



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Élargissement des QRS après CRT : conséquences fonctionnelles
immédiates et impact sur la réponse ventriculaire gauche**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Septembre 2016 à 18h

au Pôle Formation

Par Ludovic Appert

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur André VINCENELLI

Monsieur le Docteur Gilles LEMESLE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre GRAUX

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ARA 2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
BBG : bloc de branche gauche
BNP : brain natriuretic peptid
BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive
BSBL: basal septal – basal latéral
CRT: cardiac resynchronization therapy ou resynchronisation cardiaque
DAI : défibrillateur automatique implantable
DC : débit cardiaque
DTI : doppler tissulaire
DSTVG : diamètre télésystolique ventriculaire gauche
DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche
ECG : électrocardiogramme
ETT : échographie trans-thoracique
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche
HTA : hypertension artérielle
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IM : insuffisance mitrale
ITV : intégrale temps-vitesse
OG : oreillette gauche
PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique
NYHA : New York Heart Association
SGL : strain global longitudinal
SOR : surface de l'orifice régurgitant
TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion
TM : temps mouvement
VG : ventricule gauche
VES : volume d'éjection systolique
VTSVG : volume télésystolique ventriculaire gauche
VTDVG : volume télédiastolique ventriculaire gauche
2D : 2 dimensions

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS	7
TABLE DES MATIÈRES	8
RÉSUMÉ	9
INTRODUCTION	10
I. Contexte.....	10
II. Sélection des patients éligibles à la CRT	12
III. Utilisation du 2D strain speckle tracking comme marqueur de désynchronisation myocardique	14
a) Définition.....	14
b) Cas du bloc de branche gauche.....	15
c) Applications.....	15
IV. Elargissement des QRS dans le post CRT : un marqueur de mauvais pronostic	17
V. Objectif de l'étude	19
MATÉRIELS ET MÉTHODES	20
I. Population de l'étude	20
II. ECG	21
III. Echocardiographie.....	22
a) Paramètres échocardiographiques usuels	22
b) Critères d'asynchronisme	24
c) Variation des mesures avant et après CRT	26
d) 2D-Strain.....	26
IV. Implantation du DAI-CRT.....	28
V. Suivi	28
VI. Analyse statistique	29
RÉSULTATS	30
I. Caractéristiques de la population.....	30
II. Données post CRT précoce	34
a) Conséquences morphologiques et fonctionnelles.....	34
b) Conséquences sur la désynchronisation cardiaque	35
III. Déterminants du Δ QRS	37
IV. Relation entre Δ QRS et réponse à la CRT	39
DISCUSSION	42
I. Conséquences fonctionnelles immédiates post CRT	42
II. Intérêt du strain global longitudinal (SGL)	43
III. Asynchronisme ventriculaire gauche.....	45
IV. Déterminants du Δ QRS	46
a) Durée du QRS initiale.....	46
b) Pattern septal.....	47
V. Limites	47
VI. Intérêt de l'étude et perspectives	48
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	50

RÉSUMÉ

OBJECTIF : L'objectif de notre étude est de caractériser la relation entre l'élargissement des QRS après CRT (cardiac resynchronization therapy) et

- 1) les modifications échocardiographiques à court terme induites par la CRT,
- 2) le remodelage inverse ventriculaire gauche 9 mois après CRT, au-delà des facteurs prédictifs de réponse à la CRT obtenus avant l'implantation.

MÉTHODES : Il s'agit d'une étude monocentrique prospective portant sur 233 patients (âge moyen 74 ans, 44% de femmes) implantés d'un CRT entre 2010 et 2015. Les paramètres cliniques, échocardiographiques et ECG avant l'implantation, juste après et dans le suivi à 9 mois étaient comparés entre les patients dont le QRS s'élargit après CRT (QRS (+)) et les patients dont le QRS s'affine après CRT (QRS (-)).

RÉSULTATS : Nous avons observé un élargissement des QRS chez 48 patients, soit 21% de la population. Contrairement aux patients QRS (-), la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ne s'est pas améliorée chez les patients QRS (+) dans le post CRT immédiat (FEVG = 27 % [23.0;30.2], Δ FEVG = 0,6% dans le groupe QRS (+) vs FEVG = 31.0 [25.8;35.2], Δ FEVG = 4,9%, $p < 0,001$) et le volume télésystolique VG n'a pas diminué (Δ VTSVG 0,6 mL vs 12,1 mL, $p = 0,001$). La désynchronisation mécanique mesurée en échocardiographie était moins bien corrigée dans le groupe QRS (+). A 9 mois, les valeurs de FEVG, de VTSVG et de SGL sont très différentes entre les patients du groupe QRS (+) et les patients du groupe QRS (-). Tout comme le pattern septal échocardiographique et le volume de l'oreillette gauche, l'élargissement des QRS après CRT apparaît comme un facteur indépendant de mauvais pronostic sur la réponse VG. L'association d'un pattern septal 3 et d'un élargissement des QRS post implantation identifie un sous-groupe de patients à très faible probabilité de réponse à la CRT (23% de répondeurs)

CONCLUSION : Dès la phase initiale du post CRT, l'élargissement des QRS s'accompagne de conséquences délétères sur le VG en terme de fonction, de morphologie et de désynchronisation mécanique. Les patients du groupe QRS (+) ayant un pattern septal de type 3 sont les patients ayant la plus mauvaise réponse après CRT.

INTRODUCTION

I. Contexte

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique caractérisé par une atteinte structurelle ou fonctionnelle cardiaque aboutissant à une élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche et/ou à un bas débit cardiaque au repos ou à l'effort. Il s'y associe fréquemment des signes cliniques spécifiques (orthopnée, œdème des membres inférieurs, turgescence des veines jugulaires) ou moins spécifique (asthénie, toux nocturne, hépatomégalie...). La prévalence est estimée à 1-2% de la population générale dans les pays développés ⁽¹⁾.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) diminuée est définie par une FEVG < 40% et représente environ la moitié de la population globale d'insuffisance cardiaque ⁽²⁾. Malgré les avancées thérapeutiques, le pronostic reste sévère avec un taux de mortalité à 5 ans proche de 50%. Actuellement la première ligne thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée est basée sur l'association d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants et antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, chacune de ces molécules ayant montré un bénéfice sur la morbi-mortalité globale. Le pronostic des patients a été ensuite amélioré par le traitement électrique de l'insuffisance cardiaque, comprenant l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention secondaire ou prévention primaire si la FEVG reste inférieure à 35% malgré le traitement médicamenteux (Etudes MADIT II ⁽³⁾, SCD HEFT ⁽⁴⁾).

Le traitement électrique de l'insuffisance cardiaque a secondairement été amélioré avec l'ère de la resynchronisation cardiaque (CRT pour cardiac resynchronisation

therapy). La CRT consiste en l'implantation d'une sonde de stimulation épiscoparique en regard du ventricule gauche via la cathétérisation du sinus veineux coronaire, en association à la sonde ventriculaire droite. L'étude COMPANION est la première à avoir montré un bénéfice à la resynchronisation cardiaque même sans DAI sur un critère composite comportant mortalité et hospitalisation pour insuffisance cardiaque ⁽⁵⁾. Puis de nombreuses études randomisées (telles que les études MADIT CRT ⁽⁶⁾ ou RAFT⁽⁷⁾) ont confirmé ce bénéfice sur la mortalité toute cause, ce d'autant que la largeur des QRS est élevée et que la cardiopathie est d'origine non ischémique ⁽⁸⁾.

Actuellement les recommandations européennes ⁽⁹⁾ préconisent l'implantation d'un DAI avec CRT pour les patients symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG < 35 % sous traitement médicamenteux optimal avec :

- largeur du QRS > 150ms (Classe 1A si aspect de bloc de branche gauche ; Classe IIaB sinon)
- largeur du QRS comprise entre 130ms et 150ms (Classe 1B si aspect de BBG ; Classe IIbB sinon)

Sur le plan physiopathologique, la CRT est un traitement qui vise à corriger l'asynchronisme électro-mécanique du VG. La dispersion de l'activité électrique en parallèle à l'activation mécanique au sein du myocarde malade constitue le raisonnement de base de l'implantation d'une sonde VG en regard du mur latéral. L'objectif est ainsi de corriger l'asynchronisme électrique pour permettre une amélioration de la fonction mécanique VG. Cette désynchronisation électrique initiale est actuellement appréciée sur l'ECG de base par la durée et la morphologie du QRS. Un point important est de comprendre que l'élargissement du QRS n'est pas uniquement la conséquence d'une anomalie électrique telle que le bloc de branche,

mais est également fonction de la cardiopathie sous jacente, d'une nécrose myocardique, d'une hypertrophie myocardique... La réponse à la CRT va non seulement dépendre de l'efficacité même de la stimulation électrique, mais également des paramètres initiaux de la cardiopathie.

Les critères de réponse à la CRT comportent des critères de réponse clinique (diminution de la mortalité, du nombre d'épisode d'insuffisance cardiaque, amélioration du score NHYA) et structurelle myocardique (amélioration de la FEVG, diminution du volume ventriculaire gauche, diminution de l'insuffisance mitrale)⁽¹⁰⁾.

Néanmoins, près d'un tiers des patients sont dits « non répondeurs » car ils ne bénéficient pas du traitement par CRT. Ce chiffre est trop élevé en regard du caractère invasif de la procédure et des risques liés à l'implantation d'une sonde en regard du ventriculaire gauche. Dans l'étude MIRACLE⁽¹¹⁾, 34% des patients ayant été appareillés d'un DAI-CRT n'ont pas tiré de bénéfice sur un critère composite incluant la mortalité toute cause, le score NHYA et hospitalisations pour insuffisance cardiaque. D'autres séries échocardiographiques ont montré que l'absence de remodelage inverse pouvait atteindre près de 40% des patients après CRT⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Afin de diminuer le nombre de patients non répondeurs, de nombreuses études ont visé à améliorer la sélection des patients éligibles à la CRT.

II. Sélection des patients éligibles à la CRT

Actuellement les recommandations européennes préconisent d'utiliser la largeur et la morphologie du QRS sur l'ECG comme principal marqueur de désynchronisation justifiant la mise en place d'une CRT. Il est bien établi que la CRT a un bénéfice d'autant plus important que la largeur du QRS est grande (>150ms) et que la morphologie est de type bloc de branche gauche⁽¹⁴⁾. En dehors de ces

situations, l'utilisation de l'ECG comme seul outil de sélection des patients à la CRT a probablement des limitations. En effet il ne permettrait pas de sélectionner les patients ayant un VG suffisamment désynchronisé ou désynchronisé de telle manière que l'on pourrait attendre un effet bénéfique de la CRT. L'utilisation d'autres outils tels que des outils échocardiographiques pourrait donc être une aide à la sélection des candidats.

Ainsi, la rigoureuse étude PROSPECT ⁽¹⁰⁾, première étude prospective multicentrique basée sur l'analyse de multiples critères échographiques de désynchronisation, a tenté de montrer que la réponse à la CRT était améliorée lorsque des critères mécaniques de désynchronisation étaient pris en compte. Les résultats de cette étude sont négatifs du fait d'une grande variabilité inter-observateur des 12 paramètres échographiques de désynchronisation testés et de leur faible valeur prédictive à la CRT.

Echo CRT est une deuxième étude de grande ampleur ayant testé l'hypothèse que les patients insuffisants cardiaques ayant des critères échographiques de désynchronisation mécanique mais sans retard électrique sur l'ECG (QRS < 130ms) pouvaient bénéficier de la CRT⁽¹⁵⁾. Même si la durée moyenne des QRS était de 105ms, les résultats de cette étude montrent qu'il n'y a aucun bénéfice et qu'il est même probablement délétère d'implanter un DAI avec CRT chez les patients avec QRS < 130ms.

Les études PROSPECT et EchoCRT ont utilisé le doppler tissulaire (DTI) comme outil estimant la déformation myocardique segmentaire en fonction du temps mais cet outil souffre de plusieurs limites : faisabilité sur une seule dimension, manque de reproductibilité, caractère dépendant de l'angle ultrasonore. Depuis, l'utilisation d'autres outils échographiques tel que le 2D strain speckle tracking ont montré leur

supériorité pour caractériser la désynchronisation myocardique et améliorer la sélection des candidats à la CRT.

III. Utilisation du 2D strain speckle tracking comme marqueur de désynchronisation myocardique

a) Définition

Le 2D strain analyse la déformation myocardique dans les 3 plans de l'espace (radial, circonférentiel et longitudinal) par le tracking (ou détection automatique) des speckle qui sont des marqueurs acoustiques naturels contenus au sein du myocarde. Le strain est représenté en pourcentage de déformation par rapport à sa taille originelle. Par convention, une valeur de strain négative correspond à un raccourcissement myocardique et une valeur positive à une élongation.

$$S = \Delta L / L_0 = (L - L_0) / L_0$$

Où S représente le strain longitudinal, ΔL le changement absolu de longueur et L_0 la longueur de base.

Chaque speckle mesure 20 à 40 pixels, peut être défini et suivi précisément grâce aux logiciels disponibles. Ainsi, en suivant le déplacement géométrique de chaque speckle on peut représenter le mouvement tissulaire local en fonction du temps. La principale limite au 2D strain est la qualité même de l'image échocardiographique qui doit être suffisante pour permettre le tracking des speckle sur l'ensemble des segments myocardiques.

b) Cas du bloc de branche gauche

En présence d'un bloc de branche gauche (BBG) complet, il existe un retard significatif à l'activation du mur latéral du ventricule gauche par rapport au septum inter ventriculaire ⁽¹⁶⁾. Cet asynchronisme électrique peut être objectivé par la méthode du 2D strain par la mise en évidence d'une contraction précoce du septum inter ventriculaire et une contraction tardive post systolique de la paroi latérale ⁽¹⁷⁾ (Figure 1).

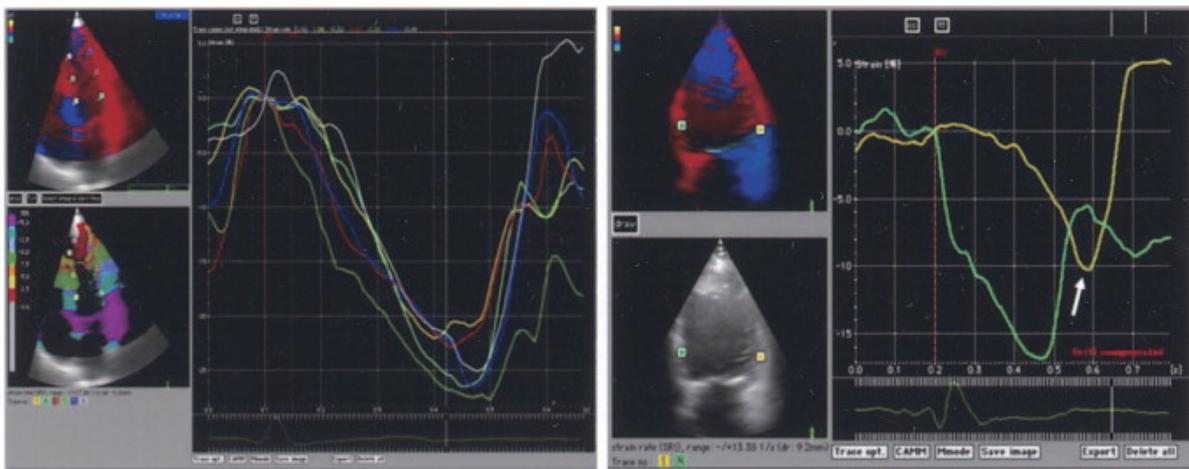


Figure 1 : Déformation myocardique en fonction du temps par la méthode du 2D strain (d'après(17) Bax et al. JACC 2004). Les courbes de strain sont obtenues à partir de 6 segments myocardiques par voie apicale. A gauche (sujet sain), les pics de raccourcissement des 6 segments myocardiques sont synchrones. Par contre à droite (patient insuffisant cardiaque avec bloc de branche gauche), il existe un délai dans l'initiation et le pic de raccourcissement systolique du mur latéral (courbe jaune). Il existe également un raccourcissement myocardique post-systolique du mur latéral (indiqué par la flèche).

c) Applications

Dès 2006, Suffoletto et al. utilisent le 2D strain pour caractériser l'asynchronisme VG de patients insuffisants cardiaques dans le but d'améliorer la réponse à la CRT ⁽¹⁸⁾. Le strain radial permettait de définir l'asynchronisme VG comme une différence de temps ≥ 130 ms entre le pic de déformation antéroseptale et du mur

postérieur. Lorsqu'un asynchronisme VG était présent selon cette définition à l'état basal, la CRT permettait d'améliorer significativement la FEVG. Depuis, d'autres études ont montré la performance et la reproductibilité du 2D strain dans de grandes séries de patients, notamment chez des patients à durée intermédiaire de QRS, pour prédire la bonne réponse à la CRT ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

Plus récemment, Maréchaux et al. ont montré qu'il existait une hétérogénéité au sein des patients avec BBG et QRS élargis avant CRT ⁽²²⁾. En utilisant le 2D strain ciblé sur le septum interventriculaire gauche, les auteurs ont identifié trois patterns distincts sur une série prospective de 101 patients insuffisants cardiaques avec BBG (Figure 2). Le pattern 1 correspond à un double pic systolique de raccourcissement avant fermeture de la valve aortique, le pattern 2 correspond à un pic de raccourcissement systolique précoce suivi d'un étirement jusqu'à la fermeture de la valve aortique, le pattern 3 correspond à raccourcissement pseudonormal pendant la systole suivi d'un étirement post systolique, l'absence ou un minime allongement septal pré-systolique, et un étirement télé-systolique moins marqué.

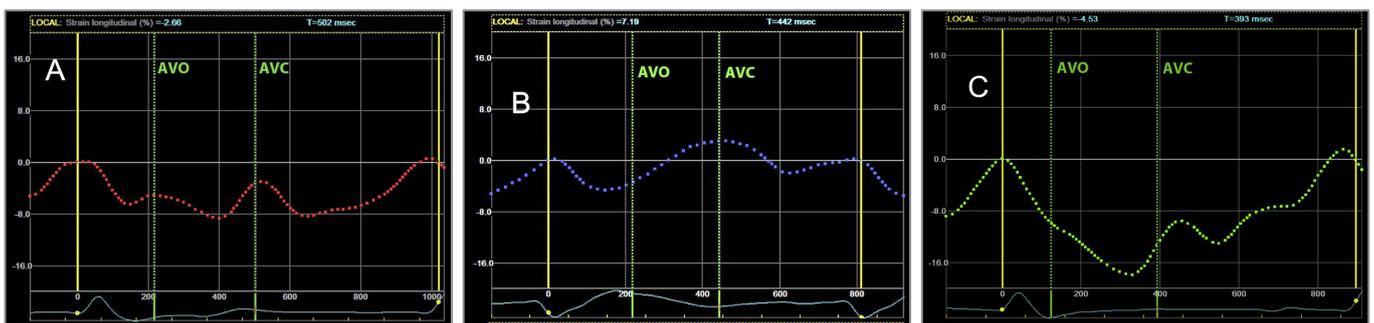


Figure 2 : Trois types de patterns septaux obtenus par réalisation de 2D strain-speckle tracking longitudinal (d'après ⁽²²⁾) : double pic de raccourcissement systolique (A, pattern 1), pic de raccourcissement pré-systolique précoce suivi par un étirement prolongé pendant toute la systole (B, pattern 2), raccourcissement pseudonormal pendant la systole suivi d'un étirement post systolique, absence ou minime allongement septal pré-systolique, et étirement télé-systolique moins marqué (C, pattern 3)

Avec un suivi de 18 mois, le pronostic était très bon après CRT si le patient avait un pattern de type 1 ou 2 avant implantation (plus de 85% de bons répondeurs) ; à l'inverse le pronostic était mauvais si le patient avait un pattern de type 3 (65% de bons répondeurs). Ces résultats ont été ensuite confirmés sur une analyse multivariée confirmant que le pattern septal avant implantation de la CRT est un facteur pronostique majeur indépendant, notamment de la largeur des QRS.

Ainsi, le strain VG apparaît comme un outil supplémentaire à l'ECG de base pour nous aider à améliorer notre sélection des candidats à la CRT et nous permettre de mieux comprendre les déterminants impliqués dans la réponse VG à la CRT. L'asynchronisme VG apprécié par le strain VG ou la durée du QRS initial doit être corrigé dans le post CRT afin d'améliorer la fonction VG. Par la mesure de la durée du QRS dans le post CRT, plusieurs études se sont intéressées aux conséquences fonctionnelles et pronostiques de la persistance d'un asynchronisme VG.

IV. Elargissement des QRS dans le post CRT : un marqueur de mauvais pronostic

Le but de la CRT étant de corriger l'activation retardée du VG représentée par la durée du QRS, il apparaît pertinent d'obtenir un affinement des QRS dans le post CRT. Il a été observé que l'affinement des QRS en post CRT est associé à une amélioration de la fonction cardiaque et du statut fonctionnel. Sur une petite série, Coppola et al. ont montré que l'utilisation d'un index QRS (reposant sur la mesure des QRS avant et après implantation) permettait de repérer précocement les patients répondeurs ou non. Les patients dont le QRS étaient affinés après la CRT étaient majoritairement ceux qui avaient répondu ⁽²³⁾. D'une manière originale, Karaca et al.

ont montré sur une série monocentrique avec analyse rétrospective de 110 patients que l'affinement des QRS persistant malgré l'arrêt de la CRT est associé à une amélioration du pronostic, à un remodelage inverse et à une diminution de l'insuffisance mitrale ⁽²⁴⁾.

En s'intéressant aux critères prédictifs de réponse à la CRT, plusieurs séries ont bien montré que l'allongement du QRS après CRT est corrélé à une mauvaise réponse à la CRT ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. Ces séries étaient néanmoins rétrospectives avec un suivi limité et utilisaient des critères de remodelage VG (diminution du VTSVG, amélioration de la FEVG) comme critères de réponse à la CRT. Pour la première fois, Menet et al. ont démontré sur une série prospective de 237 patients que l'élargissement des QRS en post CRT immédiat était significativement associé à une augmentation de la mortalité toute cause sur un suivi de 3 ans ⁽²⁷⁾. Sur le plan fonctionnel, l'augmentation de la durée du QRS était également associée à une moindre diminution des volumes ventriculaires gauches et à une absence d'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche dans le suivi à 9 mois. Cette étude montre qu'une partie des patients non répondeurs à la CRT pourraient être ceux dont la durée du QRS s'élargit dans le post CRT.

Ainsi, plusieurs séries ont montré l'impact négatif tardif de l'élargissement des QRS après CRT, tant sur le remodelage ventriculaire gauche que sur la morbi-mortalité. Néanmoins, l'élargissement des QRS dans le post CRT immédiat n'a pas été bien caractérisé sur le plan mécanique et fonctionnel ventriculaire gauche. De même les différents déterminants impliqués précocement dans l'élargissement des QRS ne sont pas connus.

V. Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est de caractériser la relation entre l'élargissement des QRS après CRT et

- 1) les modifications échocardiographiques à court terme induites par la CRT
- 2) le remodelage inverse ventriculaire gauche 9 mois après la CRT au-delà des facteurs prédictifs de réponse à la CRT obtenus avant l'implantation.

Les modifications échocardiographiques étudiées comprennent des paramètres fonctionnels et morphologiques ventriculaire gauche ainsi que des paramètres d'asynchronisme mécanique.

L'hypothèse testée dans notre étude est que l'allongement du QRS dans le post CRT immédiat est la traduction d'une mauvaise resynchronisation et est associé à une détérioration hémodynamique et fonctionnelle du VG. Nous émettons également l'hypothèse que cette détérioration associée à l'élargissement des QRS après CRT est indépendamment associée à l'absence de remodelage inverse dans le suivi au-delà des facteurs prédictifs habituels de réponse à la CRT.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Population de l'étude

Nous avons inclus 233 patients de manière prospective entre 2010 et 2015 à l'Hôpital Universitaire Catholique Saint Philibert, Lomme Cedex. Les patients étaient inclus s'ils présentaient une insuffisance cardiaque stable associée aux critères d'éligibilité à une resynchronisation cardiaque selon les Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC), à savoir : (i) FEVG < 35% quelque soit l'étiologie, sous traitement médical optimal, (ii) bloc de branche défini par une durée de QRS > 120ms en cas de bloc de branche gauche ou QRS > 150ms quelque soit la morphologie, (iii) dyspnée stade NYHA \geq 2, (iiii) espérance de vie à l'implantation > 1 an. Tous les patients recevaient un traitement médicamenteux à dose optimale associant inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur à l'angiotensine, bêta-bloquant, inhibiteur du récepteur aux minéralocorticoïdes.

Les critères d'exclusion étaient un infarctus du myocarde ou une revascularisation coronaire dans les 3 derniers mois, une valvulopathie mitrale ou aortique organique, une fibrillation atriale rapide non contrôlée, l'absence d'échogénicité suffisante.

Nous avons collecté de manière prospective l'ensemble des données cliniques incluant données démographiques (âge, sexe, indice de masse corporelle), statut fonctionnel (score NYHA), facteurs de risque cardiovasculaire, comorbidités importantes (BPCO, insuffisance rénale), maladie coronaire. L'existence d'une maladie coronaire était définie par un antécédent d'infarctus du myocarde ou la présence d'une coronaropathie significative sur la coronarographie (définie par une lésion > 50% sur un vaisseau épicaordique).

Le bloc de branche gauche était défini par (i) onde R large et crochetée dans les dérivations latérales (V5, V6 et I, a VL) ; (ii) onde r petite ou absente dans les dérivations précordiales droites (V1 et V2) suivie par une onde S profonde et (iii) absence d'onde q dans les dérivations gauches.

L'étude était approuvée par le Comité d'éthique du GHICL.

II. ECG

Un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations a été réalisé la veille et le lendemain de l'implantation de la CRT. Toutes les mesures ont été faites par un seul investigateur, sur papier millimétré, en aveugle de la situation clinique et échocardiographique.

La durée du QRS avant et après CRT était mesurée sur la dérivation de l'ECG montrant la durée la plus large. La durée du QRS électro-entrainé était mesurée du début du spike jusqu'à la fin du QRS.

L'élargissement relatif du QRS (Δ QRS) se calcule par la soustraction de la durée du QRS post implantation par la durée du QRS pré implantation, le tout divisé par la durée du QRS pré implantation.

$$\Delta \text{QRS} = (\text{QRSd}_{\text{postCRT}} - \text{QRSd}_{\text{préCRT}}) / \text{QRS}_{\text{préCRT}} \quad \text{où QRSd est la durée du QRS (ms)}$$

Les patients étaient classés en deux groupes : le groupe QRS (+) comprenant les patients dont le Δ QRS est > 0 , c'est à dire les patients dont le QRS s'est élargi après implantation, et le groupe QRS (-) comprenant les patients dont le Δ QRS est ≤ 0 , c'est à dire les patients dont le QRS s'est affiné après implantation.

III. Echocardiographie

L'ensemble des échocardiographies ont été réalisées de manière complète avec enregistrement de boucles et mesures doppler afin de permettre l'analyse des données à posteriori. Tous les examens ont été réalisés par des échocardiographistes expérimentés en aveugle de la situation clinique et de l'ECG au moyen d'un appareil VIVID 9 (GE Healthcare, Velizy, France) avec sonde M5S. Plusieurs échocardiographies ont été réalisées autour de l'implantation du DAI triple chambre. La première (appelée ETT 1) a été réalisée la veille de l'implantation, la deuxième (appelée ETT 2) a été réalisée entre le 3^{ème} et le 6^{ème} jour post implantation, et la troisième (appelée ETT 3) a été réalisée à 9 mois post implantation.

Les analyses ont ensuite été faites en aveugle sur la base de travail EchoPAC.

a. Paramètres échocardiographiques usuels

La mesure des volumes ventriculaires gauches et de la FEVG a été effectuée par la méthode de Simpson Biplan, à partir des incidences deux et quatre cavités. Les diamètres télédiastoliques et télésystoliques du ventricule gauche ainsi que les épaisseurs pariétales ont été mesurés en mode TM sur une incidence parasternale grand axe.

Le volume d'éjection systolique (VES, en mL) ventriculaire gauche a été calculé par deux méthodes différentes :

- méthode de Simpson Biplan : **VES = VTDVG – VTSVG**

où VTDVG est le volume télédiastolique ventriculaire gauche et VTSVG est le volume télésystolique ventriculaire gauche. Ces volumes ont été

déterminés en traçant le contour endocardique manuellement en coupe 4 et 2 cavités, par la méthode de Simpson biplan.

- par l'ITV sous aortique ($ITV_{\text{sous ao}}$, en cm): **$VES = (\pi D^2/4) \times ITV_{\text{sous ao}}$**

où D correspond au diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (cm) et l' $ITV_{\text{sous ao}}$ est mesurée par le doppler pulsé sous aortique en coupe 5 cavités (cm).

Le flux mitral a été réalisé en doppler pulsé en incidence 4 cavités avec le curseur situé juste au-dessus de l'ouverture des valves mitrales. On mesurait à partir du doppler pulsé mitral la vitesse de l'onde E, le temps de décélération de l'onde E mitrale et la vitesse de l'onde A.

Le doppler pulsé aortique a été réalisé en incidence 5 cavités avec le curseur positionné de telle sorte que le pic de fermeture aortique soit visible et que le pic d'ouverture ne soit pas visible.

Le doppler pulsé pulmonaire a été réalisé en incidence parasternale petit axe orientée vers la valve pulmonaire, le curseur positionné verticalement juste en dessous du point de coaptation valvulaire pulmonaire.

Le temps MAPSE (*Mitral Annular Plane Systolic Excursion*) a été mesuré en incidence apicale, en mode TM couleur, et permet de quantifier le déplacement de l'anneau mitral en mesurant la différence entre les distances de la pointe du VG à la base du myocarde en latéral en télédiastole et en télésystole.

Nous avons quantifié l'insuffisance mitrale (IM) par la zone de convergence ou méthode de la PISA (« proximal isovelocity surface area ») : absence d'insuffisance mitrale, IM minime lorsque la surface de l'orifice régurgitant (SOR) est $\leq 10\text{mm}^2$; IM modérée lorsque la SOR est comprise entre 10 et 20 mm^2 ; IM sévère lorsque la SOR est $> 20\text{mm}^2$.

Le débit cardiaque (DC, en L/min) a été calculé par : $DC = \pi D^2 \times ITV_{\text{sous ao}} \times FC / 4$

Où D est la chambre de chasse du VG (cm), $ITV_{\text{sous ao}}$ est l'ITV sous aortique (cm) et FC est la fréquence cardiaque (b/min)

La nécrose myocardique était définie comme une akinésie de plus de 2 segments myocardique continus.

b. Critères d'asynchronisme

Nous avons utilisé des critères simples et reproductibles pour définir trois niveaux d'asynchronisme : asynchronisme auriculo-ventriculaire, asynchronisme inter-ventriculaire, asynchronisme intra-ventriculaire.

i. Asynchronisme auriculo-ventriculaire

Nous avons défini pour chaque patient le délai RR (en ms, par le tracé ECG), la durée de la diastole (en ms, correspondant à la durée du flux mitral antérograde en doppler pulsé) et le ratio durée de la diastole sur intervalle RR (en %).

Il existe un asynchronisme auriculo-ventriculaire lorsque le remplissage du VG est inférieur à 40% de la durée du cycle cardiaque, soit lorsque le ratio durée de la diastole sur intervalle RR est inférieur à 40% (*Figure 3*)

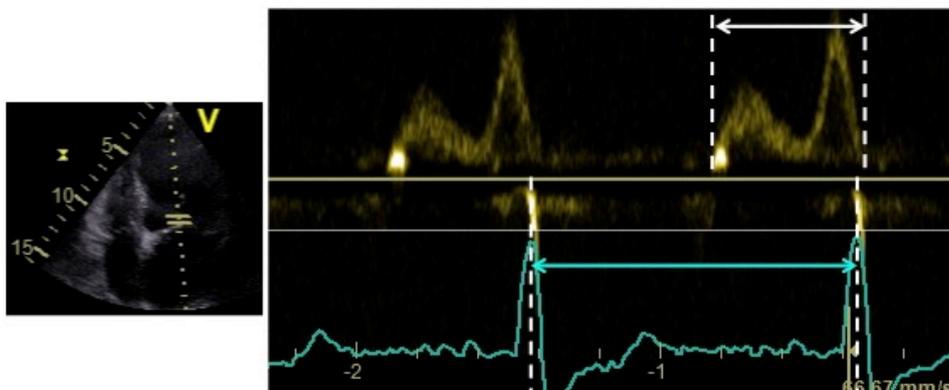


Figure 3 : Flux mitral par le doppler pulsé. La flèche blanche indique le temps de la diastole (lignes pointillées indiquant le début et la fin de la diastole par le doppler pulsé mitral). La flèche bleue indique l'espace RR.

ii. Asynchronisme inter-ventriculaire

Nous avons défini pour chaque patient le délai pré-éjectionnel aortique et le délai pré-éjectionnel pulmonaire qui correspondent respectivement au temps séparant le début du complexe QRS du début du flux aortique et du flux pulmonaire en doppler pulsé (en ms).

Il existe un asynchronisme inter-ventriculaire lorsque le délai aorto-pulmonaire (temps pré-éjectionnel aortique – temps pré-éjectionnel pulmonaire) est supérieur à 40ms.

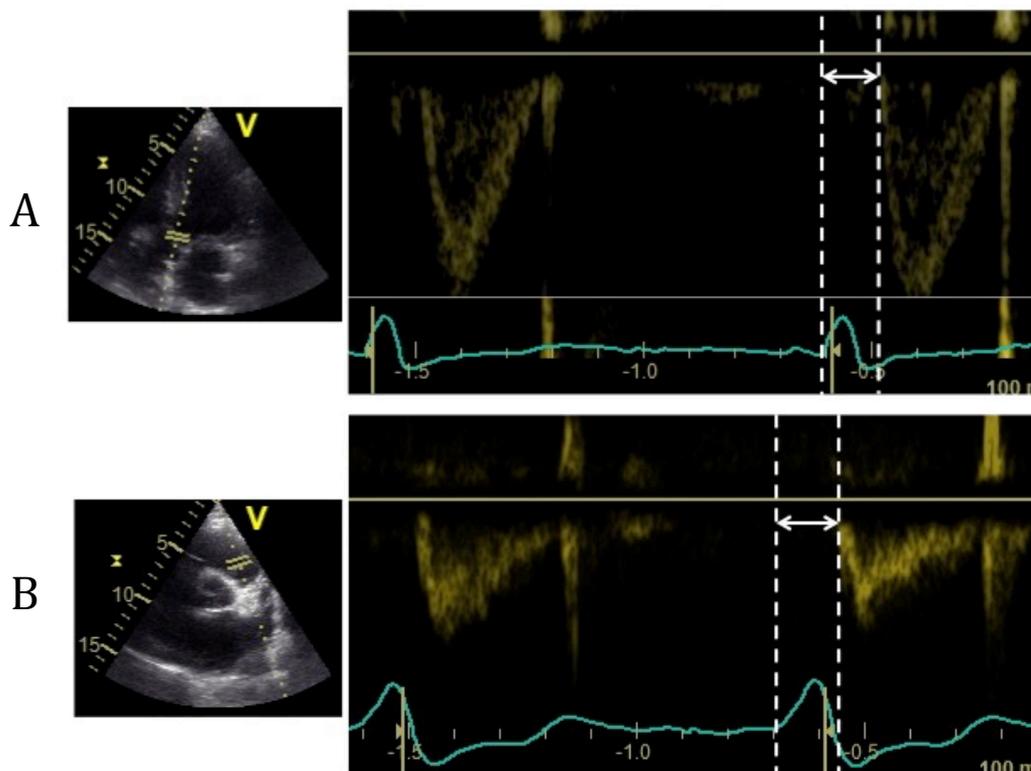


Figure 4 : Mesure des temps de pré éjection aortique et pulmonaire. Les flèches blanches indiquent le temps entre (A) le début du QRS et le début de l'éjection par la voie aortique (temps de pré éjection aortique) et (B) le début du QRS et le début de l'éjection par la voie pulmonaire (temps de pré éjection pulmonaire).

iii. Asynchronisme intra-ventriculaire

Nous avons utilisé les critères d'asynchronisme suivant :

- temps pré-éjectionnel aortique, défini par le temps entre le début du QRS et le début de l'éjection ventriculaire gauche par le doppler pulsé aortique. On parle d'asynchronisme lorsque la valeur est supérieure à 140ms.

- flash septal, défini par une contraction rapide et précoce du septum pendant la phase de contraction isovolumique. Le flash septal peut être estimé de manière visuelle ou par des outils échocardiographiques tels que le mode TM (temps mouvement) en incidence parasternale grand axe couplé au mode DTI couleur. Un changement rapide de couleur lors de la phase de contraction traduit un flash septal. Le flash septal a été évalué en aveugle par un investigateur expert.

c. Variation des mesures avant et après CRT

La variation des volumes ventriculaires gauches a été définie comme la réduction du volume post CRT immédiat (valeurs de l'ETT post CRT) par rapport au volume ventriculaire gauche à l'état basal (valeurs de l'ETT avant CRT).

Par exemple, ΔVTDVG correspond à la différence entre le VTDVG en post CRT immédiat et le VTDVG à l'état basal. De la même manière nous avons calculé ΔVTSVG , ΔFEVG , ΔVES , ΔPAPs .

Nous avons également comparé différentes mesures d'asynchronisme myocardique entre l'état basal et en post CRT immédiat.

La réponse à la CRT (remodelage inverse échocardiographique) était définie comme une $\Delta\text{VTSVG} \geq 15\%$ sur l'ETT réalisée 9 mois après la CRT (ETT 3).

d. 2D-Strain

Le 2D-Strain a été réalisé par la technique du speckle tracking à partir de 3 boucles d'échocardiographie enregistrant un cycle cardiaque complet,

successivement : coupe 3 cavités, coupe 4 cavités, coupe 2 cavités (par voie apicale). La cadence image devait être comprise entre 50 et 80 images/seconde. L'ouverture et la fermeture de la valve aortique ont été déterminées par le doppler pulsé aortique.

Le tracking myocardique est effectué par défaut de manière automatique mais a été corrigé manuellement afin de couvrir l'endocarde et le myocarde de manière optimale.

Le strain global longitudinal (SGL) est la moyenne des strains segmentaires longitudinaux obtenus avant la fermeture de la valve aortique à partir des 3 coupes apicales. En cas de mauvais tracking portant sur plus de 2 segments, la valeur du strain a été exclue de l'analyse.

Le temps au pic (ms) est défini comme le temps séparant le début du QRS au pic de déformation myocardique (systolique ou diastolique).

Comme vu précédemment, le strain longitudinal portant sur le septum interventriculaire peut être caractérisé en trois patterns (*Figure 1*):

- double pic de raccourcissement systolique (A, pattern 1)
- pic de raccourcissement pré-systolique précoce suivi par un étirement prolongé pendant toute la systole (B, pattern 2)
- raccourcissement pseudonormal pendant la systole suivi d'un étirement post systolique, absence ou minime allongement septal pré-systolique, et étirement télé-systolique moins marqué (C, pattern 3)

Toutes les mesures de strain et de SGL ont également été réalisées en aveugle.

La réalisation des patterns septaux en strain a été réalisée par un échocardiographe expert, en aveugle des données cliniques et ECG.

IV. Implantation du DAI-CRT

La resynchronisation myocardique a été réalisée par l'implantation d'une sonde épiscopardique située en regard du ventricule gauche après cathétérisation d'une veine latérale ou postérieure du sinus veineux coronaire. L'autre sonde était fixée sur l'endocarde de l'apex ou du septum ventriculaire droit puis connectée au boîtier du DAI (Boston Scientific, Natick, MA ; Biotronick, Berlin, Allemagne ; Medtronic, Minneapolis, MN ; Saint Jude, Saint Paul, MN ; Sorin, Milan, Italie). Dans les suites de l'implantation, le délai auriculo-ventriculaire était réglé court par défaut afin de favoriser la resynchronisation ventriculaire, puis optimisé en fonction du doppler pulsé mitral. Si le patient était stimulo-dépendant (ablation du nœud auriculo-ventriculaire...), le DAI était programmé en mode VVIR avec une fréquence cardiaque à 70 b/min.

Afin de s'assurer de l'efficacité et du positionnement de la sonde VG, nous avons recueilli deux paramètres dans le post CRT:

- axe du QRS dans la dérivation D1 sur l'ECG de surface. Un axe de QRS négatif en D1 permet de s'assurer que la capture ventriculaire gauche est bien effective.
- Caractère apical ou non de la sonde VG, déterminé à partir des radiographies du thorax réalisées dans le post implantation.

V. Suivi

Par définition le suivi des patients comportait systématiquement une échocardiographie, une consultation clinique et un ECG la semaine suivant l'implantation du DAI ainsi qu'à 9 mois post-implantation. Les patients sont ensuite régulièrement suivis, soit au cours d'une consultation soit par contact téléphonique.

VI. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R 3.0.3 (Youngstown, OH). Les variables quantitatives étaient exprimées moyenne \pm DS ou médiane (intervalle interquartile) selon leur normalité. Les comparaisons de variables quantitatives entre 2 groupes étaient réalisées à l'aide du test de Student ou de Mann Whitney en fonction de la normalité de la variable. Les variables qualitatives étaient exprimées en effectif absolu et fréquences. Les comparaisons des variables qualitatives entre 2 groupes étaient évaluées à l'aide du test du χ^2 de Pearson ou du test de Fischer exact en cas d'effectif théorique inférieur à 5. Une régression linéaire multiple multivariée était réalisée pour identifier les facteurs associés indépendamment au Δ QRS. Les variables d'ajustement étaient sélectionnées sur une base épidémiologique du fait de leur implication potentielle dans l'élargissement des QRS. Une régression logistique multivariée était utilisée pour mettre en évidence les facteurs indépendamment associés à la réponse à la CRT en terme de volume télésystolique (Δ VTSVG \geq 15%) et de FEVG (\geq 10%), avec une approche similaire à celle de l'analyse de régression linéaire multiple pour l'identification des variables d'ajustement.

Nous avons également réalisé une analyse CART afin d'identifier de manière optimale les patients mauvais répondeurs à la CRT à partir de certains des paramètres identifiés par l'analyse multivariée. L'analyse CART est une méthode de segmentation non paramétrique permettant d'élaborer un arbre de division binaire à partir de différentes variables.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques de la population

Nous avons inclus deux cent trente-trois patients (44% de femmes) insuffisants cardiaques avec FEVG altérée qui ont été appareillés d'un pacemaker (21%) ou d'un DAI (79%) avec CRT. Un élargissement des QRS après réalisation de la CRT a pu être observé chez quarante-huit patients soit 21% de la population totale. La *Figure 5* indique le schéma chronologique de l'étude avec réalisation des différentes ETT par rapport à la CRT parmi les 233 patients.

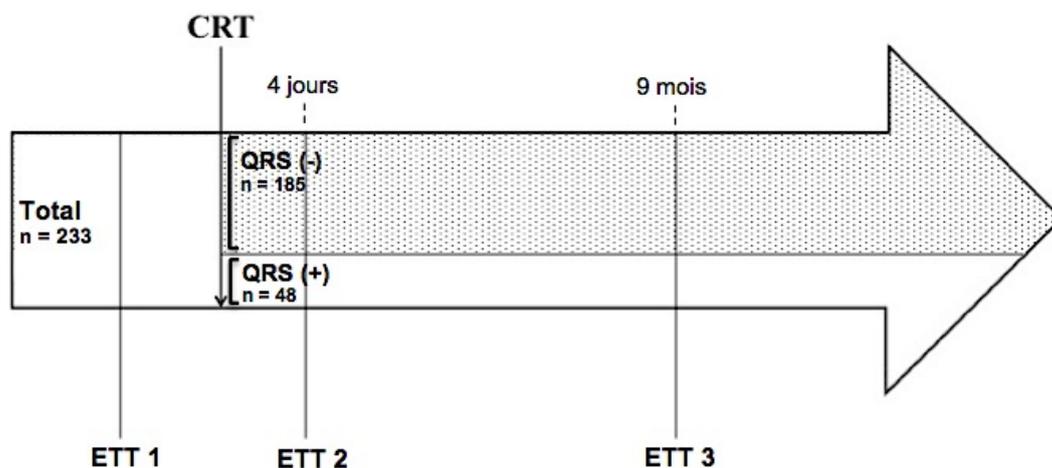


Figure 5 : Schéma chronologique de l'étude indiquant la réalisation des différentes ETT en fonction du temps par rapport à la réalisation de la CRT, parmi les 233 patients. Après CRT, nous différencions deux groupes de patients : ceux dont le QRS s'affine après CRT (patients QRS (-), représentés en pointillés dans la flèche) et ceux dont le QRS s'élargit après CRT (patients QRS (+), représentés en blanc dans la flèche).

Dans notre population, la moyenne d'âge était de 74 ans, l'étiologie de la cardiopathie était ischémique dans 36,9% des cas. La moitié des patients étaient en classe III ou IV de la NYHA. La largeur moyenne des QRS était de 160 ms [150;180] sur la population globale. L'ensemble des données démographiques, cliniques et ECG sont détaillées dans le *Tableau 1*.

Paramètres	Tous n = 233	QRS (-) n = 185	QRS (+) n = 48	p
<i>Données démographiques et cliniques</i>				
Age	74.0 [64.0;80.0]	74.0 [64.0;81.0]	71.0 [60.0;75.0]	0,03
Sexe masculin (%)	154 (66.1%)	115 (62.2%)	39 (81.2%)	0,01
IMC (kg/m ²)	26.0 [23.0;31.0]	26.0 [23.0;31.0]	27.0 [24.0;29.2]	0,89
DAI	185 (79.4%)	143 (77.3%)	42 (87.5%)	0,08
Diabète	66 (28.3%)	53 (28.6%)	13 (27.1%)	0,83
Dyslipidémie	94 (40.5%)	79 (42.7%)	15 (31.9%)	0,17
Coronaropathie	86 (36.9%)	65 (35.1%)	21 (43.8%)	0,29
FA	55 (23.6%)	41 (22.2%)	14 (29.2%)	0,34
NYHA 3-4	118 (50.6%)	96 (51.9%)	22 (45.8%)	0,46
Fréquence cardiaque (b/min)	70.0 [63.0;80.0]	70.0 [63.0;80.0]	70.0 [62.8;82.0]	0,89
Pression artérielle systolique (mmHg)	120 [110;133]	120 [110;134]	115 [105;130]	0,24
Pression artérielle diastolique (mmHg)	70 [60.0;80.0]	70 [60.0;80.0]	69 [60.0;78.0]	0,20
Largeur QRS (ms)	160 [150;180]	165 [160;180]	140 [120;160]	<0,001
Largeur QRS < 150ms (%)	50 (21.5%)	25 (13.5%)	25 (52.1%)	<0,001
Élargissement des QRS (%)	-14.29 [-23.5;-5.9]	-17.65 [-25;-11.8]	4.69 [0.0;20.4]	<0,001
Présence d'un BBG	182 (78.1%)	142 (76.8%)	40 (83.3%)	0,30
Upgrading	30 (12.9%)	28 (15.1%)	2 (4.17%)	0,01
Béta-bloquant	205 (88.7%)	161 (88.0%)	44 (91.7%)	0,44
IEC ou ARA2	202 (87.4%)	160 (87.4%)	42 (87.5%)	0,99
<i>Données biologiques</i>				
Créatinine (mg/dL)	11.6 [9.50;14.3]	11.6 [9.50;14.3]	11.6 [9.52;14.9]	0,36
BNP (pg/mL)	431 [161;926]	414 [145;837]	528 [258;996]	0,44
<i>Position de sonde VG</i>				
Dérivation D1 négative	188 (81%)	143 (77,7%)	45 (93,8%)	0,02
Apical versus non apical				0,68
Apical	37 (16,8%)	28 (16%)	9 (20%)	
Non apical	183 (83,2%)	147 (84%)	36 (80%)	

Tableau 1 : Données démographiques, cliniques et paracliniques de la population globale, des patients avec élargissement des QRS post CRT (QRS (+)) et des patients avec affinement des QRS post CRT (QRS (-)). *DAI* : défibrillateur automatique implantable ; *FA* : fibrillation atriale ; *VD* : ventricule droit ; *IEC* : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; *ARA2* : antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2

Les patients dont le QRS s'est élargi après CRT sont davantage de sexe masculin, plus jeunes et ont une durée de QRS pré CRT plus courte (140 ms vs 165 ms, $p < 0,001$). Le nombre de BBG était similaire entre les 2 groupes (83% chez les patients QRS (+) vs 77% chez les patients QRS (-), $p = 0,3$). Nous avons retrouvé davantage de QRS d'axe négatif dans la dérivation D1 chez ces patients (93,8% vs 77,7%, $p = 0,02$) traduisant une capture VG plus effective.

Comme nous pouvons le voir dans le *Tableau 2*, les patients QRS (+) ont des dimensions VG à l'état basal plus grandes que les patients QRS (-) (DTDVG 70 mm \pm 7 vs 66 mm \pm 9, $p = 0,001$; VTDVG 269 mL [212;322] vs 232 mL [191;284], $p = 0,01$), Le VTSVG est également plus élevé (189 mL [153;242] vs 168 mL [139;207], $p = 0,02$), le SGL est plus altéré (-7,2% vs -8,2%, $p = 0,03$), il y a davantage de nécrose VG (22% vs 12%, $p = 0,04$) et les données d'asynchronisme mécanique sont moins marquées. En effet, le temps d'éjection pré-aortique est plus bas chez les patients QRS (+) par rapport aux patients QRS (-) (162 ms \pm 30 vs 173 ms \pm 32, $p = 0,01$), le délai aorto-pulmonaire est plus court (30,5 ms [9.50;60.0] vs 49 ms [33.0;65.5], $p = 0,05$) et le flash septal est moins présent (67% vs 83%, $p = 0,03$). Il n'y a pas de différence concernant la quantification de l'insuffisance mitrale.

Le pattern septal échocardiographique était très différent entre les deux groupes de patients ($p = 0,004$). En effet, dans le groupe de patients QRS (-), le pattern septal est souvent de type 1 ou 2 (63,8% des patients soit 118 patients) alors que dans le groupe de patients QRS (+) le pattern septal de type 1 ou 2 n'est retrouvé que chez 37,5% des patients soit 18 patients. De la même manière un pattern septal de type 3 n'était observé que chez 36,2% des patients du groupe QRS (-) alors qu'il était présent chez 62,5% des patients du groupe QRS (+).

Paramètres ETT 1	Tous n=233	QRS (-) n=185	QRS (+) n=48	p
FEVG (%)	26.0 [23.0;30.0]	26.0 [23.0;30.0]	27.0 [22.0;30.0]	0,60
DTDVG (mm)	66.4±8.48	65.5±8.71	69.6±6.67	0,001
VTDVG (mL)	235 [196;289]	232 [191;284]	269 [212;322]	0,01
VTSVG (mL)	171 [141;215]	168 [139;207]	189 [153;242]	0,02
Vol OG (mL/m2)	37.0 [29.0;46.6]	36.4 [28.6;46.0]	40.0 [34.6;49.3]	0,05
Masse VG indexée (g/m2)	154 [129;181]	152 [129;183]	158 [137;176]	0,68
Présence d'une nécrose	34 (14.7%)	22 (12.0%)	12 (25.0%)	0,04
SOR de l'IM :				0,40
0-10 mm2	58 (25.6%)	49 (27.2%)	9 (19.1%)	
10-20 mm2	33 (14.5%)	23 (12.8%)	10 (21.3%)	
>20 mm2	9 (3.96%)	7 (3.89%)	2 (4.26%)	
SGL (%)	-7.55 [-9.95;-6.11]	-7.64 [-10.12;-6.29]	-7.17 [-9.22;-5.51]	0,08
Pattern septal				0,004
1	81 (34.8%)	71 (38.4%)	10 (20.8%)	
2	55 (23.6%)	47 (25.4%)	8 (16.7%)	
1 et 2	136 (58.4%)	118 (63.8%)	18 (37.5%)	
3	97 (41.6%)	67 (36.2%)	30 (62.5%)	
Strain temps au pic (ms)	113 [84.7;149]	115 [86.0;153]	103 [80.1;129]	0,01
Strain BSBL (ms)	126 [-37.50;206]	141 [-48.50;215]	93.5 [-32.00;178]	0,66
Temps de pré éjection aortique (ms)	171±31.6	173±31.6	162±30.2	0,03
Temps de pré éjection pulmonaire (ms)	127 [109;142]	127 [108;144]	126 [111;139]	0,85
Délai aorto-pulmonaire (ms)	46.0 [26.0;64.0]	49.0 [33.0;65.5]	30.5 [9.50;60.0]	0,02
Durée diastole/RR (%)	39.6±9.03	39.7±8.73	39.3±10.2	0,79
Temps MAPSE (ms)	488 [441;553]	494 [447;563]	465 [406;513]	0,01
VES par l'ITV sous ao (mL)	31.7 [25.8;38.5]	33.0 [27.1;39.3]	28.5 [22.3;38.0]	0,03
VES par Simpson (mL)	32.3 [26.3;39.9]	32.0 [26.0;39.7]	33.9 [27.7;41.3]	0,13
Présence d'un flash septal	186 (79.8%)	154 (83.2%)	32 (66.7%)	0,02
TAPSE (mm)	19.8±5.29	20.1±5.06	18.3±5.93	0,06
PAPS (mmHg)	35.0 [27.2;47.0]	35.0 [28.0;46.8]	35.5 [25.8;47.0]	0,91
Onde S VD (cm)	9.00 [7.00;12.0]	9.00 [8.00;12.0]	8.00 [6.00;11.0]	0,05

Tableau 2 : Paramètres échocardiographiques à l'état basal de la population globale, du groupe de patients avec élargissement des QRS (QRS (+)) et du groupe de patients avec affinement des QRS post CRT (QRS (-)). *BSBL* : basal septal – basal latéral ; *DTDVG* : diamètre télédiastolique VG ; *FEVG* : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; *IM* : insuffisance mitrale ; *OG* : oreillette gauche ; *PAPS* : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; *SGL* : strain global longitudinal ; *VES* : volume d'éjection systolique ; *VD* : ventricule droit ; *VTDVG* : volume télédiastolique VG ; *VTSVG* : volume téléstolique VG

II. Données post CRT précoce

a) Conséquences morphologiques et fonctionnelles

En post CRT précoce, nous n'avons pas observé en moyenne d'amélioration de la FEVG, de diminution du VTSVG, ni du VTDVG dans le groupe QRS (+) (Tableau 3).

Paramètres fonctionnels ETT 2	Tous n=233	QRS (-) n=185	QRS (+) n=48	p
FEVG (%)	30.0 [25.0;35.0]	31.0 [25.8;35.2]	27.0 [23.0;30.2]	0,001
Δ FEVG (%)	4.1±7.4	4.9±7.6	0.6±5.9	<0,001
Nb de répondeur	41 (17.6%)	38 (20.5%)	3 (6.25%)	0,035
VTDVG (mL)	220 [183;274]	215 [179;266]	254 [204;328]	0,003
Δ VTDVG (mL)	4.68±17.4	5.79±17.4	0.25±16.6	0,066
VTSVG (mL)	156 [124;199]	150 [120;186]	181 [144;250]	<0,001
Δ VTSVG (mL)	9.81±19.1	12.1±18.6	0.62±18.9	0,001
Nb de répondeurs	76 (32.6%)	66 (35.7%)	10 (20.8%)	0,034
SGL (%)	-7.67±2.77	-7.82±2.82	-7.07±2.48	0,11
Δ SGL (%)	-0.40 [-1.90;1.30]	-0.40 [-2.00;1.15]	-0.35 [-1.35;1.37]	0,66
VES indexé par l'ITV	30.8 [25.3;38.0]	31.1 [25.6;37.8]	27.1 [24.8;38.8]	0,15
VES indexé par Simpson	35.9 [28.5;42.7]	36.0 [28.6;42.7]	35.1 [28.2;42.5]	0,77
SOR de l'IM :				0,16
0-10 mm ²	43 (21.4%)	34 (21.1%)	9 (22.5%)	
10-20 mm ²	13 (6.47%)	8 (4.97%)	5 (12.5%)	
>20 mm ²	2 (1.00%)	1 (0.62%)	1 (2.50%)	
Evolution SOR de l'IM:				0,19
Aggravation SOR	17 (8.54%)	11 (6.88%)	6 (15.4%)	
Amélioration SOR	80 (40.2%)	64 (40.0%)	16 (41.0%)	
Neutre	102 (51.3%)	85 (53.1%)	17 (43.6%)	
Amélioration PAPs	-4.50 [-11.75;1.00]	-5.00 [-11.50;1.00]	-4.00 [-12.00;4.50]	0,74

Tableau 3 : Paramètres fonctionnels de l'ETT 2 (post CRT précoce) dans le groupe de patients avec élargissement des QRS (QRS (+)) et dans le groupe de patients avec affinement des QRS post CRT (QRS (-)). *DTDVG* : diamètre télédiastolique VG ; *FEVG* : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; *IM* : insuffisance mitrale ; *OG* : oreillette gauche ; *PAPs* : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; *SGL* : strain global longitudinal ; *SOR* : surface de l'orifice régurgitant ; *VES* : volume d'éjection systolique ; *VD* : ventricule droit ; *VTDVG* : volume télédiastolique VG ; *VTSVG* : volume télésystolique VG
 Δ FEVG, Δ VTDVG, Δ VTSVG, Δ SGL représentent la différence de ces valeurs entre l'ETT 2 et l'ETT 1

En revanche, la différence de FEVG avant-après CRT (Δ FEVG) était plus élevée dans le groupe de patients QRS (-) que dans le groupe QRS (+) (4,9% vs 0,6%, $p < 0,001$). De façon similaire, la diminution du VTSVG avant-après CRT (Δ VTSVG) était plus importante dans le groupe QRS (-) par rapport au groupe QRS (+) (12,1mL vs 0,6 mL, $p = 0,001$) et nous avons observé une tendance à la diminution pour le Δ VTDVG (5,8 mL vs 0,25 mL, $p = 0,07$). La valeur du VTSVG est devenue très différente entre les patients QRS (+) et QRS (-) (181 mL [144;250] vs 150mL [120;186], $p < 0,001$).

Même si nous n'avons pas observé de différence concernant la quantification de l'insuffisance mitrale entre les deux groupes, la CRT a eu un effet bénéfique sur l'IM chez 40,2% de la population globale et un effet délétère chez 8,5% de la population (17 patients).

Nous n'avons pas observé de différence de la valeur du SGL après CRT ni dans le groupe QRS (+) (SGL = -7,1%, Δ SGL = -0.35 [-1.35;1.37], $p = 0,66$), ni dans le groupe QRS (-) (SGL = -7,8%, Δ SGL = -0,4% [-2.00;1.15], $p = 0,66$).

b) Conséquences sur la désynchronisation cardiaque

Après CRT, il existe une diminution du temps au pic du strain ventriculaire gauche chez l'ensemble des patients. Cette diminution est plus importante chez les patients QRS (-) par rapport aux patients QRS (+) (Δ Strain temps au pic = -28,8 ms \pm 62,7 vs -12,7 ms \pm 39,2, $p = 0,05$) (*Tableau 4*). En revanche nous n'avons pas observé de différence concernant le Δ strain BSBL après CRT.

Nous n'avons pas non plus observé de différence concernant la valeur absolue du temps de pré-éjection aortique mais, de manière plus intéressante, il existe une différence sur le Δ temps de pré-éjection aortique entre le groupe QRS (-) et le groupe QRS (+) (Δ temps de pré-éjection aortique = -11,09 ms \pm 35,1 vs +8,6 ms \pm

37,4, $p = 0,004$). De même il existe une différence concernant le Δ temps pré-éjection pulmonaire entre le groupe QRS (-) et QRS (+) (17ms [-5,75;39,0] vs 33 ms [15,5;43,2], $p = 0,014$). Ces résultats suggèrent une amélioration significative précoce de certains paramètres de désynchronisation mécanique ventriculaire gauche dans le groupe QRS (-), non retrouvée dans le groupe QRS (+)

Paramètres de désynchronisation ETT 2	Tous n=233	QRS (-) n=185	QRS (+) n=48	p
Strain temps au pic	86.2 [68.8;113]	84.4 [67.1;117]	90.4 [72.0;102]	0,97
Δ Strain temps au pic	-25.5 \pm 59.0	-28.8 \pm 62.7	-12.7 \pm 39.2	0,05
Strain BSBL	34.0 [-18.00;126]	32.0 [-18.50;115]	49.5 [18.0;127]	0,17
Δ Strain BSBL	27.6 \pm 206	30.4 \pm 213	16.5 \pm 178	0,70
Temps de pré-éjection aortique (ms)	165 \pm 31.9	164 \pm 32.7	170 \pm 28.4	0,29
Δ Temps de pré-éjection aortique (ms)	-7.20 \pm 36.4	-11.09 \pm 35.1	8.56 \pm 37.4	0,004
Temps de pré-éjection pulmonaire (ms)	148 \pm 32.4	146 \pm 33.6	155 \pm 26.2	0,07
Δ Temps de pré-éjection pulmonaire (ms)	20.5 [-3.75;40.0]	17.0 [-5.75;39.0]	33.0 [15.5;43.2]	0,01
Délai aorto-pulmonaire (ms)	18.8 \pm 26.5	19.8 \pm 26.6	14.5 \pm 25.8	0,28
Δ Délai aorto-pulmonaire (ms)	-26.94 \pm 34.4	-28.16 \pm 34.7	-22.17 \pm 33.2	0,34
Durée Diastole/RR (%)	44.0 [38.0;49.0]	44.0 [38.0;49.0]	44.0 [37.0;47.2]	0,70
Temps MAPSE (ms)	482 [417;546]	494 [421;547]	444 [410;512]	0,14
Présence d'un flash septal	113 (48.5%)	91 (49.2%)	22 (45.8%)	0,80
Evolution flash septal ETT 1 / ETT2				0,06
Flash - / Flash -	33 (14.2%)	23 (12.4%)	10 (20.8%)	
Flash - / Flash +	14 (6.01%)	8 (4.32%)	6 (12.5%)	
Flash + / Flash -	87 (37.3%)	71 (38.4%)	16 (33.3%)	
Flash + / Flash +	99 (42.5%)	83 (44.9%)	16 (33.3%)	

Tableau 4: Paramètres de désynchronisation de l'ETT 2 (post CRT précoce) dans le groupe de patients avec élargissement des QRS (QRS (+)) et dans le groupe de patients avec affinement des QRS post CRT (QRS (-)). *BSBL* : basal septal – basal latéral
 Δ temps de pré-éjection aortique, Δ temps de pré-éjection pulmonaire, Δ délai aorto-pulmonaire correspondent à la différence de ces valeurs entre l'ETT 2 et l'ETT 1.

L'asynchronisme A-V estimé par la durée temps de diastole/intervalle RR était identique entre les deux groupes (44 ms [38,0;49,0] vs 44 ms [37,0;47,2], $p = 0,70$). Concernant l'évolution du flash septal dans le post CRT précoce, nous avons observé une forte tendance à l'apparition d'un flash septal de novo après CRT dans

le groupe QRS (+) par rapport au groupe de patients QRS (-) (12,5% des patients soit 6 patients versus 4,3% soit 8 patients, $p = 0,058$).

III. Déterminants du Δ QRS

Une analyse statistique multivariée par régression linéaire a permis de déterminer les facteurs impliqués dans le Δ QRS. Nous nous sommes intéressés aux facteurs présents à l'état basal, avant réalisation de la CRT. Comme nous pouvons le voir dans le *Tableau 5*, le paramètre largement prédominant est la largeur initiale des QRS ($r = -10.18 [-11.84 ; -8.52]$, $p < 0,0001$). Ainsi plus les QRS sont larges à l'état basal, plus il y a de chances qu'ils s'affinent après CRT. Par ailleurs, un plus grand DTDVG à l'état basal est associé à une augmentation du risque d'élargissement des QRS après CRT ($r = 2.41 [0.72 ; 4.1]$, $p = 0,005$), tout comme une élévation de la créatinine plasmatique ($r = 1.99 [0.44 ; 3.54]$, $p = 0,001$).

Paramètres	Δ QRS : r (IC 95%)	p
Sexe	2.49 (-0.95; 5.93)	0,16
Age	-0.58 (-2.28;1.12)	0,50
FA	2.14 (-1.5;5.78)	0,25
Classe NYHA	-0.47 (-3.56;2.61)	0,76
Coronaropathie	-1.81 (-5.33;1.71)	0,31
Valeur créatininémie	1.99 (0.44;3.54)	0,012
Présence d'un BBG	-2.12 (-5.93;1.69)	0,27
Largeur initiale des QRS	-10.18 (-11.84 ; -8.52)	< 0,0001
Pattern septal	2.26 (-0.88;5.41)	0,16
FEVG (ETT 1)	0.54 (-1.02;2.1)	0,49
DTDVG (ETT 1)	2.41 (0.72;4.1)	0,005
Présence d'une nécrose	2.22 (-2.56;6.99)	0,36
Dérivation D1 négative	1.76 (-2.04;5.57)	0,36
Position apicale de la sonde VG	-3.18 (-7.17;0.81)	0,12

Tableau 5 : Régression linéaire de paramètres potentiellement impliqués dans le Δ QRS.

Les résultats sont exprimés sous forme de Δ QRS où Δ QRS correspond à la modification relative de la durée du QRS par rapport à l'état basal. r = coefficient de régression. IC = intervalle de confiance.

DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

Nous n'avons pas retrouvé d'association indépendante entre le Δ QRS et le pattern septal échocardiographique ($r = 2.26$ [-0.88 ;5.41], $p = 0,16$). De même, la nature ischémique de la cardiopathie ($r = -1.81$ [-5.33 ;1.71], $p = 0,31$), la présence d'une nécrose myocardique ($r = 2.22$ [-2.56 ;6.99], $p = 0,36$), et la position de la sonde VG lors de la CRT (D1 négatif : $r = 1.76$ [-2.04 ;5.57], $p = 0,36$; position apicale de la sonde VG : $r = -3.18$ [-7.17 - 0.81], $p = 0,12$) n'étaient pas des facteurs associés au Δ QRS en analyse multivariée.

En utilisant le même modèle statistique mais après avoir exclu la largeur de QRS initiale, le pattern septal échocardiographique apparaît comme un facteur fortement associé au Δ QRS ($r = 6.07$ [2.03 ;10.1], $p = 0,003$) (*Tableau 6*). Les autres paramètres tels que le DTDVG, la créatinine plasmatique, la nature ischémique de la cardiopathie ou la position de la sonde VG n'avaient pas d'effet sur le Δ QRS.

Paramètres	Δ QRS : r (IC 95%)	p
Sexe	0.06 (-4.41;4.53)	0,98
Age	-2.23 (-4.43;-0.03)	0,047
FA	3.92 (-0.82;8.66)	0,10
Classe NYHA	1.28 (-2.74;5.3)	0,53
Coronaropathie	-1.8 (-6.41;2.81)	0,44
Valeur créatininémie	1.48 (-0.55;3.51)	0,15
Présence d'un BBG	4.51 (-0.27;9.29)	0,06
Pattern septal	6.07 (2.03;10.1)	0,003
FEVG (ETT 1)	0.27 (-1.77;2.3)	0,80
DTDVG (ETT 1)	1.51 (-0.69;3.71)	0,18
Présence d'une nécrose	4.66 (-1.57;10.88)	0,14
Dérivation D1 négative	2.21 (-2.77;7.19)	0,38
Position apicale de la sonde VG	-3.49 (-8.7;1.73)	0,19

Tableau 6 : Régression linéaire de paramètres potentiellement impliqués dans le Δ QRS après exclusion de la largeur des QRS initiale.

Les résultats sont exprimés sous forme de Δ QRS où Δ QRS correspond à la modification relative de la durée du QRS par rapport à l'état basal. r = coefficient de régression linéaire. IC = intervalle de confiance. DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

IV. Relation entre Δ QRS et réponse à la CRT

Nous avons recueilli les données de l'échocardiographie réalisée 9 mois après la CRT chez 204 patients (*Tableau 7*). De manière très significative, les patients du groupe QRS (+) ont une FEVG plus basse que les patients du groupe QRS (-) (31 % [26.2;38.2] vs 42 % [32.2;50.0], $p < 0,001$), un VTSVG plus élevé (157mL [116;194] vs 94.5mL [70.2;140], $p < 0,001$), un DTDVG plus élevé (66.6mL \pm 8.22 vs 58.8mL \pm 9.38, $p < 0,001$) et un SGL plus bas (-7.9% [-10.74;-5.96] vs 10.1% [-14.05;-7.46], $p = 0,005$).

Paramètres ETT 3	Tous n=233	QRS (-) n=185	QRS (+) n=48	p
FEVG (%)	40.0 [30.0;49.2]	42.0 [32.2;50.0]	31.0 [26.2;38.2]	<0.001
Δ FEVG (%)	13.0 \pm 10.7	14.8 \pm 10.0	6.12 \pm 10.6	<0.001
DTDVG (mm)	60.5 \pm 9.67	58.8 \pm 9.38	66.6 \pm 8.22	<0.001
VTDVG (mL)	178 [144;235]	168 [141;223]	230 [201;263]	<0.001
Δ VTDVG (%)	-21.3 \pm 20.4	-23.8 \pm 18.6	-11.7 \pm 24.4	0.004
VTSVG (mL)	105 [75.8;162]	94.5 [70.2;140]	157 [116;194]	<0.001
SGL (%)	-9.53 [-13.68;-7.03]	-10.06 [-14.05;-7.46]	-7.90 [-10.74;-5.96]	0.005

Tableau 7: Paramètres fonctionnels de l'ETT 3 (post CRT tardif) dans le groupe de patients avec élargissement des QRS (QRS (+)) et dans le groupe de patients avec affinement des QRS post CRT (QRS (-)). DTDVG : diamètre télédiastolique VG ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; SGL : strain global longitudinal; VTDVG : volume télédiastolique VG ; VTSVG : volume télésystolique VG Δ FEVG et Δ VTDVG représentent la différence de ces valeurs entre l'ETT 3 et l'ETT 1

Sur une analyse multivariée, l'élargissement des QRS post CRT apparaît comme un facteur indépendant de mauvaise réponse à la fois sur le volume télésystolique VG (définie par une amélioration relative du VTSVG \geq 15% sur l'ETT 3) et sur la FEVG (définie par une amélioration absolue de la FEVG \geq 10% sur l'ETT 3). De même, le pattern septal échocardiographique ainsi que le volume de l'oreillette gauche sont deux autres paramètres indépendants de réponse à la CRT sur ces critères (*Tableau 8*).

Paramètres	Réponse sur le VTSVG OR (IC 95%)	p	Réponse sur la FEVG OR (IC 95%)	p
Δ QRS	0.29 (0.1;0.84)	0,02	0.26 (0.08;0.87)	0,03
Pattern septal	0.13 (0.05;0.3)	< 0,0001	0.19 (0.06;0.52)	0,002
Largeur initiale des QRS	1.21 (0.76;2.03)	0,43	0.8 (0.47;1.35)	0,39
Présence d'un BBG	1.11 (0.4;3.01)	0,84	0.91 (0.28;2.69)	0,87
Sexe	1.33 (0.49;3.62)	0,57	0.88 (0.24;2.95)	0,84
FA	0.86 (0.33;2.33)	0,76	1.82 (0.57;6.53)	0,33
Coronaropathie	0.88 (0.31;2.56)	0,81	1.6 (0.48;6.05)	0,46
DTDVG sur ETT 1	0.76 (0.46;1.24)	0,27	0.62 (0.33;1.11)	0,12
FEVG sur ETT 1	0.9 (0.56;1.44)	0,67	0.51 (0.28;0.88)	0,02
Présence d'une nécrose	0.39 (0.11;1.33)	0,14	0.53 (0.13;2.05)	0,36
Volume OG	0.48 (0.3;0.75)	0,002	0.67 (0.4;1.09)	0,11
D1 négatif	1.23 (0.77;2)	0,39	1.55 (0.92;2.74)	0,11

Tableau 8 : Analyse multivariée de variables potentiellement impliquées dans la réponse VG à la CRT. Deux types de réponse sont étudiées : réponse en volume définie par une amélioration relative $\geq 15\%$ du VTSVG et réponse sur la FEVG définie par une amélioration absolue de la FEVG $\geq 10\%$
BBG : bloc de branche gauche ; *DTDVG* : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; *FA* : fibrillation atriale ; *FEVG* : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; *OG* : oreillette gauche

Au vu de ces résultats, nous avons élaboré un diagramme CART permettant de prédire la réponse individuelle à la CRT (portant sur l'amélioration du VTSVG sur l'ETT 3) à partir de deux variables : pattern septal et Δ QRS (*Figure 6*). Nous avons volontairement choisi de ne pas faire figurer le volume OG car l'arbre décisionnel devenait trop complexe et non informatif.

Ainsi un patient ayant un pattern septal de type 1 ou 2 associé à un affinement des QRS a une forte probabilité de réponse à la CRT (92%), tandis qu'un patient avec un pattern de type 3 et un élargissement des QRS a une probabilité de réponse basse calculée à 23%.

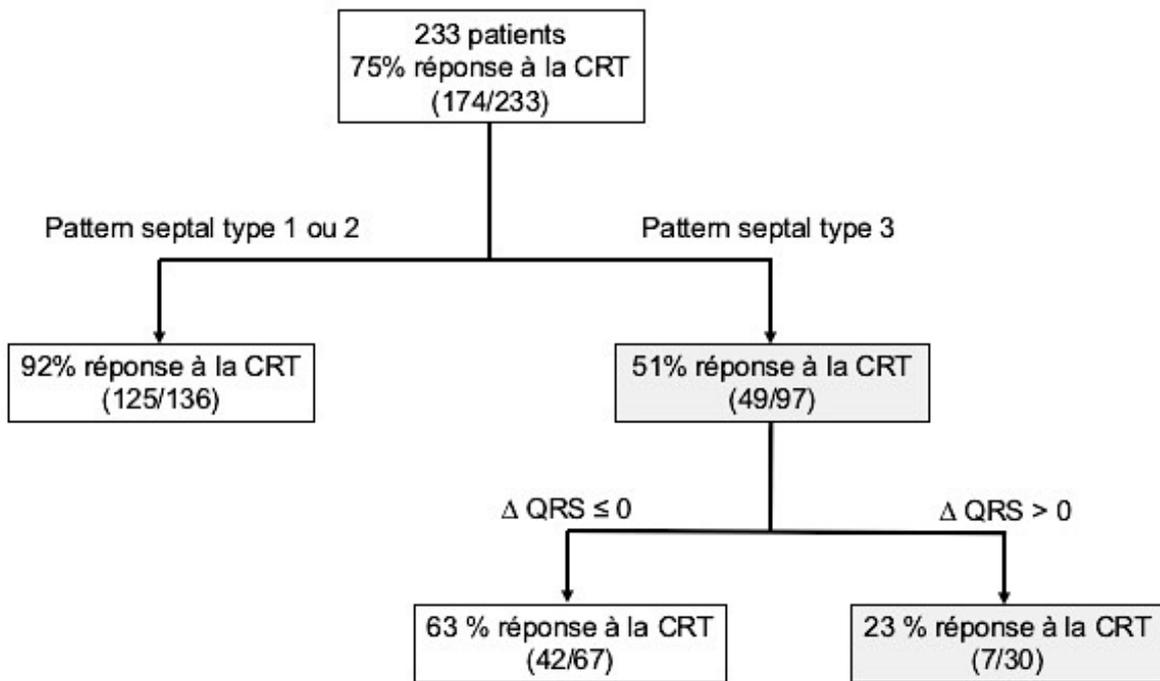


Figure 6 : Diagramme CART représentant le nombre de patients répondeurs à la CRT, en fonction du type de pattern septal et de l'élargissement des QRS. La réponse à la CRT est définie par un $\Delta VTSVG > 15\%$ sur l'ETT 3. Les cases grisées correspondent à une mauvaise réponse à la CRT.

La *Figure 7* représente sous la forme d'un histogramme le nombre de patients répondeurs à la CRT en fonction du type de pattern septal et de l'élargissement des QRS. Les patients ayant la probabilité de réponse la plus grande à la CRT sont ceux qui ont un pattern septal de type 1 ou 2 associé à un affinement des QRS.

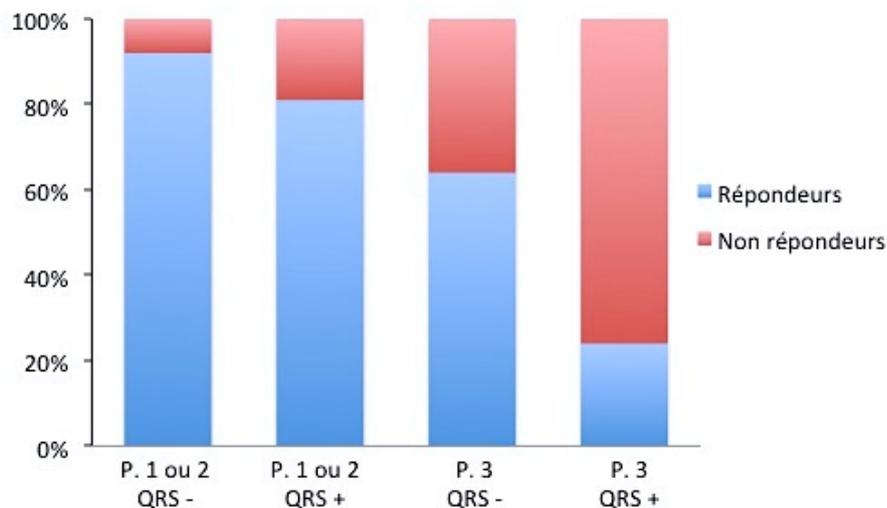


Figure 7 : Histogramme de pourcentage représentant le nombre de patients répondeurs en volume en fonction du type de pattern septal et de l'élargissement des QRS. La réponse en volume est définie par un $\Delta VTSVG > 15\%$ sur l'ETT 3
P. : Pattern septal ; *QRS +* : élargissement des QRS ; *QRS -* : affinement des QRS

DISCUSSION

Cette étude est, à notre connaissance, la première à s'intéresser spécifiquement aux données échocardiographiques de la période du post CRT immédiat chez les patients présentant un élargissement des QRS. Nous avons montré qu'il existait des différences morphologiques précoces et d'asynchronisme mécanique du VG entre le groupe de patients QRS (+) et le groupe de patients QRS (-) dans le post CRT. Chez les patients dont le QRS s'élargit en post CRT, la FEVG ne s'améliore pas, le VTSVG ne diminue pas et certains paramètres d'asynchronisme VG ne se corrigent pas. Les données échocardiographiques de la réponse immédiate se confirment ensuite plus largement sur l'ETT tardive en montrant un remodelage inverse du VG beaucoup moins efficient dans le groupe des patients QRS (+) par rapport au groupe des patients QRS (-).

I. Conséquences fonctionnelles immédiates post CRT

Tout d'abord, la population de notre étude est une population homogène de patients insuffisants cardiaques dont les caractéristiques sont similaires à la majorité des grandes études randomisées portant sur la CRT. La cardiopathie des patients inclus est relativement avancée puisque la pression artérielle est à 120/70 mmHg, la FEVG est en moyenne à 26%, près de la moitié des patients sont en classe III-IV de la NYHA et la largeur initiale des QRS est de 160 ms. Pour mémoire, dans la méta-analyse de Cleland et al. ⁽⁸⁾ portant sur 3872 patients, la pression artérielle est en moyenne à 118/69 mmHg, la FEVG est à 24%, 51,1% des patients sont en classe III-IV de la NYHA et la largeur initiale des QRS est de 161 ms.

Plusieurs études ont montré que la réponse à la CRT est différente selon que la durée du QRS augmente ou diminue après resynchronisation ⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁷⁻²⁹⁾. Ici, nous montrons que l'amélioration fonctionnelle du VG est visible dès les premiers instants après la CRT dans le groupe de patients QRS (-). L'expression électrique de l'asynchronisme résiduel visible sur l'ECG se traduit par l'absence d'amélioration fonctionnelle du VG : contrairement au groupe de patients QRS (-), les patients du groupe QRS (+) ne bénéficient pas d'une amélioration de la FEVG ni d'une diminution du VTSVG.

Il est intéressant de noter que le volume d'éjection systolique (VES) a été mesuré par deux méthodes : méthode du Simpson Biplan et méthode de l'ITV sous aortique. Nous avons retrouvé des valeurs de VES très proches par les deux méthodes, soulignant la bonne qualité des mesures échocardiographiques.

II. Intérêt du strain global longitudinal (SGL)

Nous avons pu remarquer que la valeur du SGL était meilleure à l'état basal dans le groupe de patients QRS (-) par rapport au groupe de patients QRS (+). Cette donnée est cohérente avec les autres paramètres fonctionnels ventriculaire gauche du groupe QRS (-), à savoir que le VTSVG, le VTDVG et le DTDVG sont plus petits, traduisant une cardiopathie probablement moins sévère. En étudiant spécifiquement les patients super-répondeurs à la CRT (la super-réponse étant définie par une FEVG $\geq 50\%$ et une diminution relative du VTSVG $\geq 15\%$), Réant et al. montrent que le paramètre le plus prédictif d'une super-réponse est la préservation du SGL $\geq 12\%$ ⁽³⁰⁾. L'hypothèse formulée est que le SGL intègre des données de réserve contractile indispensable pour espérer une amélioration après CRT.

De manière intéressante, nous n'avons pas réussi à montrer qu'il existait une variation significative du SGL entre les patients QRS (+) et les patients QRS (-) dans le post CRT immédiat. Le SGL est un paramètre de fonction globale du VG qui bénéficie d'une bonne reproductibilité mais qui dépend de nombreux paramètres : fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche, asynchronisme, conditions de charge ⁽³¹⁾⁽³²⁾. Si plusieurs études ont montré le rôle pronostic du SGL avant la CRT, peu d'études se sont intéressées en revanche à la variation du SGL après CRT ⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾. Les résultats de l'étude de Delgado et al. sont similaires aux nôtres : il n'y a pas de différence précoce de variation du SGL après CRT entre le groupe de patients répondeurs et le groupe de patients non répondeurs ⁽³⁴⁾. Dans la période du post CRT précoce, l'effet bénéfique principal de la resynchronisation cardiaque est celui de la correction de l'asynchronisme plus que celui du remodelage inverse qui n'a pas eu le temps d'être effectif.

Dans une étude originale, les auteurs montrent, tout comme Yu et al. ⁽³⁶⁾, que l'arrêt brutal de la stimulation biventriculaire plusieurs mois après la CRT ne s'accompagne pas d'une dégradation immédiate des paramètres fonctionnels et hémodynamiques du VG. Ces résultats suggèrent que l'effet électrique immédiat de la CRT permet sur le long terme la possibilité d'un remodelage inverse ventriculaire gauche. Comme nous l'avons vu, le SGL est un paramètre qui intègre de nombreuses variables. L'absence d'amélioration immédiate dans le post CRT pourrait être expliqué par le fait qu'un nombre encore insuffisant de ces variables ont pu être corrigés par la CRT. En revanche sur le long cours, la variation du SGL chez les patients répondeurs est significativement améliorée.

III. Asynchronisme ventriculaire gauche

L'utilisation de critères échocardiographiques d'asynchronisme VG a été mis à mal depuis les résultats de l'étude PROSPECT ayant montré qu'aucun des 12 critères testés n'étaient utiles à la sélection des candidats à la CRT. Néanmoins, il paraît possible et intéressant d'utiliser certains critères simples d'asynchronisme pour étudier leur évolution après CRT chez un même patient. Ici nous avons montré que certains critères d'asynchronisme varient différemment entre les deux groupes de patients. Le temps de pré-éjection aortique augmente dans la période du post CRT chez les patients QRS (+) alors qu'il diminue chez les patients QRS (-) et le temps de pré-éjection pulmonaire augmente davantage chez les patients QRS (+). Nous avons pu également observé qu'un flash septal est nouvellement apparu après CRT chez davantage de patients du groupe QRS (+) que du groupe QRS (-). Ces résultats suggèrent là encore que la réponse précoce à la CRT est différente selon que la durée du QRS s'allonge ou se raccourcisse après CRT.

Dans une série comportant 80 patients, Karaca et al. se sont intéressés aux déterminants impliqués précocement dans la persistance d'un asynchronisme VG post CRT ⁽³⁷⁾. En utilisant l'indice de Yu comme marqueur échocardiographique d'asynchronisme, l'équipe a pu montrer que le Δ QRS était le paramètre le plus fortement associé à la persistance d'un asynchronisme mécanique sur l'ETT réalisée 7 jours après la CRT. Cette étude, l'une des rare à étudier l'asynchronisme VG dans le post CRT immédiat, montre donc des résultats allant dans le même sens que les nôtres à savoir que la CRT permet d'améliorer précocement certains paramètres d'asynchronisme VG chez les patients dont le QRS s'affine après CRT.

Il est vrai que peu de marqueurs d'asynchronisme VG dans notre étude se sont significativement améliorés dans le groupe QRS (-) précocement après CRT. D'une

part, nous avons volontairement limité le nombre de paramètres d'asynchronisme à étudier, au vu de leurs limites telle que la reproductibilité. D'autre part il est probable que l'amélioration de ces paramètres nécessite plus de temps de resynchronisation efficace.

IV. Déterminants du Δ QRS

a) Durée du QRS initiale

Dans notre étude, la moyenne de durée des QRS dans la population globale est de 160 ms. Nous avons pu montrer que la largeur initiale des QRS est le paramètre le plus fortement associé au Δ QRS. Plus la largeur du QRS avant la CRT est importante, plus il y a de chances que les QRS s'affinent après CRT. Outre la morphologie du QRS avant resynchronisation, la durée du QRS avant CRT est actuellement le critère principal actuel de sélection des patients. D'après la méta-analyse de Cleland et al. portant sur cinq grandes études randomisées, la durée initiale du QRS avant CRT est la donnée la plus fiable pour prédire l'amplitude de l'effet de la CRT ⁽⁸⁾. L'allongement de la durée du QRS est en effet associé à une majoration de la désynchronisation myocardique et à une diminution de ses performances contractiles.

En fait, comme l'ont suggéré Sassone et al. ⁽³⁸⁾, il semble que relation entre la réponse à la CRT et la durée du QRS initiale ne soit pas linéaire mais soit en forme de U, avec une mauvaise réponse observée lorsque la durée du QRS est < 130 ms mais également lorsqu'elle est > 180 ms.

Sur une étude portant sur 191 patients super-répondeurs (issu de la cohorte MADIT CRT), Hsu et al. ont identifié la largeur initial du QRS ≥ 150 ms comme étant un des critères principal de super réponse, tout comme la nature non ischémique de

la cardiopathie, la morphologie de type BBG et une petite taille d'oreillette gauche⁽³⁹⁾.

b) Pattern septal

Tout comme le Δ QRS, le pattern septal est un élément pronostic puissant de réponse à la CRT. Avoir un pattern septal de type 3 avant CRT est secondairement associé à une augmentation significative du taux de mortalité et du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au pattern de type 1 ou 2⁽²²⁾.

Dans notre étude, même si la population de patients QRS (+) comportait significativement plus de pattern septal de type 3 que les patients du groupe QRS (-), nous n'avons pas pu montrer d'association sur notre analyse statistique multivariée entre le Δ QRS et le pattern septal échocardiographique. La raison la plus probable est que la durée initiale des QRS est un facteur tellement associé au Δ QRS qu'il empêche probablement la présence d'une autre association significative. Comme attendu, après exclusion statistique de cette mesure, le pattern septal apparaît alors comme une valeur fortement impliquée dans le Δ QRS.

Ainsi, en combinant le Δ QRS et le pattern septal, nous pouvons prédire avec une bonne efficacité pour chaque patient la réponse à la CRT.

V. Limites

Même si les caractéristiques de nos patients sont similaires à ceux d'autres études portant sur la CRT, il s'agit d'une étude monocentrique. Par ailleurs, les mesures d'asynchronisme VG et du strain ventriculaire gauche ont été effectuées par un seul opérateur ; nous n'avons donc pas pu tester la variabilité inter observateur pour vérifier leur reproductibilité. Une autre limite pourrait être le nombre important de variables étudiées et donc le risque de conclure à tort à une différence sur l'une

de ces variables. Néanmoins l'ensemble des résultats est cohérent avec les résultats observés à plus long terme, et les résultats observés dans la littérature.

Nous avons par ailleurs recueilli des données de position de sonde ventriculaire gauche, mais il s'agit d'un recueil rétrospectif portant sur les données ECG et radiographique qui ne permettent de donner qu'une estimation de la position de la sonde VG.

Notre étude a également plusieurs forces : le recueil prospectif des données cliniques et des acquisitions échocardiographiques, le nombre relativement important de patients inclus.

VI. Intérêt de l'étude et perspectives

Cette étude a plusieurs intérêts : tout d'abord, elle permet de montrer que la réponse ventriculaire gauche précoce après CRT est différente dès la phase initiale entre les patients du groupe QRS (+) et les patients du groupe QRS (-) sur différents paramètres ventriculaire gauche (fonctionnel, morphologique, asynchronisme mécanique). A moyen terme, elle confirme que les patients du groupe QRS (+) ont un moins bon remodelage inverse ventriculaire gauche sur les paramètres de FEVG, VTSVG et SGL. Enfin elle permet de souligner une catégorie de patients à haut risque de non réponse à la CRT : les patients du groupe QRS (+) ayant un pattern septal de type 3. Il serait alors utile d'améliorer notre prise en charge de ces patients chez qui la CRT semble être plus délétère qu'utile, comme arrêter la CRT, proposer une réimplantation précoce de la sonde VG ou envisager une stimulation multisite.

CONCLUSION

Nous avons montré que la réponse ventriculaire gauche était différente dès la phase du post CRT immédiat entre le groupe de patients QRS (+) et le groupe de patients QRS (-). Chez les patients dont le QRS s'élargit en post CRT, les paramètres morphologiques et fonctionnels ventriculaire gauche ne s'améliorent pas et la correction de l'asynchronisme mécanique est moins bonne que chez les patients dont le QRS s'est affiné après CRT. Les données échocardiographiques de la réponse immédiate se confirment ensuite plus largement sur l'ETT tardive en montrant un remodelage inverse du VG beaucoup moins efficient dans le groupe des patients QRS (+) par rapport au groupe des patients QRS (-) sur de nombreux paramètres. Tout comme le pattern septal échocardiographique, le Δ QRS est un paramètre important associé à la réponse ventriculaire gauche à la CRT.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46.
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006 Jul 20;355(3):251–9.
3. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002 Mar 21;346(12):877–83.
4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005 Jan 20;352(3):225–37.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004 May 20;350(21):2140-50.
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009 Oct 1;361(14):1329–38.
7. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med* 2010 Dec 15;363(25):2385-95.
8. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(46):3547–56.
9. Ponikowski P, A. Voors A, D. Anker S, Bueno H, Cleland JG, Coats JS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*; 2016;37:2129–2200.
10. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608–17.
11. William T. Abraham, M.D., Westby G. Fisher, M.D., Andrew L. Smith, M.D. et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999;346(24):493–501.
12. Yu C-M, Fung W-H, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau C-P. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003 Mar;91(6):684–8.

13. Stellbrink C, Breithardt O-A, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. The Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF). *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1957–65.
14. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 2012 Feb 1;23(2):163–8.
15. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax, JJ, Borer JS et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395–405.
16. Strauss DG, Selvester RH and Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107:927–34.
17. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use?: A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):1–9.
18. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006 Feb 21;113(7):960–8.
19. Tanaka H, Nesser H-J, Buck T, Oyenuga O, Jánosi RA, Winter S, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J*. 2010 Jul 1;31(14):1690–700.
20. Oyenuga O, Hara H, Tanaka H, Kim H-N, Adelstein EC, Saba S, et al. Usefulness of echocardiographic dyssynchrony in patients with borderline QRS duration to assist with selection for cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Feb;3(2):132–40.
21. Pouleur A-C, Knappe D, Shah AM, Uno H, Bourgoun M, Foster E, et al. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J*. 2011 Jul 14;32(14):1720–9.
22. Maréchaux S, Guiot A, Castel AL, Guyomar Y, Semichon M, Delelis F, et al. Relationship between Two-Dimensional Speckle-Tracking Septal Strain and Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Left Bundle Branch Block: A Prospective Pilot Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):501–11.
23. Coppola G, Bonaccorso P, Corrado E, Ciaramitaro G, Ajello L, Nugara C, et al. The QRS narrowing index for easy and early identification of responder to cardiac resynchronization therapy. *Int Journ of Cardiol*. 2014;170(3): 440-441.
24. Karaca O, Cakal B, Omaygenc MO, Gunes HM, Cakal SD, Kizilirmak F, et al. Native Electrocardiographic QRS Duration after Cardiac Resynchronization Therapy: The Impact on Clinical Outcomes and Prognosis. *J Card Fail*. 2016 Apr; S1071-9164(16)30015-X.

25. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, de Place C, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(11):1094–100.
26. Hsing JM, Selzman KA, Leclercq C, Pires LA, McLaughlin MG, McRae SE, et al. Paced Left Ventricular QRS Width and ECG Parameters Predict Outcomes After Cardiac Resynchronization Therapy: PROSPECT-ECG Substudy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2011 Dec 1;4(6):851–7.
27. Menet A, Bardet-Bouchery H, Guyomar Y, Graux P, Delelis F, Castel A-L, et al. Prognostic importance of postoperative QRS widening in heart failure patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2016; 0:-1-8
28. Coppola G, Ciaramitaro G, Stabile G, Donofrio A, Palmisano P, Carità P, et al. Magnitude of QRS duration reduction after biventricular pacing identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2016;221:450–5.
29. Rickard J, Jackson G, Spragg DD, Cronin EM, Baranowski B, Tang WHW, et al. QRS prolongation induced by cardiac resynchronization therapy correlates with deterioration in left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2012;9(10):1674–8.
30. Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot A, Bordachar P, Deplagne A, et al. Identification and Characterization of Super-Responders After Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1327–35.
31. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007;24(7):723–31.
32. Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S, Kim M-K, Hong K-S, Oh D-J. Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):618–24.
33. Q Zhang, J W-H Fung, G W K Yip, J Y-S Chan, A P-W Lee, Y-Y Lam, L-W Wu, E B Wu C-MY. Improvement of left ventricular myocardial short- axis, but not long-axis function or torsion after cardiac resynchronisation therapy: an assessment by two-dimensional speckle tracking. *Heart*. 2008;(94):1464–71.
34. Delgado V, Ypenburg C, Zhang Q, Mollema SA, Fung JW-H, Schalij MJ, et al. Changes in Global Left Ventricular Function by Multidirectional Strain Assessment in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):688–94.
35. Becker M, Franke A, Breithardt OA, Ocklenburg C, Kaminski T, Kramann R, et al. Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronisation therapy: a two-dimensional strain echocardiography study. *Heart*. 2007 Oct;93(10):1197–203.
36. Yu C-M, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang M-O, Fung W-H, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002 Jan;105(4):438–45.
37. Karaca O, Omaygenc O, Cakal B, Cakal SD, Barutcu I, Boztosun B, et al. QRS

prolongation after cardiac resynchronization therapy is a predictor of persistent mechanical dyssynchrony. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;(46):105–13.

38. Sassone B, Gambetti S, Bertini M, Beltrami M, Mascioli G, Bressan S, et al. Relation of QRS duration to response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2015 Jan 15;115(2):214–9.
39. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome: The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2366–73.

AUTEUR : Nom : APPERT

Prénom : Ludovic

Date de Soutenance : 28 septembre 2016

Titre de la Thèse : Élargissement des QRS après CRT : conséquences fonctionnelles immédiates et impact sur la réponse ventriculaire gauche

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Cardiologie et Maladies Vasculaires

DES + spécialité : DES de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Mots-clés : resynchronisation cardiaque, élargissement des QRS, échocardiographie, réponse précoce, pattern septal

Résumé :

OBJECTIF : L'objectif de notre étude est de caractériser la relation entre l'élargissement des QRS après CRT (cardiac resynchronization therapy) et 1) les modifications échocardiographiques à court terme induites par la CRT, 2) le remodelage inverse ventriculaire gauche 9 mois après CRT, au-delà des facteurs prédictifs de réponse à la CRT obtenus avant l'implantation.

MÉTHODES : Il s'agit d'une étude monocentrique prospective portant sur 233 patients (âge moyen 74 ans, 44% de femmes) implantés d'un CRT entre 2010 et 2015. Les paramètres cliniques, échocardiographiques et ECG avant l'implantation, juste après et dans le suivi à 9 mois étaient comparés entre les patients dont le QRS s'élargit après CRT (QRS (+)) et les patients dont le QRS s'affine après CRT (QRS (-)).

RÉSULTATS : Nous avons observé un élargissement des QRS chez 48 patients, soit 21% de la population. Contrairement aux patients QRS (-), la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ne s'est pas améliorée chez les patients QRS (+) dans le post CRT immédiat (FEVG = 27 % [23.0;30.2], Δ FEVG = 0,6% dans le groupe QRS (+) vs FEVG = 31.0 [25.8;35.2], Δ FEVG = 4,9%, $p < 0,001$) et le volume télésystolique VG n'a pas diminué (Δ VTSVG 0,6 mL vs 12,1 mL, $p = 0,001$). La désynchronisation mécanique mesurée en échocardiographie était moins bien corrigée dans le groupe QRS (+). A 9 mois, les valeurs de FEVG, de VTSVG et de SGL sont très différentes entre les patients du groupe QRS (+) et les patients du groupe QRS (-). Tout comme le pattern septal échocardiographique et le volume de l'oreillette gauche, l'élargissement des QRS après CRT apparaît comme un facteur indépendant de mauvais pronostic sur la réponse VG. L'association d'un pattern septal 3 et d'un élargissement des QRS post implantation identifie un sous-groupe de patients à très faible probabilité de réponse à la CRT (23% de répondeurs)

CONCLUSION : Dès la phase initiale du post CRT, l'élargissement des QRS s'accompagne de conséquences délétères sur le VG en terme de fonction, de morphologie et de désynchronisation mécanique. Les patients du groupe QRS (+) ayant un pattern septal de type 3 sont les patients ayant la plus mauvaise réponse après CRT.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

**Asseseurs : Monsieur le Professeur André VINCENTELLI
Monsieur le Docteur Gilles LEMESLE
Monsieur le Professeur Pierre GRAUX**