les transplantations cardiaques et les nouvelles hospitalisations

Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'amélioration de la déformation spatiale au niveau du VG (restauration du gradient naturel base versus apex) procurée par la stimulation VG seule par rapport à une stimulation BiV optimisée (SonR), associée à des valeurs équivalentes au niveau du rapprochement du point G vers la fermeture de la valve aortique ou de la durée de la diastole, peut être une des raisons des résultats de ces études qui suggèrent un bénéfice de la stimulation ventriculaire gauche seule.

#### **IV. 3 Effets délétères de la stimulation ventriculaire droite**

On sait depuis quelques années que la stimulation ventriculaire droite chronique est associée à une augmentation de la fibrose intra-myocardique, d'une hypertrophie et d'une augmentation de la graisse intra-cardiaque<sup>81</sup>. On sait également que cette stimulation VD chronique peut être responsable d'une diminution de la FEVG comme l'avait montré Leclercq<sup>82</sup> dans une étude qui retrouvait une diminution de 9% de la FEVG à un an au repos et à l'effort en stimulation VVI par rapport à une stimulation AAI (p<0,01). Plusieurs études ont également démontré qu'à long terme, cette stimulation VD chronique était responsable d'une augmentation du VTS VG, du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et du taux de FA paroxystique<sup>83-86</sup>. De ces études découlent les recommandations actuelles qui préconisent de ne pas stimuler le VD lorsque celui-ci ne nécessite pas de l'être<sup>13</sup>.

Les résultats de cette étude pilote sont donc très intéressants puisqu'ils montrent clairement une supériorité de la stimulation ventriculaire gauche seule sur le GLS global par rapport à la stimulation BiV optimisée (SonR), mais également une amélioration de la déformation spatiale avec une restauration du gradient base/apex qui existe à l'état physiologique et qui est

perdu dans les CMD hypokinétiques avec BBG complet. La stimulation BiV optimisée (SonR), restaure peu ce gradient et n'étant pas meilleure en termes de GLS, de rapprochement du point G vers la fermeture de la systole ou de la durée de la diastole, on peut s'interroger sur l'utilité réelle de la stimulation ventriculaire droite dans la CRT, chez les patients n'ayant pas de bloc-auriculo ventriculaire du premier degré.

#### **IV. 4 Critères secondaires**

Il existe une supériorité de tous les réglages en stimulation BiV optimisée et VG seule par rapport à la stimulation AAI sur la durée de la diastole. Cette action de la CRT est déjà connue a été démontrée dans d'autres études antérieures<sup>87, 88</sup>. Il n'est pas non plus étonnant de constater une supériorité de la stimulation BiV optimisée par rapport aux réglages de 85% et 70%, car on sait également que plus le DAV est long et plus la diastole est courte, avec une fusion possible de l'onde E et A, ainsi qu'une insuffisance mitrale diastolique. Aussi on note que l'ITV aortique est plus faible dans le groupe VG 40% par rapport à la stimulation BiV optimisée. Cela peut s'expliquer par le fait que programmer un DAV trop court entraîne une contraction prématurée du VG à cause d'une fermeture prématurée de la valve mitrale, et, par conséquent, une diminution du VES. L'ITV aortique doit donc être regardée attentivement car si l'on stimule en VG seul, bien que cette étude ait démontré que tous les réglages amélioreraient la déformation longitudinale dans le temps et l'espace, programmer un DAV trop court à quand même un retentissement sur l'hémodynamique avec une baisse de l'ITV aortique. De plus, on sait que la mesure précise de l'ITV aortique est difficile et que des erreurs de mesures changent le débit cardiaque, et par conséquent le VES<sup>89</sup>. Une étude a par ailleurs montré que la Vmax aortique était un meilleur critère pour évaluer l'optimisation du délai AV, et donc la réponse à la CRT<sup>90</sup>. Le signal SonR est meilleur en Stimulation SonR (BiV optimisée), et VG seule à 65% et 40% du DAV, par rapport à la stimulation AAI (désynchronisée), avec également une supériorité de la stimulation SonR (BiV optimisée) par rapport à tous les réglages exceptés VG 40%. Ceci est concordant puisque la durée de la diastole est également la plus longue dans le groupe SonR (359ms), par rapport aux autres réglages, et que plus le DAV est court et plus la diastole est longue. Le signal SonR étant un reflet de la dP/dT (influencé par la pré-charge), il est donc directement impacté la durée de la diastole<sup>91,92</sup>.

#### **IV. 5 Perspectives**

Pour des raisons pratiques, nous avons effectué des mesures en stimulation VG seule pour 4 réglages décroissants de DAV. Néanmoins, celles-ci ne nous ont pas permis de déterminer le DAV optimal en stimulation VG seule puisque les 4 réglages sont meilleurs que la stimulation BiV optimisée (SonR). Pour ce faire, il aurait fallu comparer les réglages en stimulation VG seule entre eux (ce qui n'était pas l'objectif de l'étude), ou faire des décroissances de DAV par pas de 10ms afin de déterminer sur l'ECG de surface le DAV nécessaire à la fusion avec le rythme spontané du patient (qui doit probablement se situer entre 60% et 70% du PR de base du patient). Par contre, cette étude pilote nous informe qu'il ne faut pas programmer un DAV trop court en stimulation VG seule (capture complète VG) car on obtient alors une baisse de l'ITV aortique à cause d'une systole ventriculaire gauche prématurée. Les mesures ont été effectuées au repos chez des patients sous bêtabloquants avec une absence de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (PR normal). Lorsque les patients sont stimulés dans l'oreillette droite, ils ont fréquemment un allongement de l'espace PR ne permettant plus la fusion avec la stimulation VG seule. De plus, on sait également que l'espace PR varie avec le niveau d'adrénergic, il aurait été donc intéressant d'effectuer des mesures en ETT d'effort afin d'analyser les variations du DAV et de la fusion à l'effort.

#### **IV.6 Limites**

La principale limite de cette étude concerne la faible taille de l'effectif. Néanmoins, il s'agit d'une étude pilote dont les résultats devront être confirmés par une étude de plus grande taille. De plus des études sont toujours en cours avec le système SonR, et sa place n'est pas définie dans les dernières recommandations, ce qui limite également le recrutement des patients. Toutefois, cet effectif s'est avéré suffisant pour mettre en évidence des différences significatives entre les réglages, permettant de répondre à l'objectif principal.

Les analyses du *strain* ont été effectuées par un seul opérateur et en ouvert, ce qui peut également être une des limites de l'étude. Une analyse des données en aveugle par deux opérateurs différents auraient été souhaitables dans cette étude.

Enfin, il aurait été également intéressant de comparer tous ces réglages de stimulation à un groupe de patients sains (pas de cardiopathie, FEVG normale et QRS fins), afin d'évaluer l'effet de la stimulation BiV et VG seule sur la déformation myocardique par rapport à une

population de référence de sujets sains, notamment sur la déformation spatiale (gradient base versus apex).

## **V Conclusion**

Cette étude pilote sur la déformation ventriculaire gauche chez des patients désynchronisés montrent l'effet bénéfique important apporté sur la déformation temporelle et spatiale amenée par la thérapie de CRT. Elle souligne également une supériorité de la stimulation ventriculaire gauche seule sur la déformation longitudinale globale et la déformation spatiale (amélioration du gradient base versus apex), par rapport à la stimulation BiV optimisée. Ces résultats devront cependant être confirmés par une étude incluant un nombre plus important de patients, mais également sur des critères cliniques (NYHA, Vo2 max, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, mortalité...).

## **Bibliographie**

- 1 Vagnini FJ, Gourin A, Antell HI, Stuckey JH. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. *Ann Thorac Surg.* 1967;4(5):431-439.
- 2 Tyers GF. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A-V block. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1970;59(2):211-217.
- 3 Gibson DG, Chamberlain DA, Coltart DJ, Mercer J. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. *Br Heart J.* 1971;33(3):397-400.
- 4 Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(11 Pt 2):1974-1979.
- 5 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-1853.
- 6 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
- 7 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
- 8 Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003;289(20):2685-2694.
- 9 Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):111-118.
- 10 Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):2026-2033
- 11 Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(18):2864-2868.
- 12 Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.

- 13 Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013 Aug;34(29):2281-329
- 14 Vernooij K, Verbeek XA, Peschar M, Crijns HJ, Arts T, Cornelussen RN, Prinzen FW. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J*. 2005;26(1):91-98
- 15 Kerckhoffs RC, Faris OP, Bovendeerd PH, Prinzen FW, Smits K, McVeigh ER, Arts T. Electromechanics of paced left ventricle simulated by straightforward mathematical model: comparison with experiments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H1889-1897.
- 16 Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation*. 2003;107(1):28-31.
- 17 Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation*. 2003;108(8):929-932.
- 18 Barth AS, Aiba T, Halperin V, et al. Cardiac resynchronization therapy corrects dyssynchrony-induced regional gene expression changes on a genomic level. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(4):371-378.
- 19 Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1827-1834
- 20 Pascal Lim, George E. Yanulis, David Verhaert, Neil L. Greenberg, Richard A. Grimm, Patrick J. Tchou, Nicolas Lellouche, Don W. Wallick, Coupled pacing improves left ventricular function during simulated atrial fibrillation without mechanical dyssynchrony. *Europace* 2010;14:430-436
- 21 Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-2616.
- 22 Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J*. 2009;30(8):940-949.
- 23 Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1615-1622
- 24 Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):65-69.

- 25 Marcus GM, Rose E, Vilorio EM, et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2208-2214
- 26 Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1834-1840.
- 27 Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004;110(1):66-73
- 28 Lafitte S, Reant P, Zaroui A, et al. Validation of an echocardiographic multiparametric strategy to increase responders patients after cardiac resynchronization: a multicentre study. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2880-2887.
- 29 Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. 2007 Dec 13;357(24):2461-71.
- 30 Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodelling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1402-1409.
- 31 Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, et al. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:764–768.
- 32 Thebault C, Donal E, Meunier C, et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2662–2671
- 33 Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159–1166.
- 34 Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509–1518
- 35 Dupuis JM, Kobeissi A, Vitali L, et al. Programming optimal atrioventricular delay in dual chamber pacing using peak endocardial acceleration: comparison with a standard echocardiographic procedure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1 Pt 2):210-213
- 36 Stanton T, Hawkins NM, Hogg KJ, Goodfield NE, Petrie MC, McMurray JJ. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? *Eur Heart J*. 2008;29(20):2458-2472

- 37 Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2004;1(5):562-567.
- 38 Bordachar P, Lafitte S, Reuter, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2157-2165.
- 39 Leon AR, Abraham WT, Brozina S, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2298- 2304.
- 40 Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al. Optimizing the programation of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2007;100(6):1002-1006
- 41 Boriani G, Muller CP, Seidl KH, G, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J*. 2006;151(5):1050-1058.
- 42 Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation*. 2007;115(16):2136- 2144
- 43 Bordachar P, Labrousse L, Ploux S, et al. Validation of a new noninvasive device for the monitoring of peak endocardial acceleration in pigs: implications for optimization of pacing site and configuration. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:725-9.
- 44 Delnoy PP, Marcelli E, Oudeluttikhuis H, et al. Validation of a peak endocardial acceleration-based algorithm to optimize cardiac resynchronization: early clinical results. *Europace* 2008;10:801-8.
- 45 Dupuis J-M, Kobeissi A, Vitali L, et al. Programming optimal atrioventricular delay in dual chamber pacing using peak endocardial acceleration: comparison with a standard echocardiographic procedure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:210-3.
- 46 Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace* 2012;14:1324–1333.
- 47 Brugada J, Brachmann J, Delnoy PP, et al. Automatic optimization of cardiac resynchronization therapy using SonR-rationale and design of the clinical trial of the SonRtip lead and automatic AV-VV optimization algorithm in the paradigm RF SonR CRT-D

(RESPOND CRT) trial. *Am Heart J.* 2014 Apr;167(4):429-36. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.007. Epub 2013 Dec 19. Review

48 Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: Application in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47:1175-1181

49 Rijcken J, Bovendeerd PH, Schoofs AJ, van Campen DH, Arts T. Optimization of cardiac fiber orientation for homogeneous fiber strain during ejection. *Annals of biomedical engineering.* 1999;27:289-297

50 Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H610-620

51 Dalen H, Thorstensen A, Aase SA et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1 266 healthy individuals : the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr,* 2010 ; 11 : 176-183

52 Leung DY, Ng AC et al. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ,* 2010 ; 19 : 161-174.

53 Nesser HJ, Winter S. Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography.* 2009 Mar ; 26(3) :324-36

54 Serri K, Lafitte S, Reant P et al. Effect of cardiac resynchronisation therapy on regional left ventricular function : a speckle tracking strain analysis. *Eur J Echocardiography,* April 1, 2010 ; 11(3) : 278-282

55 Korinek J, Wang J, Sengupta PP et al. Two-dimensional strain – a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation : validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr,* 2005 ; 18 : 1 247-1 253.

56 Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography : validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol,* 2006 ; 47 : 789-793.

57 Perk G, Tunick PA , Kronzon I et al. Non- Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography – from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr,* 2007 ; 20 : 234-243

- 58 Nishikage T, Nakai H, Mor-Avi V et al. *Quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction using two-dimensional speckle tracking echocardiography. Eur J Echocardiogr*, 2009 ; 10 : 82-88.
- 59 Lee KL, Burnes JE, Mullen TJ, Hettrick DA, Tse HF, Lau CP. *Avoidance of right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy improves right ventricular hemodynamics in heart failure patients. J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:497–504.
- 60 van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Pijls NH. *The hemodynamic effect of intrinsic conduction during left ventricular pacing as compared to biventricular pacing. J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2305–2310.
- 61 Vatasescu RG, Iorgulescu C, Vasile A, Caldararu C, Bogdan S, Dorobantu M. *Cardiac resynchronization with fusion produces a better LV resynchronization and LV systolic function vs atrioventricular pacing – an acute study (abstract). Circulation* 2010; 132:A21322.
- 62 Kloppe A, Mijic D, Bogossin H, Zarse M, Lemke B. *The hemodynamic effect of left ventricular fusion pacing in cardiac resynchronization compared to biventricular stimulation and optimized left ventricular pacing (Abstract). Heart Rhythm* 2010; 7:S183.
- 63 Bailey R, Shepard R, Hsu K, Zmijewski M, Roberts J, Sambelashvili. *Optimization of cardiac resynchronization timing in ECG lead V1 is associated with a higher increase in left ventricular contractility (Abstract). Circulation* 2007; 116:II\_554–II\_555.
- 64 Mansourati J, Etienne Y, Gilard M, Valls-Bertault V, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG, et al. *Left ventricular-based pacing in patients with chronic heart failure: Comparison of acute hemodynamic benefits according to underlying heart disease. Eur J Heart Fail* 2000; 2:195–199.
- 65 Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, Signorelli S, et al: BELIEVE Investigators. *Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundlebranch block: The Bi vs Left Ventricular Pacing: An International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. Am Heart J* 2006; 152:155.e1–e7.
- 66 Sedl'áček K, Burianov'a L, Ml'chochov'a H, Peichl P, Marek T, Kautzner J. *Isolated left ventricular pacing results in worse long-term clinical outcome when compared with biventricular pacing: A single-centre randomized study. Europace* 2010; 12:1762–1768.
- 67 Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N; BLEFT HF study group. *A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: The Biventricular versus Left*

*Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. Am Heart J 2010; 159:1052–1058.*

68 Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. *Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: A randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. Circulation 2007; 115:2136–2144.*

69 Touiza A, Etienne Y, Gilard M, Fatemi M, Mansourati J, Blanc JJ. *Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001; 38:1966–1970.*

70 Butter C, Wellnhofer E, Seifert M, Schlegl M, Hoersch W, Goehring A, Fleck E, et al. *Time course of left ventricular volumes in severe congestive heart failure patients treated by optimized AV sequential left ventricular pacing alone—a 3-dimensional echocardiographic study. Am Heart J 2006; 151:115–123.*

71 Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. *Meta-Analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2011; 108:1160–1165.*

72 Vatasescu R, Berruezo A, Mont L, Tamborero D, Sitges M, Silva E, Tolosana JM, et al. *Midterm ‘super-response’ to cardiac resynchronization therapy by biventricular pacing with fusion: Insights from electro-anatomical mapping. Europace 2009; 11:1675–1682.*

73 Vatasescu RG, Berruezo A, Iorgulescu C, Vasile A, Constantinescu D, Dorobantu M. *New algorithm for pacing with optimal fusion during cardiac resynchronization therapy induces extensive reverse-remodeling in heart failure patients with normal atrioventricular conduction and concordant left ventricular lead position (abstract). Circulation 2009; 120:S859.*

74 Wang RX, Guo T. *Atrioventricular intrinsic conduction and cardiac resynchronization therapy. Chin Med J 2011; 124:436–439.*

75 Wang RX, Guo T, Hua BT, Han MH, Zhao L, Yang J, Li SM, et al. *Initial experiences of maintaining atrioventricular intrinsic conduction during cardiac resynchronization therapy in nonresponders. Chin Med J 2009; 122:2455–2460*

76 Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, et al. *Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. Am Heart J 2006;152:155 e151–e157.*

- 77 Boriani G, Kranig W, Donal E, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J* 2010;159:1052–1058 e1051.
- 78 Thibault B, Ducharme A, Harel F, et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex  $\geq 120$  milliseconds. *Circulation* 2011; 124:2874–2881.
- 79 Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2011;108:1160–1165.
- 80 Boriani G, Gardini B, Diemberger I, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 652–660.
- 81 Karpawich PP. Chronic right ventricular pacing and cardiac performance: the pediatric perspective. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004 Jun;27(6 Pt 2):844-9.
- 82 Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, Nicol L, Mabo P, Daubert C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J.* 1995 Jun;129(6):1133-41.
- 83 Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med.* 2009 Nov 26;361(22):2123-34
- 84 Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002 Dec 25;288(24):3115-23
- 85 Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23):2932-7.
- 86 Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Apr;16(4):359-65.
- 87 Frederik H. Verbrugge, David Verhaert, Lars Grieten, et al. Revisiting diastolic filling time as mechanistic insight for response to cardiac resynchronization therapy. *Europace* (2013) 15, 1747–1756
- 88 Waggoner AD, De Las Fuentes L, Faddis N, et al. Left ventricular diastolic filling prior to cardiac resynchronization therapy: implications for atrioventricular delay programming. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Jul;31(7):838-44

89 Barold SS, Ilercil A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace*. 2008 Nov;10 Suppl 3

90 Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2004 Nov;1(5):562-7.

91 Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, et al. A new method for estimating left ventricular  $dP/dt$  by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation*. 1989 Nov;80(5):1287-92.

92 Chung N, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Measurement of left Ventricular  $dp/dt$  by simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization *J Am Soc Echocardiogr*. 1992 Mar-Apr;5(2):147-52.

## Résumé

**Introduction:** La stimulation bi-ventriculaire (BiV) reste le mode de stimulation de référence chez les patients appareillés d'un défibrillateur automatique implantable avec thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT-D). Toutefois, des études ont démontrées une non infériorité de la stimulation ventriculaire gauche (VG) seule par rapport à la stimulation BiV sur des critères cliniques. D'autres études ont également suggérée un rôle potentiel de la fusion avec le rythme intrinsèque dans l'optimisation de la CRT. Cette étude a donc pour but d'évaluer la déformation myocardique VG à l'aide de nouveaux outils tel que le *strain*, afin de mieux comprendre le mécanisme d'amélioration en stimulation VG seule.

**Matériel et méthodes :** Nous avons réalisé une étude prospective, mono-centrique, chez des patient, en rythme sinusal, avec PR<200ms appareillés d'un CRT-D avec système SonR. Les patients ont bénéficiés d'échocardiographie cardiaque de repos avec mesures du *strain* longitudinal global (GLS) et analyse du *strain* au niveau de la paroi latérale (Gradient base versus apex), pour six différents réglages de stimulation : AAI (désynchronisé), SonR (BiV optimisé), VG seule avec décroissance progressive du délai auriculo-ventriculaire en fonction du PR de base du patient (VG 85%, VG 70%, VG 65% et VG 40%).

**Résultats :** 25 patients ont été inclus. Le GLS global est meilleur en simulation VG seule par rapport à la stimulation SonR ( $-10,08 \pm 3,49$ ), et cela pour tous les réglages (85% =  $-11,70 \pm 2,79$ , 70% =  $-11,39 \pm 2,98$ , 65% =  $-11,59 \pm 3,21$ , 40% =  $-10,94 \pm 3,20$ ) ( $p < 0,05$  pour chaque comparaison). Le gradient du pic de *strain* au maximum de la déformation entre les parois baso-latérales et apico-septales est également meilleur en simulation VG seule par rapport à la stimulation SonR ( $1,82 \pm 4,24$ ), et cela pour tous les réglages (85% =  $5,65 \pm 5,68$ , 70% =  $4,87 \pm 6,63$ , 65% =  $6,04 \pm 6,04$ , 40% =  $7,2 \pm 6,2$ ) ( $p < 0,05$  pour chaque comparaison).

**Conclusion :** La stimulation VG seule confère une meilleure déformation longitudinale globale, ainsi qu'une meilleure déformation spatiale par rapport à la stimulation BiV optimisée (SonR).

**Mots clés :** Resynchronisation cardiaque, Déformation myocardique, Stimulation ventriculaire gauche seule



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de  
Pharmacie

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

