



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Phénotype des patients insuffisants cardiaques recevant une thérapie
de resynchronisation cardiaque : importance de l'échocardiographie
pré-implantatoire et impact sur la survie**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2018 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Clémence RIOLET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur André VINCENTELLI

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Didier KLUG

Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN

Monsieur le Professeur Pierre GRAUX

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Aymeric MENET

Avertissement

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

Table des matières

TABLE DES MATIERES	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
RESUME	8
INTRODUCTION	9
I. Contexte	9
II. Thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC)	11
A. Principe	11
B. Asynchronisme cardiaque	11
C. Bénéfices attendus	14
D. Paramètres connus permettant une prédiction de la réponse à la TRC	14
a. Critères techniques	14
b. Cliniques	15
c. Électrocardiogramme	15
d. Échocardiographie transthoracique.....	16
e. Contractilité cardiaque et viabilité myocardique.....	17
E. Paramètres à évaluer après TRC	17
III. Objectifs du travail	18
MATERIELS ET METHODES	19
I. Population de l'étude	19
II. Implantation de la TRC	20
III. Électrocardiogramme	20
IV. Échocardiographie	21
A. Paramètres échocardiographiques usuels	21
B. Paramètres d'asynchronisme	22
a. Asynchronisme auriculo-ventriculaire.....	22
b. Asynchronisme interventriculaire.....	23
c. Asynchronisme intra-ventriculaire.....	23

V. Radiographie de thorax post-implantation.....	27
VI. Critère de jugement et suivi	27
VII. Analyse statistique.....	28
RESULTATS	31
I. Caractéristiques de la population	31
II. Groupes obtenus après partition.....	33
III. Réponse à la TRC selon les groupes	36
IV. Survenue d'évènements au cours du suivi selon les groupes	37
V. Synthèse	41
VI. Calcul de la probabilité d'appartenance à un groupe	42
DISCUSSION	43
I. Partition des groupes et influence sur les évènements et la réponse à la TRC au cours du suivi.....	45
II. A propos de la désynchronisation électromécanique	46
III. Calcul de la probabilité d'appartenance à un groupe	48
IV. Limites	48
CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51

Liste des abréviations

- AHA : American Heart Association
- ARAll : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
- ASE : American Society of Echocardiography
- BBG : bloc de branche gauche
- BNP : brain natriuretic peptide
- DAI : défibrillateur automatique implantable
- ECG : électrocardiogramme
- ESC : European Society of Cardiology
- ETT : échocardiographie trans-thoracique
- FC : fréquence cardiaque
- FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
- GHICL : Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille
- HR : Hazard Ratio
- HTA : hypertension artérielle
- IC : insuffisance cardiaque
- IC95% : intervalle de confiance à 95%
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IM : insuffisance mitrale
- IMC : indice de masse corporelle
- IQR : intervalle interquartile
- IRC : insuffisance rénale chronique
- NYHA : New York Heart Association
- OD : oreillette droite

- OG : oreillette gauche
- PAS : pression artérielle systolique
- POD : pression dans l'oreillette droite
- SLG : strain longitudinal global
- SOR : surface de l'orifice régurgitant
- TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion
- TRC : thérapie de resynchronisation cardiaque
- VD : ventricule droit
- VG : ventricule gauche
- Vmax IT : vitesse au pic systolique de l'insuffisance tricuspide
- VODi : volume de l'oreillette droite indexé à la surface corporelle
- VOGi : volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle
- VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche
- VTSVG : volume télésystolique du ventricule gauche

Résumé

OBJECTIF. L'objectif de notre étude était de déterminer parmi les patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) implantés d'une thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC), des groupes homogènes de malades en intégrant de façon non supervisée des données multiparamétriques ; puis de déterminer la réponse et le pronostic au long cours de ces groupes.

MATERIELS ET METHODES. Il s'agit d'une étude monocentrique prospective sur 328 patients implantés d'une TRC entre 2010 et 2016. Les groupes homogènes ont été constitués en aveugle du suivi par classifications ascendantes hiérarchiques après une réduction de la dimension des données. La survie globale et cardio-vasculaire, les hospitalisations pour IC et la réponse à la TRC ont ensuite été comparées entre les groupes.

RESULTATS. La médiane de survie était de 1537 jours. Après TRC, 104 patients sont décédés au cours du suivi. 4 groupes homogènes de malades ont été mis en évidence : le groupe 1 était constitué de patients avec des cardiopathies non ischémiques peu évoluées avec un bloc de branche gauche (BBG) typique large et une forte désynchronisation électromécanique en échocardiographie (ETT). Le groupe 2 était constitué de cardiopathies non ischémiques plus évoluées mais gardant une bonne fonction du ventricule droit (VD), avec un BBG typique large et une forte désynchronisation électromécanique en ETT. Le groupe 3 avait une proportion plus importante de cardiopathies ischémiques avec plus de blocs de branche indifférenciés, un QRS moins large, plus de fibrillation atriale, une créatinine plus élevée, des cardiopathies plus évoluées avec moins de désynchronisation électromécanique en ETT. Le groupe 4 comportait des patients plus âgés, en fibrillation atriale, avec une créatinine plus élevée, avec une cardiopathie très évoluée mais une forte désynchronisation électromécanique en ETT. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 sur la survie globale [HR= 0,89 IC 95% (0,47-1,7)] et sur les hospitalisations pour IC [HR= 1,6 IC 95% (0,63-3,9)]. En comparaison des patients du groupe 1, les patients des groupes 3 et 4 étaient plus à risque de décès, respectivement [HR= 3,23 IC 95% (1,9-5,5)] et [HR= 2,49 IC 95% (1,38-4,5)], et d'hospitalisation pour IC, respectivement [HR= 6,1 IC 95% (2,77-13,3)] et [HR= 3,3 IC 95% (1,37-8)]. La réponse à la TRC était respectivement pour les 4 groupes 91%, 78%, 39% et 59%, avec un taux de super-répondeurs de 65% dans le premier groupe.

CONCLUSION. Nous avons pu mettre en évidence de façon non supervisée quatre groupes homogènes de malades avec des différences significatives sur la réponse à la TRC et le pronostic au long cours. Les variables discriminantes de ces groupes ne sont pas uniquement des variables de désynchronisation électriques mais également des variables liées à la clinique, à la sévérité de la cardiopathie sous-jacente et à la désynchronisation électromécanique mesurée en échocardiographie.

Introduction

I. Contexte

La Société Européenne de Cardiologie (ESC), dans ses dernières recommandations datant de 2016, définit l'insuffisance cardiaque (IC) comme « un syndrome clinique associant des symptômes typiques (dyspnée, orthopnée, asthénie) et des signes cliniques (turgescence jugulaire, râles crépitants, œdème des membres inférieurs), causés par une atteinte structurelle et/ou fonctionnelle cardiaque provoquant une réduction du débit cardiaque et/ou une élévation des pressions intracardiaques au repos ou à l'effort ». Il est désormais distingué trois groupes de patients selon la valeur de la FEVG : les patients avec une IC à FEVG altérée (< 40%), ceux avec une IC à FEVG modérément altérée (entre 40 et 50%) et ceux avec une IC à FEVG préservée ($\geq 50\%$) (1).

L'IC reste un problème de santé publique puisque sa prévalence est d'environ 2% de la population adulte dans les pays développés et augmente avec l'âge (10% en cas d'âge supérieur à 70 ans) (2). L'IC à FEVG altérée (< 40%) représente environ la moitié de la population globale d'insuffisance cardiaque (3). Depuis 30 ans, les progrès dans les thérapeutiques ont permis d'améliorer considérablement le pronostic de ces patients. Cependant, les résultats restent insatisfaisants. En effet, les données européennes les plus récentes montrent que les taux de mortalité (toutes causes confondues) sur 12 mois pour les patients présentant une IC hospitalisés et stables/ambulatoires étaient

respectivement de 17% et 7% ; et les taux d'hospitalisations à 12 mois étaient respectivement de 44% et 32% (4).

La première ligne du traitement de l'insuffisance cardiaque est un traitement médicamenteux associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et un bêtabloquant à dose optimale. En cas de FEVG \leq 35% chez un patient restant symptomatique, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes doit être adjoint (1) ; ces molécules ayant montré un bénéfice sur la mortalité globale.

Plus récemment, le traitement par l'association valsartan/inhibiteur de la néprilysine trouve sa place dans l'algorithme du traitement médicamenteux chez des patients restant symptomatiques avec une FEVG \leq 35% malgré une thérapie optimale par IEC, bêtabloquants et antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (PARADIGM-HF (5))

La question du traitement électrique de l'IC doit ensuite se poser en cas de FEVG restant \leq à 35% malgré une thérapeutique médicamenteuse optimale.

En effet, le pronostic des malades a tout d'abord été amélioré par l'implantation des DAI (simple ou double chambre, à visée de défibrillation et éventuellement de stimulation) en prévention secondaire ou en prévention primaire de troubles du rythme ventriculaire si la FEVG reste inférieure à 35% malgré un traitement médicamenteux optimal (6).

Puis, la thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC) marque un nouveau tournant évolutif dans le traitement de l'IC au début des années 2000, avec en plus de traiter d'éventuels troubles du rythme ventriculaire, un traitement « hémodynamique » de l'IC. L'étude CARE-HF montre en effet que la TRC diminue de façon significative la mortalité et les réhospitalisations (7). Les données les plus récentes, en particulier l'étude DANISH, font penser que le bénéfice du défibrillateur par rapport aux pacemakers dans la TRC semble être surtout présent pour les cardiopathies ischémiques et les patients jeunes (8).

Selon l'ESC, actuellement, les patients éligibles à une TRC sont les patients présentant (1):

- une dyspnée stade II NYHA ou plus,
- une FEVG $\leq 35\%$ malgré un traitement médicamenteux optimal,
- une largeur de QRS ≥ 130 ms avec une morphologie de bloc de branche gauche (BBG) ou ≥ 150 ms quelle que soit la morphologie de QRS,
- une espérance de vie supérieure à un an.

Les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque avec un pourcentage de stimulation ventriculaire droit élevé, une FEVG $< 35\%$ et une dyspnée stade III ou IV NYHA sont également éligibles à une TRC (9).

L'on estime qu'entre 5 et 10% des patients présentant une IC sont éligibles à cette thérapie (9).

II. Thérapie de resynchronisation cardiaque

A. Principe

La TRC consiste en l'implantation, généralement par voie endocavitaire, de deux sondes ventriculaires (une sonde dans le ventricule droit et une sonde en regard de la paroi latérale du ventricule gauche via le sinus coronaire) qui permettent une stimulation simultanée des deux ventricules corrigeant ainsi les asynchronismes interventriculaire mais aussi intra ventriculaire. En cas de rythme sinusal, une 3^{ème} sonde dans l'oreillette droite est implantée pour assurer une synchronisation atrio-ventriculaire.

B. Asynchronisme cardiaque

La TRC est un traitement qui vise à corriger l'asynchronisme électromécanique du VG. Celui-ci est lié à un défaut de propagation de l'influx électrique intracardiaque entraînant

un retard à la contraction mécanique d'une paroi. La désynchronisation électrique est appréciée par la durée du QRS sur l'ECG.

Une méta-analyse de quatre essais randomisés par Sipahi conduite sur 5356 patients retrouvait la morphologie de BBG comme facteur majeur de réponse à la TRC (sur la mortalité et les hospitalisations pour IC), alors que pour les morphologies autres de bloc de branche, il n'y avait pas de bénéfice observé à la TRC (10) . Une méta-analyse de Cleland ne retrouvait que la largeur du QRS comme facteur prédictif de bonne réponse à la TRC en analyse multivariée. Cependant, 80% des patients présentaient un BBG, expliquant certainement que la morphologie du BBG ne ressorte pas de manière significative dans cette analyse (11).

La physiologie nous amène en effet à penser que dans les QRS larges, la morphologie de BBG est le meilleur prédicteur d'une réponse à une TRC. En effet, selon Strauss, la conséquence du BBG est que l'activation électrique commence au niveau du ventricule droit et du septum basal via la branche droite, puis la conduction se fait par voie cellulaire lente ; l'activation doit traverser le septum pendant 40 à 50 ms avant d'atteindre l'endocarde du VG ; puis il faut 100 ms pour pénétrer le réseau de Purkinje du ventricule gauche, se propager à l'endocarde de la paroi postéro-latérale et l'activer, soit 140 à 150 ms au total (12). Le premier pic visible sur l'ECG de surface d'un BBG reflète l'activation de l'endocarde du septum VG, le deuxième pic l'activation de la paroi postéro-latérale. Les conséquences mécaniques sont une contraction précoce et énergique du septum (« flash septal ») en période de contraction iso volumétrique, la pression dans le ventricule gauche étant faible ; et une contraction post-systolique de la paroi postéro-latérale après son étirement en systole (13).

L'association des deux entraîne une rotation horaire de l'apex en échocardiographie sur la coupe apicale 4 cavités (rocking apical). La perte de coordination des piliers mitraux peut provoquer ou aggraver une insuffisance mitrale préexistante (14).

La TRC qui a donc pour but de corriger l'asynchronisme électrique pour améliorer la fonction mécanique permet d'effectuer une resynchronisation inter ventriculaire (resynchronisation entre les deux ventricules) mais également intra ventriculaire (resynchronisation des parois septale et latérale du ventricule gauche grâce à la position latérale de la sonde VG) dont on comprend l'intérêt au regard de la physiopathologie du BBG ; ainsi que atrio-ventriculaire en cas de sonde atriale.

Par analogie, dans la stimulation ventriculaire droite permanente avec altération de la FEVG, le fait d'avoir une contraction septale ou apicale précoce (due à la position de la sonde ventriculaire droite) par rapport à la paroi postéro-latérale pourrait être en partie corrigé par la TRC (15).

Il est donc important de différencier l'élargissement des QRS dû à une anomalie électrique type bloc de branche, de l'élargissement des QRS secondaire à la cardiopathie qui ne traduit pas un asynchronisme électrique (onde Q de nécrose, hypertrophie ventriculaire gauche associée à un hémibloc antérieur gauche par exemple) (16). De même, l'asynchronisme électromécanique est à bien différencier de l'asynchronisme mécanique pur qui n'est pas imputable à un défaut d'activation électrique mais à un défaut de contractilité (nécrose myocardique) ou la rigidité d'une paroi (hypertrophie ventriculaire par exemple). Dans ces situations, on comprend a priori le peu d'intérêt à resynchroniser étant donné qu'il n'existe pas de défaut de propagation de l'influx électrique (17).

C. Bénéfices attendus

La réponse à la TRC peut s'évaluer par le remodelage du ventricule gauche avec la diminution des volumes télédiastoliques et télésystoliques et l'amélioration de la FEVG. Ce sont de bons critères de substitution du pronostic du patient au long cours, puisque les hospitalisations pour IC, la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité toute cause sont diminuées quand ces paramètres sont améliorés (18). Par ailleurs, l'on attend une diminution de l'insuffisance mitrale secondaire (19). La réponse est classiquement évaluée à 6 mois de l'implantation mais le remodelage peut continuer jusqu'à 12 ou 24 mois après la resynchronisation (20).

D. Paramètres connus permettant une prédiction de la réponse à la TRC (avant implantation)

a. Critères techniques

Actuellement, la sonde ventriculaire droite est placée le plus souvent sur le septum interventriculaire plutôt qu'à l'apex sur des arguments empiriques de QRS plus fin lors d'une stimulation septale par rapport à une stimulation apicale. Cependant, aucune amélioration significative en terme de remodelage ou de pronostic n'a pu être mise en évidence (21).

La position de la sonde VG est classiquement non apicale et latérale. Une position de sonde ventriculaire gauche apicale est associée à une surmortalité par rapport à une position basale ou moyenne. L'étude de Thébault retrouve une différence à la limite de la significativité pour le critère mortalité et hospitalisation pour IC en faveur d'une position de sonde latérale versus non latérale ; la sonde VG est en effet le plus éloigné possible de la sonde VD (22).

L'utilisation d'une sonde VG quadripolaire est devenue la référence (plutôt que bipolaire) : elle diminue le risque de stimulation diaphragmatique, augmente la probabilité d'obtenir une stimulation avec un bon seuil, permet de choisir une stimulation non apicale et de choisir le dipôle de stimulation qui affine le plus le QRS (23). Elle offre également la possibilité d'une stimulation multipolaire qui a montré une amélioration de la réponse hémodynamique aigue et de la synchronisation cardiaque en comparaison avec une stimulation VG en un seul site. L'étude MORE-CRT MPP est en cours pour connaître son utilité sur les paramètres échographiques et cliniques au long cours. Les résultats définitifs doivent être publiés en 2019 mais les résultats préliminaires semblent ne pas montrer de différence significative entre les deux méthodes de stimulation chez les patients dits non répondeurs à la TRC.

b. Cliniques

Le sexe féminin et la cardiopathie dilatée non ischémique sont classiquement reconnus comme prédictifs d'une bonne réponse à la TRC (étude MADIT-CRT (24)). L'effet du sexe féminin pourrait être lié à la plus faible masse myocardique chez la femme qui fait que les vrais BBG existent avec des largeurs de QRS plus fines, ce qui expliquerait qu'elles tirent plus bénéfice d'une TRC (elles auraient un asynchronisme électrique plus important à largeur de QRS égale par rapport aux hommes)(12). Cependant, ces critères ne sont pas ressortis dans la méta-analyse de Cleland comprenant 3872 patients (11).

c. ECG

La réponse à la TRC est claire quand la largeur du QRS est supérieure à 140 ms , quelle que soit la morphologie du bloc de branche (11). Les patients ayant une morphologie de BBG typique ont une meilleure réponse à la TRC (10).

d. Échocardiographie trans-thoracique (ETT)

Le rôle de l'ETT pour prédire une bonne réponse à la TRC est débattu.

L'ensemble des paramètres classiques de désynchronisation atrio-ventriculaire, interventriculaire et intra-ventriculaire en mode TM ou en doppler tissulaire qui semblaient être de bons prédicteurs de la réponse au TRC dans les études de validation sont mis à mal dans l'étude multicentrique de validation PROSPECT.

En effet, il existe une grande variabilité inter-observateur des douze paramètres échographiques de désynchronisation testés et une faible valeur prédictive de réponse à la CRT, probablement parce que ces critères sont incapables de différencier l'asynchronisme mécanique pur de l'asynchronisme électromécanique qui est le substrat de la réponse à la TRC (25). D'ailleurs, EchoCRT qui a testé l'hypothèse que les patients avec une IC avec des critères ETT de désynchronisation en doppler tissulaire (asynchronisme mécanique) mais sans retard électrique sur l'ECG (QRS<130 ms) pouvaient bénéficier de la TRC, montre que les patients ne tirent aucun bénéfice de la TRC et qu'elle est même probablement délétère (26).

Les études en speckle tracking (strain) ont fait suite à ces études pour répondre aux limites du doppler tissulaire. De la même manière qu'en doppler tissulaire, il est possible de regarder les temps aux pics des parois opposées ou de mesurer une dispersion des temps au pic systolique. La principale limite est la qualité de l'image échocardiographique pour permettre le tracking des speckles sur l'ensemble des segments myocardiques.

Ces études mettent en évidence de nouveaux indices de désynchronisation reflétant l'asynchronisme électromécanique en ETT. Ils ont été associés au BBG typique sur l'ECG.

Ces indices sont le flash septal, le rocking apical, le pattern de contraction typique du BBG en strain longitudinal, les patterns de strain septal (les types 1 et 2 sont meilleurs répondeurs que les types 3) et l'index d'étirement systolique (19).

En revanche, les difficultés de reproductibilité rendent le strain radial difficilement utilisable en pratique courante (27).

e. Contractilité cardiaque et viabilité myocardique

Les patients répondeurs à la TRC ont une contractilité évaluée par le strain global supérieure aux non répondeurs (28). La valeur de la FEVG en analyse multivariée n'intervient pas dans la prédiction de la réponse (11).

Une réserve contractile en échographie de stress permettrait d'améliorer l'identification des patients répondeurs (29). Une fibrose de la paroi postéro-latérale en IRM est un facteur de mauvaise réponse à la TRC (30). La recherche de viabilité en scintigraphie myocardique peut également aider à identifier les patients répondeurs (31).

E. Paramètres à évaluer après implantation de la TRC

Un élargissement du QRS post TRC par rapport au QRS de base est associé à une surmortalité (32).

Le pourcentage de stimulation biventriculaire est primordial. L'objectif de stimulation biventriculaire doit être supérieur à 98% et au mieux être à 100% pour obtenir le meilleur résultat sur la baisse de mortalité (33). Celui-ci peut être diminué par la fibrillation atriale et les extrasystoles ventriculaires qui doivent être traquées et traitées. La télécardiologie aide à dépister ces troubles du rythme. La fibrillation atriale peut justifier d'une ablation par radiofréquence ou d'une ablation du nœud atrio-ventriculaire. Les délais atrio-ventriculaires et interventriculaires doivent être optimisés (34).

III. Objectifs du travail

Actuellement, le taux de non-répondeurs à la TRC représente 20 à 40% des patients implantés (35). Les critères de l'ESC uniquement basés sur l'ECG ne semblent donc pas suffisants pour la sélection des patients éligibles à une TRC.

Étant donné le coût et les risques liés à l'intervention (jusqu'à 14% de complications) (36), une identification plus précise des patients répondeurs et non-répondeurs à la TRC semble nécessaire.

Les récentes avancées notamment sur les indices de désynchronisation électromécanique en ETT pourraient permettre d'améliorer la sélection des patients éligibles à la TRC chez qui le bénéfice reste incertain (QRS intermédiaires < 150 ms ou morphologie de QRS non BBG).

Aucune étude à notre connaissance ne s'intéresse à combiner tous ces critères reconnus comme facteurs de bonne réponse à la TRC.

Notre objectif a donc été sur une cohorte de patients implantés d'une TRC sur la base des recommandations de l'ESC, de déterminer des groupes homogènes de malades en intégrant des données cliniques, biologiques, électrocardiographiques, échocardiographiques et radiologiques, et ce en aveugle du suivi et de façon non supervisée ; puis de déterminer la réponse et le pronostic au long cours des groupes de malades homogènes.

Matériels et méthodes

I. Population de l'étude

Les données cliniques, électrocardiographiques, échocardiographiques et radiologiques de 328 patients consécutifs adressés entre 2010 et 2016 à l'Hôpital Saint-Philibert (GHICL-Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille) pour implantation d'une TRC ont été recueillies de façon prospective. Les patients implantés, selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, étaient :

- les patients présentant une insuffisance cardiaque stable sous traitement médical optimal quel que soit l'étiologie avec FEVG \leq 35% et restant symptomatiques (dyspnée \geq stade II de la NYHA), avec à l'ECG une largeur de QRS \geq 120 ms en cas de morphologie de BBG et \geq 150 ms quel que soit la morphologie,
- les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque avec un pourcentage de stimulation ventriculaire droit élevé, une FEVG $<$ 35% et une dyspnée stade III ou IV NYHA (upgrading),
- avec une espérance de vie supérieure à un an.

Les patients recevaient un traitement médical associant un bêtabloquant, un IEC ou ARAII et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes à dose maximale pharmacologique ou tolérée.

Les critères d'exclusion étaient un syndrome coronarien aigu ou une revascularisation coronaire dans les 3 mois précédents, une valvulopathie mitrale ou aortique significative, une fibrillation atriale rapide non contrôlée, l'absence d'échogénicité suffisante.

Une cardiopathie ischémique était définie par un antécédent d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronaire, ou en cas de présence d'une coronaropathie significative (sténose > 50% sur une artère épicaudique). Les échantillons sanguins pour le BNP et la créatinine étaient prélevés la veille de l'implantation. Le pourcentage de resynchronisation biventriculaire était évalué à 9 mois.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du GHICL.

II. Implantation de la TRC

La resynchronisation était réalisée par l'implantation d'une sonde VG après cathétérisation d'une veine latérale, antéro-latérale ou postéro-latérale du sinus coronaire. La sonde VD était positionnée si possible sur le septum ventriculaire droit le plus proche possible des voies de conduction (à défaut à l'apex ou sur l'infundibulum). Les sondes étaient reliées au boîtier du pacemaker ou du défibrillateur (Boston Scientific, Natick, MA ; Biotronik, Berlin, Allemagne ; Medtronic, Minneapolis, MN ; Saint Jude, Saint Paul, MN ; Microport, Chine). Le délai auriculo-ventriculaire était réglé court par défaut puis ajusté uniquement si nécessaire en fonction du flux mitral en ETT. En cas de fibrillation atriale rapide malgré un traitement médical optimal, une ablation par radiofréquence du nœud atrio-ventriculaire était réalisée pour assurer un pourcentage de resynchronisation biventriculaire maximal (le stimulateur étant alors réglé en VVIR 70 battements/minute).

III. Électrocardiogramme

Un ECG 12 dériviatiions était réalisé la veille et le lendemain de l'implantation. Les mesures ont été faites sur papier millimétré en aveugle de la situation clinique et de l'échocardiographie.

La durée du QRS avant et après resynchronisation était mesurée sur la dérivation avec le QRS le plus large. La durée du QRS électro-entraîné était mesurée du début du spike jusqu'à la fin du QRS.

Les morphologies de bloc de branche (gauche, droit, indifférencié) ont été définies selon les recommandations de l'American Heart Association (AHA) (37). Il était précisé la stimulation ventriculaire droite le cas échéant.

La resynchronisation ventriculaire était considérée effective si l'axe du QRS était négatif sur la dérivation D1 et/ou positif sur la dérivation V1 (38).

La variable « affinement du QRS + » était définie comme une différence entre le QRS resynchronisé et le QRS de base ≤ 0 .

IV. Échocardiographie

Une ETT a été réalisée le jour précédant l'implantation de la TRC et entre 6 et 9 mois après, au moyen d'un appareil VIVID 9 (GE Healthcare, Velizy, France). Des acquisitions complètes de boucles et mesures Doppler ont été enregistrées. Les analyses ont ensuite été faites en aveugle de la situation clinique et de l'ECG sur la station de travail EchoPAC (PC release BT12 ; GE VingmedUltrasound AS).

A. Paramètres échographiques usuels

Les mesures des volumes ventriculaires, de la FEVG, du strain longitudinal global (SLG), du diamètre du VD et de sa fonction systolique, de la pression estimée dans l'oreillette droite à partir du diamètre de la veine cave inférieure et de sa compliance ont été réalisées selon les recommandations de l'American Society Of Echocardiography (ASE) (39). Le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle a été calculé à partir

du diamètre mesuré en parasternal grand axe, de la hauteur et de la largeur en apical 4 cavités selon la formule elliptique $\pi/6 \times (\text{diamètre de l'OG} \times \text{hauteur de l'OG} \times \text{largeur de l'OG})$ (40). Les vitesses des ondes E et A mitrales ont été mesurées en Doppler pulsé en incidence 4 cavités avec le curseur positionné à l'extrémité des feuillets mitraux.

L'onde E' moyennée a été obtenue en doppler tissulaire avec le curseur situé sur le bord latéral puis septal de l'anneau mitral avec un moyennage des mesures.

L'insuffisance mitrale (IM) a été quantifiée par la méthode de la PISA avec l'obtention d'une surface de l'orifice régurgitant (SOR) permettant de définir 3 grades : absence ou minime si la SOR était $\leq 10 \text{ mm}^2$, modérée si la SOR était entre 10 et 20 mm^2 , sévère si la SOR était $\geq 20 \text{ mm}^2$ (41). Le volume de l'oreillette droite (OD) était mesuré par la méthode de Simpson monoplan en 4 cavités puis indexé à la surface corporelle. La vitesse maximale sur le flux d'insuffisance tricuspide était mesurée en Doppler continu.

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

B. Paramètres d'asynchronisme

a. Asynchronisme auriculo-ventriculaire

Le délai RR en ms a été défini sur l'ECG pendant l'ETT. La durée de la diastole en ms correspond à la durée du flux mitral antérograde en Doppler pulsé.

Il existe un asynchronisme auriculo-ventriculaire quand le ratio (durée de la diastole/intervalle RR) est inférieur à 40%.

b. Asynchronisme interventriculaire

Les délais pré-éjectionnels aortique et pulmonaire correspondent au temps séparant le début du complexe QRS du début du flux aortique et pulmonaire en Doppler pulsé (en ms).

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

c. Asynchronisme intra-ventriculaire

Nous avons considéré les critères relevant de la désynchronisation électromécanique.

Toutes les mesures étaient réalisées en aveugle par un échocardiographe expert.

Le strain radial réalisé en parasternal petit axe au niveau des piliers mitraux recherchait le pattern de contraction appelé « BBG radial », correspondant à un pic de déformation précoce sur au moins un des segments septal ou antéro-septal associé à un pic tardif post-systolique sur un segment opposé postérieur ou inférieur (42).

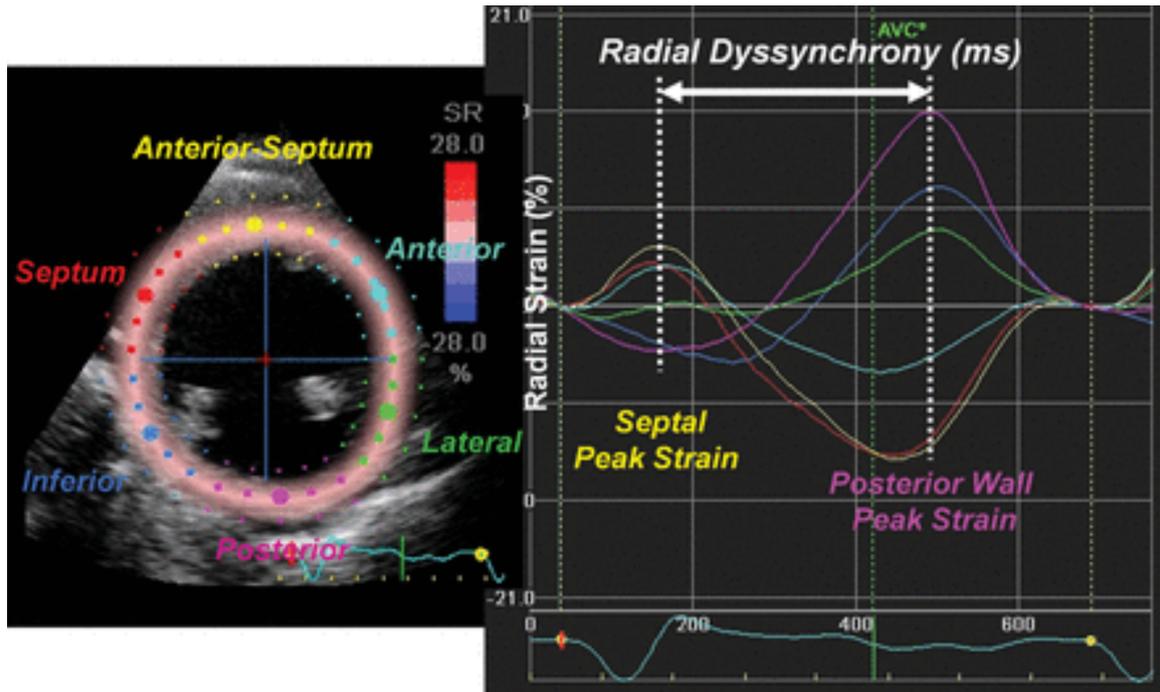


Figure 1. Pattern de désynchronisation en strain radial (« BBG radial ») (d'après Hara et al. (43)). Pic de déformation précoce de la paroi septale (courbe jaune) et pic de contraction post systolique de la paroi postérieure (courbe violette). AVC : fermeture de la valve aortique, BBG : Bloc de branche gauche.

Le strain longitudinal réalisé en coupe apicale 4 cavités recherche le pattern de contraction appelé « BBG longitudinal » correspondant à 3 critères (43):

- raccourcissement précoce d'au moins un segment basal ou médio-ventriculaire de la paroi septale avec étirement d'au moins un segment basal ou médio-ventriculaire de la paroi latérale ;
- pic de contraction septale précoce survenant dans les premiers 70% de la phase d'éjection systolique ;
- pic de contraction post-systolique (après fermeture de la valve aortique) de la paroi latérale.

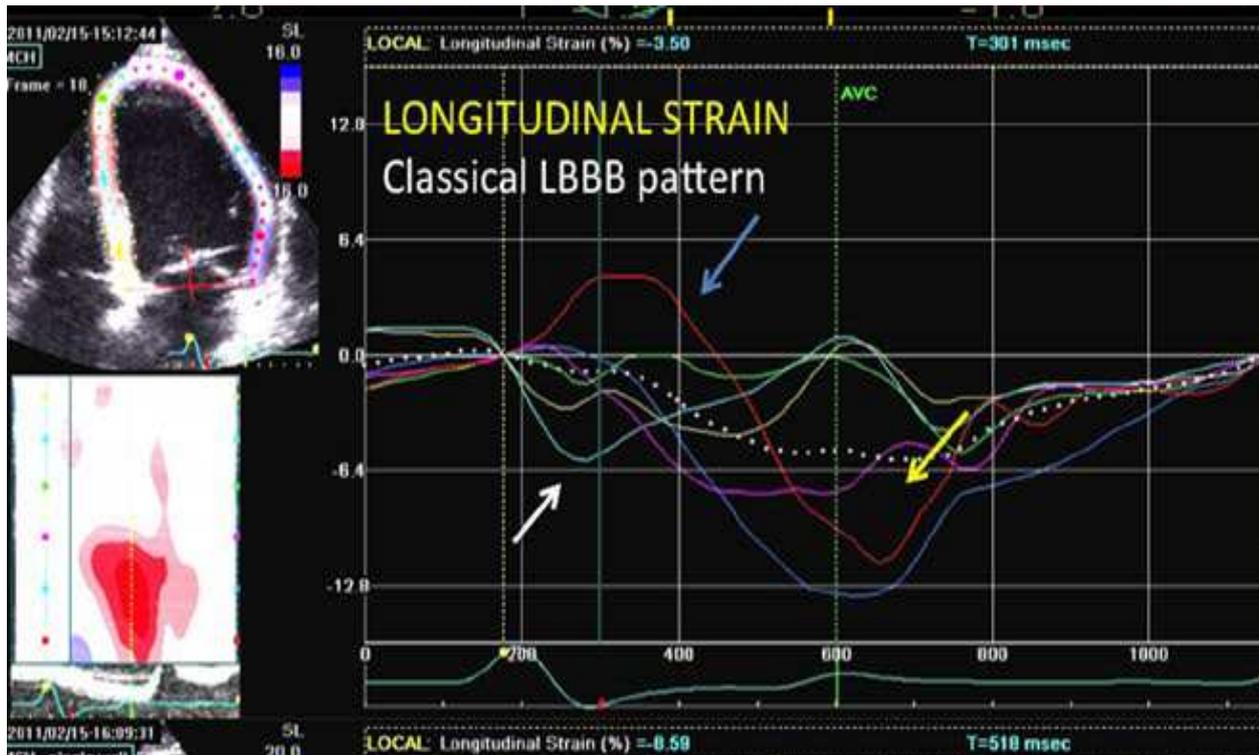


Figure 2. Pattern de désynchronisation en strain longitudinal (« BBG longitudinal ») (d'après Risum et al. (43)). Raccourcissement précoce du segment médio-ventriculaire de la paroi septale (courbe bleu ciel) avec étirement du segment basal de la paroi latérale (flèche bleue sur la courbe rouge), pic de contraction septale précoce (flèche blanche) et pic de contraction post-systolique de la paroi latérale (flèche jaune). AVC : fermeture de la valve aortique, BBG=LBBB : Bloc de branche gauche.

Le strain longitudinal septal réalisé en apical 4 cavités sur le septum interventriculaire identifiait 3 patterns de contraction septaux (44) :

- pattern de type 1 « LBB1 » : double pic de raccourcissement systolique,
- pattern de type 2 « LBB2 » : pic de raccourcissement systolique précoce suivi d'un étirement prolongé pendant toute la systole,
- pattern de type 3 « LBB3 » : raccourcissement pseudo-normal suivi d'un étirement post systolique.

Deux groupes ont été constitués: LBB1 et LBB2 (meilleur pronostic) versus LBB3 (risque accru de mortalité et d'hospitalisation pour IC) (45).

Le flash septal était défini visuellement en 4 cavités, au besoin image par image, comme un mouvement énergétique et rapide d'un des segments (basal, moyen ou apical) du septum interventriculaire survenant précocement avant l'ouverture de la valve aortique. Le « rocking apical » était défini visuellement en 4 cavités comme une rotation horaire de l'apex.

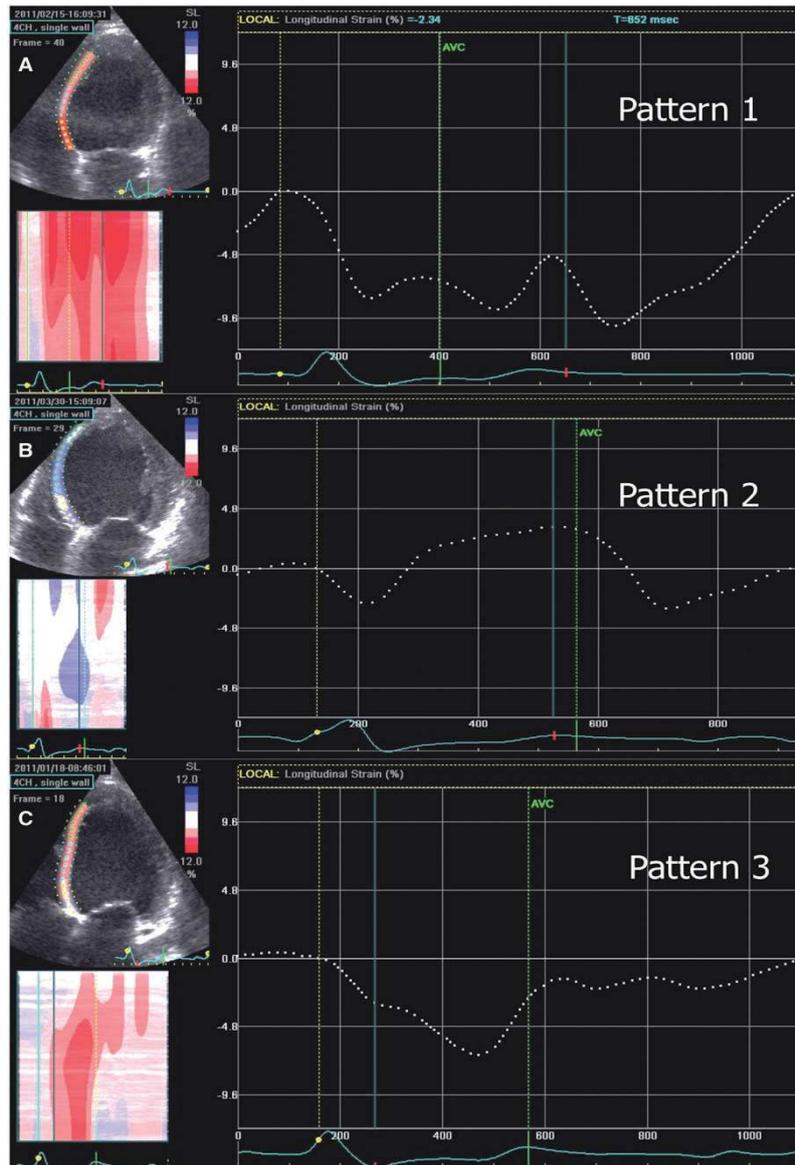


Figure 3. Trois types de patterns septaux en strain longitudinal (d'après Menet et al. (46)). Double pic de raccourcissement systolique (A, pattern LBB1). Pic de raccourcissement systolique précoce suivi d'un étirement prolongé pendant toute la systole (B, pattern LBB2). Raccourcissement pseudo-normal suivi d'un étirement post systolique (C, pattern LBB3).

AVC : fermeture de la valve aortique.

V. Radiographie de thorax post-implantation

La position de la sonde VG était déterminée sur le profil de la radiographie de thorax. Elle était classée en position apicale versus non apicale sur un axe, et en position latérale (latérale ou postérieur) versus non latérale (antérieure ou antéro- latérale) (22).

La position de la sonde VD était déterminée sur la face de la radiographie de thorax (infundibulum VD, septum haut, septum moyen, paroi libre, apex) (22).

VI. Critère de jugement et suivi

Le suivi comportait systématiquement une consultation et une ETT à 9 mois. Puis les données de suivi étaient recueillies soit par consultation, soit par appel téléphonique (IC, décès et cause du décès) en respectant des dates de points.

Le critère de jugement était la mortalité toute cause. Les autres critères étudiés étaient la mortalité cardio-vasculaire, les hospitalisations pour IC et la survenue d'un remodelage cardiaque inverse VG.

La mortalité était considérée comme cardio-vasculaire si elle était reliée à une IC, un infarctus du myocarde, une arythmie ou une mort subite.

Le remodelage cardiaque était défini par la diminution de 15% ou plus du volume télésystolique VG à 9 mois. La réponse en FEVG était définie comme une amélioration de 10% ou plus de la FEVG (46). La super-réponse était définie par une FEVG à 9 mois $\geq 45\%$.

VII. Analyse statistique

Une analyse descriptive des données a d'abord été réalisée : les variables quantitatives étaient exprimées en moyennes \pm déviation standard ou en médianes avec leurs intervalles interquartiles selon leur normalité ; les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs et fréquences.

L'objectif de cette thèse est de définir des groupes de malades homogènes de façon non supervisée (pas de sélection à priori des variables connues comme pronostiques) et en aveugle de la réponse et du pronostic. Les variables étant nombreuses, corrélées et mixtes (quantitatives et qualitatives), une 1^{ère} étape a consisté en une réduction de la dimension des données. La deuxième étape a consisté en la constitution de groupes de patients homogènes à partir de ces données synthétisées.

La réduction de la dimension des données a utilisé l'approche développée par Chavent et al.(47). Une classification ascendante hiérarchique a d'abord été réalisée permettant de déterminer un nombre de classes à partir du dendrogramme obtenu puis la méthode des k-means a été appliquée pour consolider la partition. La partition des variables a permis d'obtenir une variable synthétique pour chaque classe (première composante de l'analyse en composante principale). Ces variables synthétiques ont ensuite été utilisées pour réaliser une partition des patients et une classification des individus. Une classification ascendante hiérarchique a été utilisée permettant de nouveau de déterminer un nombre de classes à partir du dendrogramme obtenu (la distance euclidienne classique et le critère de Ward ont été employés) puis la méthode des k-means a été appliquée pour consolider la partition.

Après réduction de la dimension des variables et classification des individus, deux partitions différentes de 4 et 6 groupes ont été obtenues. L'indice de Rand entre les 2 partitions montrait une concordance à 83%. Il a été choisi d'utiliser la partition en 4 groupes plus facile d'utilisation en pratique clinique.

Pour chaque groupe, les moyennes avec écart-types et les médianes avec intervalles interquartiles pour les variables qualitatives, et la fréquence des modalités pour les variables qualitatives ont été calculés. Des tests statistiques n'ont pas été réalisés puisque ces variables ont permis la partition (des différences existent donc).

Les partitions ont été obtenues en aveugle du devenir clinique des patients. Nous avons comparé le devenir des patients sur plusieurs critères : survie globale (toutes causes confondues), délai avant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, délai avant décès de cause cardiovasculaire, délai avant décès (toutes causes) ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, réponse au traitement (en volume ou en FEVG).

Pour les données de survie, des courbes de Kaplan-Meier ont été utilisées et la différence entre les groupes a été testée par le test du Log-Rank. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer les hazard ratio entre les groupes.

La proportion de répondeurs et son intervalle de confiance à 95% (calculé par bootstrap) ont été représentés pour chaque groupe.

Nous avons calculé un score de probabilité d'appartenance à un groupe pour un nouveau patient selon la méthode de la forêt aléatoire avec sélection de variables (méthode la plus performante sur l'estimation du taux de bien classés testée par cross-validation en 5 blocs avec 100 répétitions). Les variables avec plus de 10 données manquantes ont été exclues (soit 21 sur 51). Seuls les patients avec données complètes (soit 290 sur 328) ont été inclus dans ce modèle.

Nous avons considéré un seuil de significativité de 5% pour toutes les analyses. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.4.2).

L'analyse statistique a été réalisée par la cellule biostatistiques du Département de Recherche Médicale du GHICL.

Résultats

I. Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 328 patients du 5 décembre 2010 au 30 mars 2017.

64% des patients étaient des hommes. L'âge moyen était de 72 ± 11 ans. 80% étaient appareillés d'un DAI. L'origine de la cardiopathie était ischémique chez 37% des patients. La largeur du QRS était de 163 ± 25 ms en moyenne et 72% présentaient une morphologie de BBG typique sur l'ECG. Toutes les caractéristiques de la population sont décrites dans le *Tableau 1*.

Tableau 1. Caractéristiques de la population.

Paramètres	n= 328
<i>Données démographiques et cliniques</i>	
Age	72 \pm 11
Sexe masculin	209 (64%)
IMC (kg/m ²)	26 [23 ; 30]
DAI	262 (80%)
Upgrading	77 (24%)
Cardiopathie ischémique	122 (37%)
Fibrillation atriale	107 (33%)
NYHA 3 ou 4	167 (51%)
Diabète	98 (30%)
Dyslipidémie	152 (47%)
BPCO	53 (16%)
Hypertension artérielle	167 (51%)
Pression artérielle systolique (mmHg)	120 [110 ; 135]
Fréquence cardiaque (b/min)	70 [62 ; 80]
Béta-Bloquant	290 (89%)
IEC ou ARAII	285 (88%)
Aldactone	94 (29%)

Tableau 1. Caractéristiques de la population (suite).

<i>Données ECG</i>	
Morphologie de BBG sur l'ECG	236 (72%)
Morphologie de BBD sur l'ECG	7 (2%)
Morphologie de BB indifférencié sur l'ECG	32 (10%)
Stimulation VD sur l'ECG	47 (14%)
Largeur du QRS (ms)	160 [150 ; 180]
Largeur du QRS resynchronisé (ms)	140 [120 ; 150]
<i>Données biologiques</i>	
Créatinine (mg/l)	12 [9 ; 15]
BNP (pg/ml)	433 [190 ; 941]
<i>Position de sonde VG</i>	
Dérivations V1 + et/ou D1 – (axe du QRS post-implantation)	262 (83%)
Sonde VG non apicale	248 (83%)
<i>Efficiences de la resynchronisation</i>	
% de resynchronisation à 9 mois	97± 10
<i>Echocardiographie pré-implantatoire</i>	
FEVG (%)	27 ± 6
VTDVG (ml)	231 [187 ; 284]
VTSVG (ml)	168 [136 ; 208]
Volume de l'oreillette gauche indexé (ml/m ²)	37 [28 ; 46]
E/E'	13 [10 ; 17]
SOR de l'IM (mm ²)	0 [0 ; 8]
SLG (%)	-7,5 [-9,5 ; -5,8]
Nombre de segments nécrosés	1 ± 2
Diamètre VD (mm)	31 ± 7
Volume de l'oreillette droite indexé (ml/m ²)	44 [30 ; 68]
TAPSE	20 ± 8
Vmax de l'IT (m/s)	2.8 ± 0.6
POD estimée	5 [3 ; 8]
Grade IT 3 ou 4	34 (11%)
Délai aorto-pulmonaire (ms)	46 [26 ; 64]
Durée diastole/RR (%)	40 ± 9
Flash septal	189 (84%)
Rocking apical	156 (66%)
BBG longitudinal	276 (89%)
BBG radial	102 (54%)
Pattern septal LBB 1 ou 2	196 (59%)

IMC : indice de masse corporelle ; DAI: défibrillateur automatique implantable; BPCO: bronchopneumopathie obstructive; IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion; ARAl: antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2; VD: ventricule droit; VG: ventricule gauche; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; VTDVG: volume télédiastolique du ventricule gauche; VTSVG: volume télésystolique du ventricule gauche; SOR de l'IM: surface de l'orifice régurgitant de l'insuffisance mitrale; SLG: strain longitudinal global; Vmax de l'IT: vitesse maximale sur le flux d'insuffisance tricuspide; POD: pression dans l'oreillette droite.

II. Groupes obtenus après partition

Les résultats sont détaillés dans le *Tableau 2*.

Tableau 2. Comparaison des groupes après la classification des variables.

	Groupe 1 n= 101	Groupe 2 n= 80	Groupe 3 n= 84	Groupe 4 n= 63
Age	72 ± 10 72 [64 ; 79]	66 ± 13 66 [58 ; 76]	74 ± 10 75 [66 ; 80]	78 ± 7 80 [74 ; 84]
Sexe masculin	50 (50%)	57 (71%)	66 (79%)	36 (57%)
IMC (kg/m ²)	30 ± 17 28 [25 ; 31]	26 ± 5 25 [22 ; 29]	28 ± 5 27 [24 ; 31]	29 ± 18 26 [23 ; 29]
DAI	87 (86%)	74 (93%)	71 (85%)	30 (48%)
Cardiopathie ischémique	30 (30%)	23 (29%)	51 (61%)	18 (29%)
Fibrillation atriale	19 (19%)	15 (19%)	32 (38%)	41 (66%)
NYHA 3 ou 4	46 (46%)	28 (35%)	46 (55%)	47 (75%)
Diabète	33 (33%)	18 (23%)	27 (32%)	20 (32%)
Dyslipidémie	48 (48%)	24 (30%)	44 (53%)	36 (57%)
BPCO	17 (17%)	13 (16%)	16 (19%)	7 (11%)
Hypertension artérielle	61 (60%)	22 (28%)	48 (57%)	36 (57%)
PAS (mmHg)	130 ± 20 130 [119 ; 145]	116 ± 17 120 [100 ; 130]	124 ± 23 120 [110 ; 133]	118 ± 19 119 [105 ; 130]
Fréquence cardiaque (b/min)	73 ± 13 70 [62 ; 80]	73 ± 12 71 [65 ; 78]	70 ± 14 67 [60 ; 80]	76 ± 19 70 [63 ; 82]
Béta-Bloquant	89 (88%)	71 (89%)	76 (92%)	54 (87%)
IEC ou ARAII	91 (90%)	77 (96%)	72 (88%)	45 (73%)
Aldactone	28 (28%)	26 (33%)	28 (34%)	12 (20%)
BBG sur l'ECG	86 (85%)	64 (80%)	53 (63%)	33 (52%)
BBD sur l'ECG	2 (2%)	0 (0%)	5 (6%)	0 (0%)
Bloc de branche indifférencié sur l'ECG	7 (7%)	7 (9%)	14 (17%)	4 (6%)
Stimulation VD sur l'ECG	6 (6%)	9 (11%)	7 (8%)	25 (40%)
Largeur du QRS (ms)	160 ± 17 160 [150 ; 170]	167 ± 23 160 [160 ; 180]	152 ± 26 150 [138 ; 160]	177 ± 30 170 [160 ; 200]
Largeur QRS resynchronisé (ms)	128 ± 18 125 [120 ; 140]	143 ± 19 140 [130 ; 160]	140 ± 20 140 [125 ; 150]	146 ± 18 140 [135 ; 160]
Affinement du QRS post TRC	98 (97%)	58 (74%)	48 (61%)	53 (88%)
Créatinine (mg/l)	11 ± 4 11 [9 ; 13]	11 ± 4 10 [9 ; 13]	14 ± 6 12 [10 ; 16]	16 ± 8 14 [12 ; 17]
BNP (pg/ml)	314 ± 502 166 [74 ; 367]	588 ± 488 437 [214 ; 901]	940 ± 939 642 [357 ; 1170]	1451 ± 1326 1050 [524 ; 1976]
Dérivations V1 + et/ou D1 – (axe du QRS post-implantation)	80 (79%)	64 (81%)	70 (89%)	48 (84%)
% de resynchronisation à 9 mois	99 +/- 3 99 [98 ; 100]	94 +/- 17 99 [96 ; 99]	96 +/- 10 98 [95 ; 99]	98 +/- 4 100 [98 ; 100]
Sonde VG non apicale	70 (76%)	72 (95%)	62 (82%)	44 (80%)

Tableau 2. Comparaison des groupes après la classification des variables (suite).

	Groupe 1 n= 101	Groupe 2 n= 80	Groupe 3 n= 84	Groupe 4 n= 63
FEVG (%)	30 ± 4 30 [26 ; 34]	24 ± 5 24 [20 ; 27]	25 ± 6 26 [22 ; 30]	27 ± 5 26 [22 ; 31]
VTDVG (ml)	197 ± 48 198 [169 ; 231]	296 ± 69 290 [246 ; 326]	249 ± 65 243 [199 ; 292]	211 ± 55 207 [169 ; 238]
VTSVG (ml)	197 ± 48 198 [169 ; 231]	296 ± 69 290 [246 ; 326]	249 ± 65 243 [199 ; 292]	211 ± 55 207 [169 ; 238]
Volume de l'oreillette gauche indexé (ml/m ²)	30 ± 11 29 [22 ; 36]	36 ± 12 35 [28 ; 45]	42 ± 12 40 [34 ; 49]	49 ± 16 45 [41 ; 53]
E/E'	11 ± 4 11 [9 ; 13]	13 ± 4 12.5 [10 ; 15]	15 ± 6 16 [11 ; 18]	18 ± 7 17 [12 ; 21]
SOR de l'IM (mm ²)	1 ± 3 0 [0 ; 0]	4 ± 7 0 [0 ; 8]	6 ± 8 3 [0 ; 10]	9 ± 11 8 [0 ; 14]
SLG (%)	-9.7 ± 2.3 -9.5 [-11.5 ; -8.1]	-6.5 ± 2.1 -6.3 [-7.6 ; -5]	-7 ± 2.6 -6.8 [-8.4 ; -5.2]	-7.2 ± 2.8 -7.4 [-8.9 ; -5.4]
Nombre de segments nécrosés	0 ± 1 0 [0 ; 0]	0 ± 1 0 [0 ; 0]	3 ± 2 0 [0 ; 5]	0 ± 2 0 [0 ; 0]
Séquelle de nécrose	5 (5%)	4 (5%)	37 (45%)	6 (10%)
Diamètre VD (mm)	29 ± 6 29 [25 ; 32]	30 ± 7 30 [25 ; 34]	32 ± 7 32 [28 ; 35]	35 ± 6 35 [31 ; 39]
Volume de l'oreillette droite indexé (ml/m ²)	33 ± 15 32 [22 ; 42]	47 ± 25 41 [30 ; 57]	61 ± 30 57 [38 ; 81]	75 ± 32 72 [54 ; 96]
TAPSE	23 ± 11 22 [20 ; 25]	20 ± 5 20 [18 ; 23]	17 ± 5 17 [14 ; 20]	17 ± 5 16 [13 ; 20]
Vmax de l'IT (m/s)	2.6 ± 0.5 2.6 [2.2 ; 2.9]	2.7 ± 0.5 2.6 [2.2 ; 3]	3 ± 0.6 2.8 [2.5 ; 3.5]	3 ± 0.5 3 [2.8 ; 3.4]
POD estimée	4 ± 1 3 [3 ; 5]	5 ± 3 3 [3 ; 5]	8 ± 5 5 [3 ; 10]	11 ± 5 15 [8 ; 15]
Grade IT 3 ou 4	2 (2%)	2 (3%)	9 (11%)	21 (33%)
Délai aorto-pulmonaire (ms)	48 ± 24 50 [35 ; 66]	58 ± 23 59 [44 ; 72]	20 ± 30 24 [0 ; 44]	51 ± 30 52 [33 ; 66]
Durée diastole/RR (%)	39 ± 7 39 [34 ; 44]	37 ± 9 38 [30 ; 44]	42 ± 9 43 [38 ; 48]	41 ± 10 42 [37 ; 47]
Flash septal	62 (98%)	63 (98%)	27 (47%)	37 (88%)
Rocking apical	67 (88%)	53 (86%)	9 (14%)	27 (84%)
BBG longitudinal	95 (99%)	75 (97%)	51 (62%)	55 (97%)
BBG radial	40 (62%)	39 (80%)	10 (19%)	13 (54%)
Pattern septal LBB 1 ou 2	83 (82%)	65 (81%)	9 (12%)	37 (57%)

Pour les variables qualitatives, les moyennes sont présentées avec leur avec écart-type, les médianes avec leurs 1^{ers} et 3^{èmes} quartiles. Les effectifs sont présentés en nombre et en %.

IMC : indice de masse corporelle ; DAI: défibrillateur automatique implantable; NYHA : New York Heart Association ; BPCO: bronchopneumopathie obstructive; PAS : pression artérielle systolique ; IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion; ARAl: antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2; BBG : bloc de branche gauche ; BBD : bloc de branche droit ; affinement du QRS + : affinement du QRS post TRC ; VD: ventricule droit; VG: ventricule gauche; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; VTDVG: volume télédiastolique du ventricule gauche; VTSVG: volume télésystolique du ventricule gauche; SOR de l'IM: surface de l'orifice régurgitant de l'insuffisance mitrale; SLG: strain longitudinal global; Vmax de l'IT: vitesse maximale sur le flux d'insuffisance tricuspide; POD: pression dans l'oreillette droite.

Nous avons essayé de décrire des phénotypes en fonction des variables qui semblent le plus discriminer les groupes (*Tableau 3*).

Tableau 3. Phénotype des groupes de patients homogènes selon les variables les plus discriminantes.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Clinique		-Plus d'hommes, -PAS basse	-Plus d'hommes -FA+ -IRC +	-Âgés -Peu de DAI -Upgrading +++ -FA++ -IRC ++
Traitements				-Moins d' IEC et d'aldactone
Désynchronisation électrique	-BBG ++	-BBG ++	-QRS moins large avec beaucoup de non BBG	
Désynchronisation électromécanique	-Très forte désynchronisation échographique	-Très forte désynchronisation échographique	-Très faible désynchronisation échographique	-Assez forte désynchronisation échographique
Efficacité de la resynchronisation	-QRS resynchronisés plus fins		-moins d'affinement du QRS en post TRC	
Cardiopathie	-Peu évoluée (FEVG et strain VG moins altérés, bon VD, Volumes cardiaques plus bas)	-Évoluée -atteinte gauche marquée avec forte dilatation mais sans atteinte droite	-Ischémique ++ -Atteinte gauche et droite évoluée -Dilatation biauriculaire + -IM +	-Atteinte gauche et atteinte droite très évoluée avec fuite tricuspide sévère -Dilatation bi-auriculaire ++ -IM ++
Insuffisance cardiaque	-BNP, pressions pulmonaires et E/E' bas	-BNP, pressions pulmonaire et E/E' assez bas	-NYHA 3-4 + -BNP, pressions pulmonaires et E/E' élevés	-NYHA 3-4 ++ -BNP, pressions pulmonaires et E/E' très élevés

IRC : Insuffisance rénale chronique ; BNP : Brain Natriuretic Peptid ; NYHA : New York Heart Association ; FA : fibrillation atriale ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; PAS : pression artérielle systolique ; VD : ventricule droite ; VG : ventricule gauche ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; BBG : bloc de branche gauche, IM : insuffisance mitrale.

III. Réponse à la TRC selon les groupes

Le *Tableau 4* présente la réponse en volume et en FEVG après la TRC selon les groupes.

Tableau 4. Réponse à la resynchronisation cardiaque.

	Groupe 1 n= 101	Groupe 2 n= 80	Groupe 3 n= 84	Groupe 4 n= 63
Amélioration du VTSVG (mL)	-65 [-87 ; -42]	-79 [-121 ; -45]	-22 [-67 ; 4]	-54 [-88 ; -18]
Amélioration du VTSVG (%)	-51 [-58 ; -36]	-40 [-54 ; -23]	-11 [-35 ; 3]	-41 [-58 ; -14]
Répondeurs en volume	82 (81%)	62 (78%)	33 (39%)	37 (59%)
Amélioration de la FEVG	17 ± 9 %	14 ± 11%	6 ± 11%	15 ± 11%
Répondeurs en FEVG	70 (69%)	46 (58%)	24 (29%)	34 (54%)
Super-répondeurs	57 (65%)	22 (29%)	9 (13%)	19 (37%)

Sur le critère de réponse à la resynchronisation évaluée par les volumes, les patients des groupes 1 et 2 sont d'excellents répondeurs tandis que les patients du groupe 3 ont un taux de réponse < 40%. Les patients du groupe 4 ont un taux de réponse intermédiaire (*Figure 4*). Parmi les patients du groupe 1, 65% sont super-répondeurs (FEVG ≥45% à 9 mois).

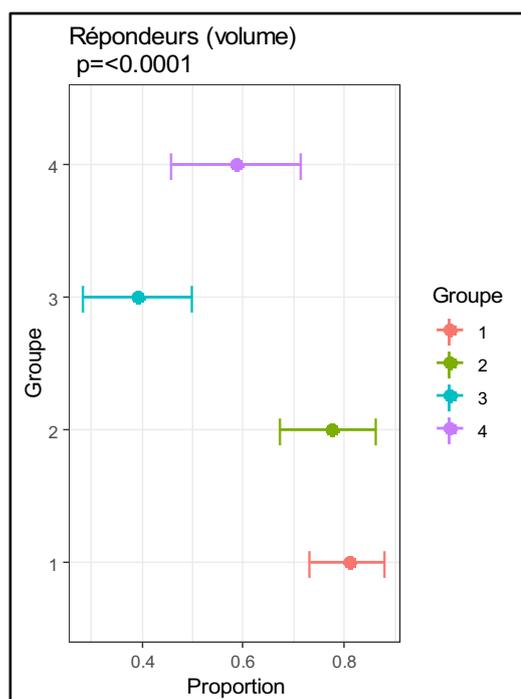


Figure 4. Taux de répondeurs en volume dans les différents groupes.

IV. Survenue d'évènements au cours du suivi selon les groupes

La survie globale médiane était de 1537 jours, IQR [1081 ; 2161].

Après TRC, 104 patients sont décédés au cours du suivi (dont 59 de cause cardiovasculaire), 62 patients ont été hospitalisés pour IC.

Les analyses de survie par la méthode de Kaplan-Meier montrent que les patients des groupes 1 et 2 étaient significativement moins à risque de décès (toutes causes ou cardiovasculaires) et d'hospitalisation pour IC que les patients des groupes 3 et 4 ($p < 0,0001$) (*Figure 5*).

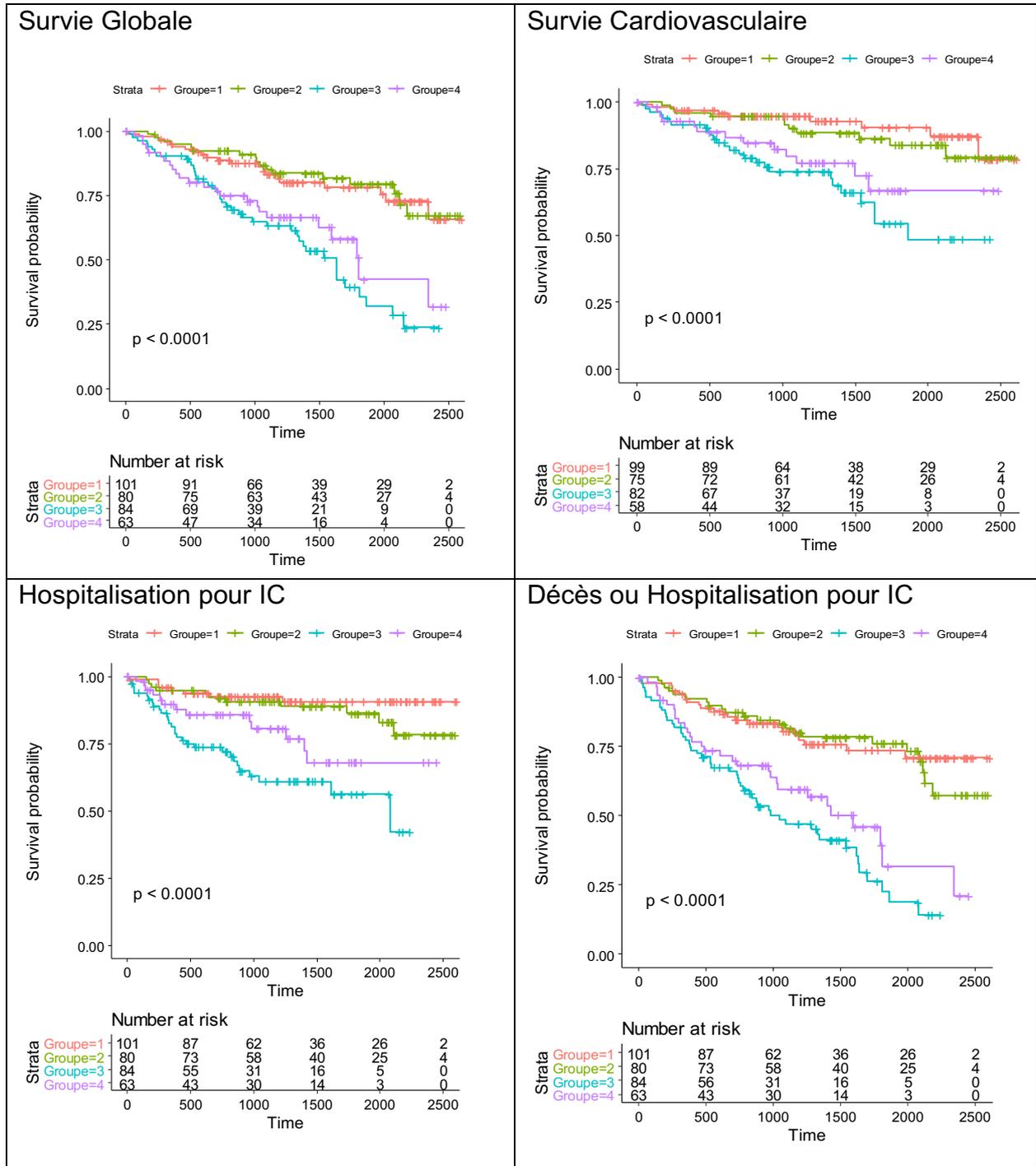


Figure 5. Analyse de survie par méthode de Kaplan-Meier selon les groupes.

IC : insuffisance cardiaque.

Le modèle de Cox univarié (Figure 6) montre qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 sur la survie globale [HR= 0,89 IC 95% (0,47-1,7)]. Les patients des groupes 3 et 4 étaient plus à risque de décès que les patients du groupe 1, respectivement [HR= 3,23 IC 95% (1,9-5,5)] et [HR= 2,49 IC 95% (1,38-4,5)].

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes 1 et 2 sur les hospitalisations pour IC [HR= 1,6 IC 95% (0,63-3,9)]. Les patients des groupes 3 et 4 étaient plus à risque d'hospitalisation pour IC que les patients du groupe 1, respectivement [HR= 6,1 IC 95% (2,77-13,3)] et [HR= 3,3 IC 95% (1,37-8)].

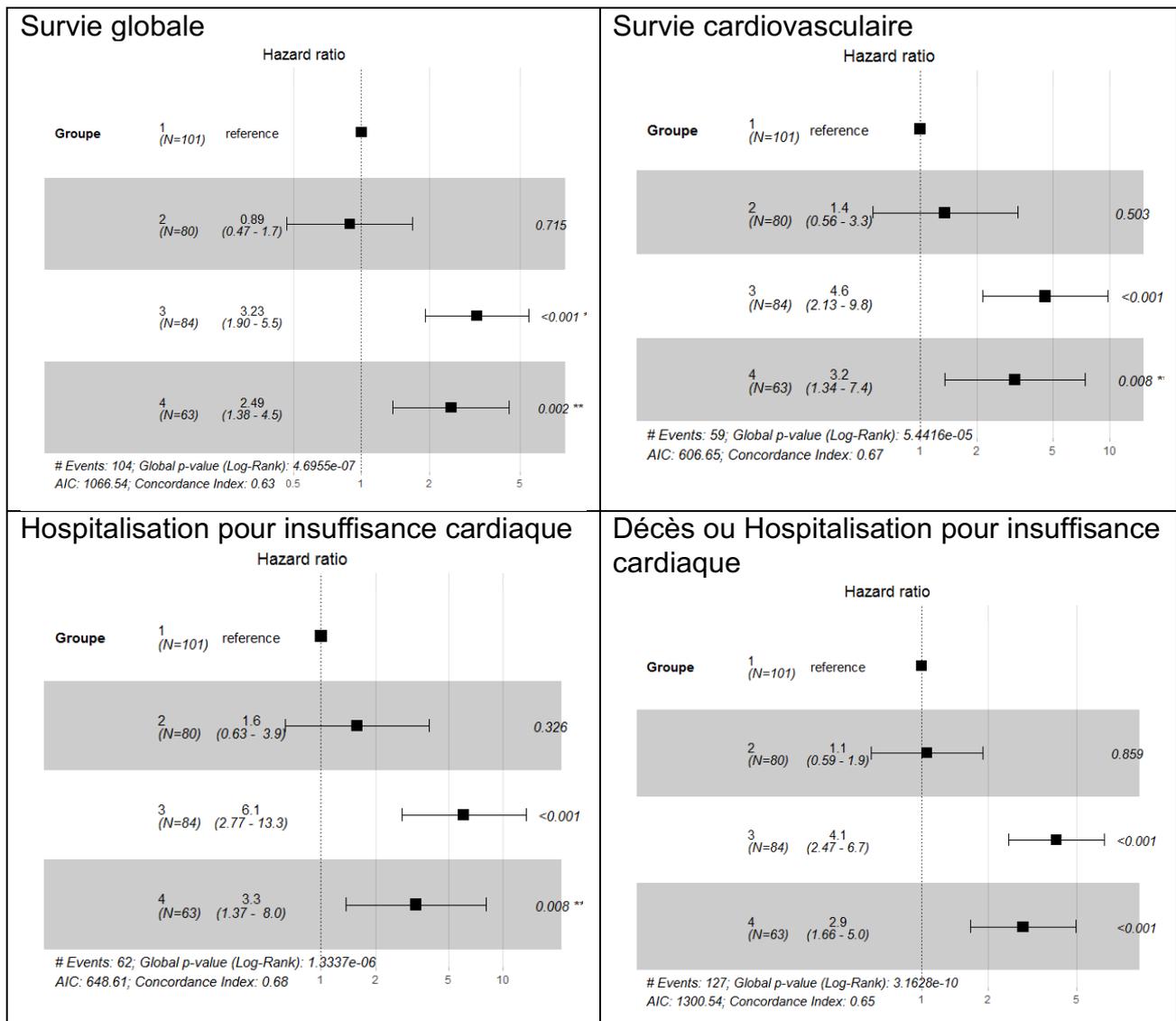


Figure 6. Résultats du modèle de Cox univarié selon les groupes.

Pour la survie globale, un modèle de Cox ajusté sur l'âge a été réalisé (Figure 7). Il apparaît que l'ajustement par rapport à l'âge impacte peu l'estimation des HR. Il semble donc que la différence de survie entre les groupes ne soit que peu due à la différence d'âge des patients.

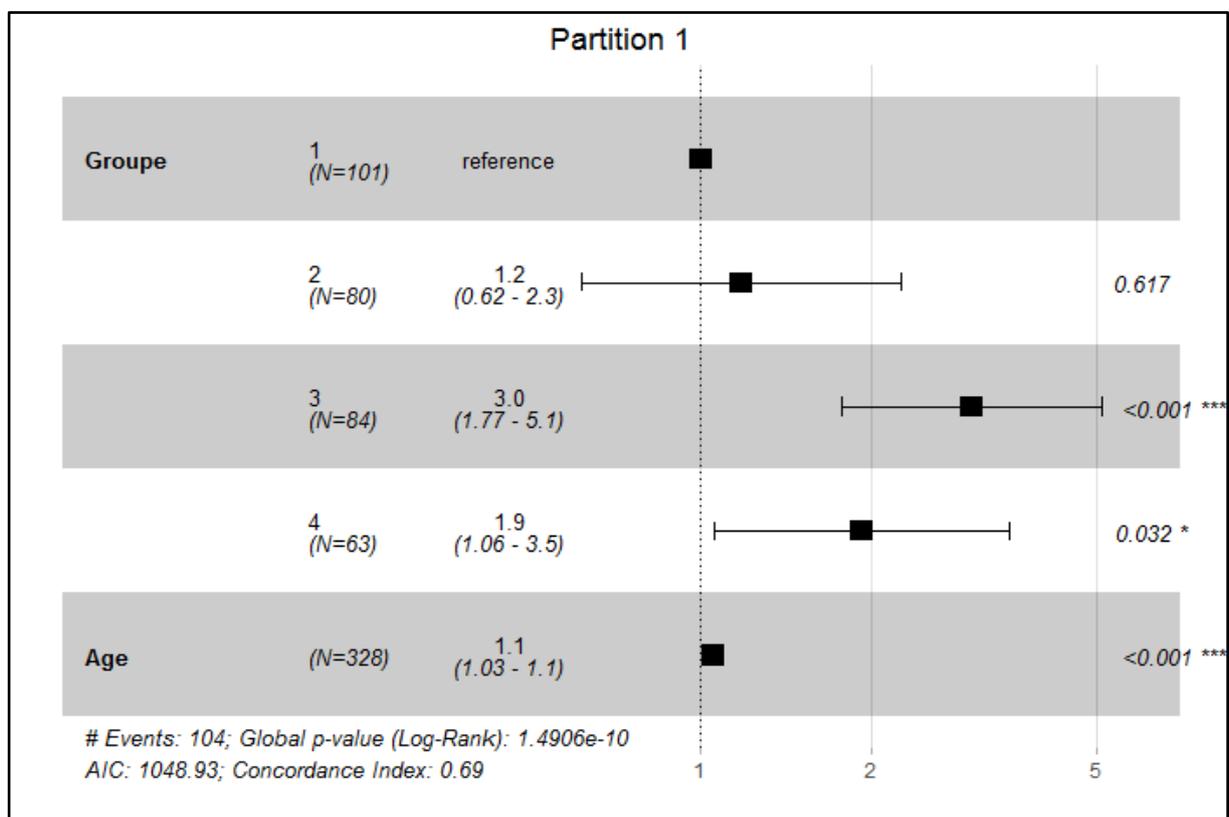


Figure 7. Résultats du modèle de Cox ajusté sur l'âge selon les groupes pour la survie globale.

Nous avons réalisé une figure représentant les caractéristiques principales des groupes avec l'influence sur la réponse à la TRC et sur la survenue d'évènements au cours du suivi (Figure 8).

V. Synthèse

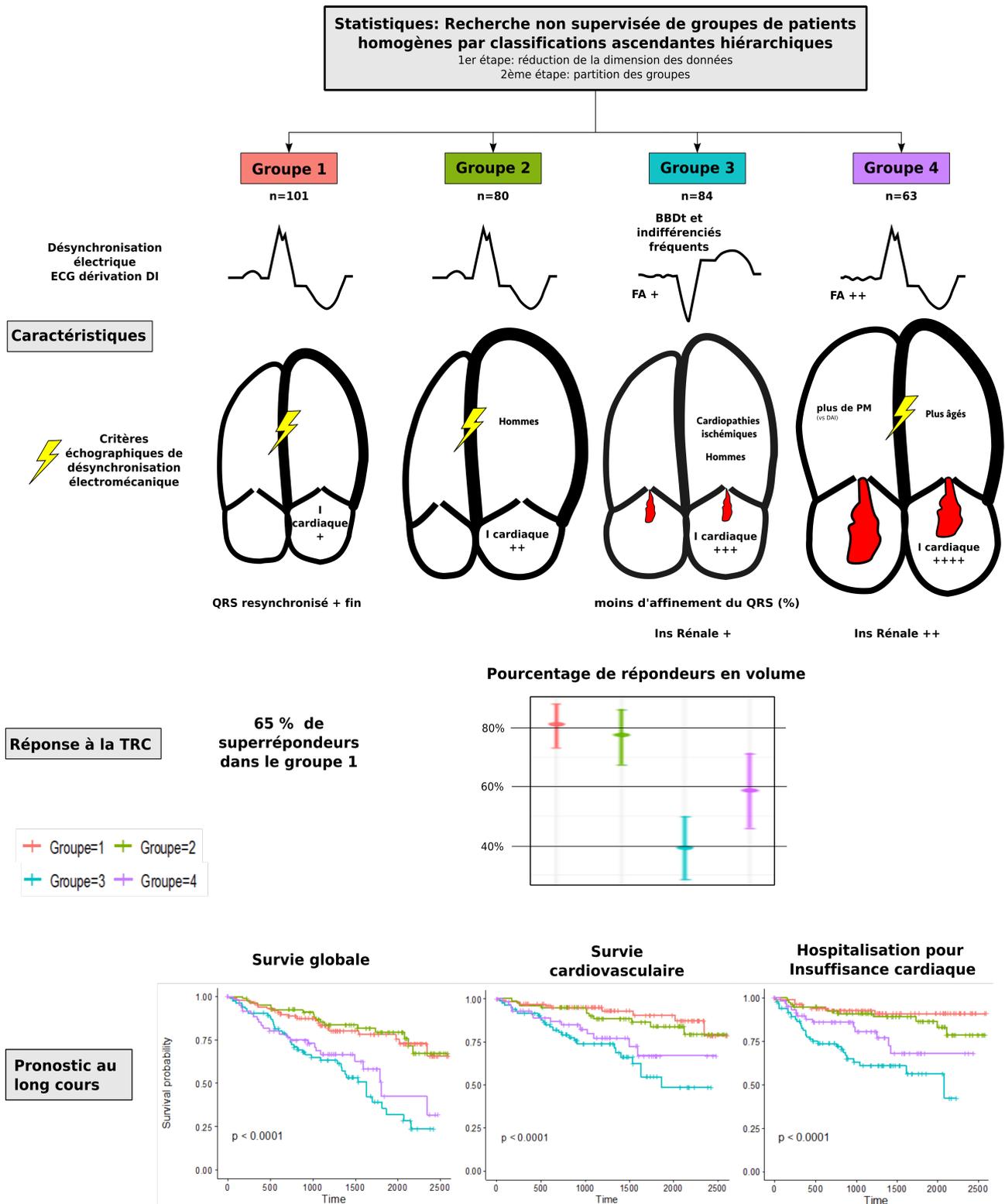


Figure 8. Caractéristiques principales des groupes et influence sur la réponse à la TRC et sur la survenue d'évènements au cours du suivi.

I cardiaque : insuffisance cardiaque ; FA : fibrillation atriale ; PM : pacemaker ; BBG : bloc de branche gauche ; désynchro ETT : désynchronisation électromécanique en échocardiographie.

VI. Calcul de la probabilité d'appartenance à un groupe

Nous nous sommes posé la question de l'utilité clinique d'un score pouvant prédire l'appartenance à un des 4 groupes.

Les 15 variables les plus discriminantes utilisées dans le modèle étaient par ordre d'importance : VTSVG, volume de l'oreillette droite indexé, VTDVG, volume de l'oreillette gauche indexé, pattern septal LBB, FEVG, TAPSE, âge, créatinine, largeur du QRS, nombre de segments nécrosés, SOR de l'IM, fréquence cardiaque, IMC, morphologie de bloc de branche. Le taux de « bien classé » dans un groupe était de 71%.

Une analyse de sensibilité sur la survie globale a été réalisée sur les groupes de patients prédits. Cette analyse est superposable aux courbes de survies des groupes homogènes de patients.

Discussion

Dans la cohorte de patients ayant bénéficié d'une TRC, nous avons pu mettre en évidence de façon non supervisée en aveugle du suivi quatre groupes de malades homogènes. Au cours du suivi, les patients des groupes 1 et 2 étaient significativement moins à risque de décès (toute cause et cardio-vasculaire) et d'hospitalisation pour IC que les groupes 3 et 4. Sur le critère de réponse en volume, les patients des groupes 1 et 2 étaient meilleurs répondeurs que les groupe 4 eux-mêmes meilleurs répondeurs que le groupe 3.

Un score de probabilité d'appartenance à un groupe a été réalisé, avec un taux de « bien classés » à 71%.

I. Partition des groupes et influence sur les évènements et la réponse à la TRC au cours du suivi

Le taux d'évènements est important ce qui confirme le pronostic sévère de l'IC à FEVG altérée. On note près d'un tiers de décès à 7 ans, sur une population globalement âgée.

La partition des groupes semble être pertinente. En effet, les patients des groupes 1 et 2 qui sont donc de meilleur pronostic présentent les facteurs « classiques » reconnus comme prédictifs d'une bonne réponse à la TRC (de façon majoritaire des cardiopathies non ischémiques, avec aspect de BBG large sur l'ECG, un affinement du QRS en post TRC et avec des critères échocardiographiques de désynchronisation électromécanique). Dans le groupe 1, les cardiopathies n'étaient que peu dilatées avec un BNP très bas alors que le groupe 2 présentait des cardiopathies plus évoluées avec un BNP légèrement plus élevé.

Dans le groupe 1, les patients semblent donc présenter une cardiopathie moins sévère (FEVG et SLG plus élevés, des VTDVG, VTSVG, VOD et VOG plus bas, absence d'insuffisance mitrale, un E/E' plus bas, un VD non dilaté, un TAPSE plus élevé), ce qui peut expliquer en partie un meilleur pronostic. Il est cependant intéressant de noter que les patients du groupe 2 présentent les volumes VG les plus élevés (avec une FEVG superposable aux patients des groupes 3 et 4), avec pourtant un pronostic similaire aux patients du groupe 1. Il pourrait s'agir de cardiopathies plus évoluées que celles du groupe 1 mais qui ne sont pas dépassées (avec notamment une bonne fonction du ventricule droit, l'absence de dilatation importante des oreillettes et l'absence de fibrillation atriale). Nous pouvons également émettre l'hypothèse que les patients du groupe 1 présentent un nombre non négligeable de cardiopathies secondaires au BBG étant donné que le nombre élevé (65%) de super-répondeurs. Nous pouvons souligner également les 97% de patients qui affinent leur QRS en post TRC dans ce groupe.

Les patients du groupe 4 présentent a priori des critères prédictifs de bonne réponse à la TRC : cardiopathies non ischémiques, QRS larges à l'implantation et affinement post TRC ; avec des critères de désynchronisation électromécanique (flash septal, rocking apical, profil BBG en strain longitudinal). Cependant, ces patients ont une réponse intermédiaire à la TRC (moins bonne que les patients des groupes 1 et 2). La moins bonne réponse peut s'expliquer par une cardiopathie plus avancée qui serait « dépassée » avec des critères indépendants de mauvais pronostic: score de NYHA plus élevé, oreillettes dilatées, ventricule droit dilaté avec un TAPSE plus bas, pressions gauches et droites élevées, fibrillation atriale, BNP élevé, insuffisance rénale (48–51). Ces patients porteurs d'une cardiopathie non ischémique avec des critères de désynchronisation électromécanique présentent également une répartition plus équilibrée

des patterns septaux LBB 1 et 2 versus LBB 3 que dans les groupes 1 et 2, ce qui pourrait suggérer que les patterns septaux peuvent varier avec les conditions de charge et l'aggravation de la cardiopathie et marquer un tournant évolutif dans la maladie. La réponse reste cependant meilleure que pour les patients du groupe 3.

L'upgrading lié à une stimulation VD est plus fréquente dans le groupe 4. La réponse est connue pour être équivalente aux implantation de novo dans la littérature (52–54). Ceci est également le cas dans notre cohorte. Cela signifie que bien qu'ils soient plus classés dans le groupe de cardiopathies évoluées, leur réponse globale et leur survie restent bonnes.

Nous pouvons également souligner que la mortalité est principalement d'origine non-cardiovasculaire dans ce groupe chez ces patients plus âgés.

Les patients du groupe 3 présentent à 60% des cardiopathies ischémiques dont 45% avaient une séquelle de nécrose avec une médiane de 3 segments nécrosés. Il existe moins de BBG dans ce groupe que dans les groupes 1 et 2 et très peu de désynchronisation électromécanique mesurée en ETT. Dans ce groupe, parmi les 60% de BBG sur l'ECG, seuls 40% vont répondre en volume. Par ailleurs, 40% des patients qui ont un BBG sur l'ECG initial n'affinent pas leur QRS après TRC, ce qui pourrait s'expliquer soit par une mauvaise resynchronisation, soit par un problème de diagnostic du BBG. Or, 94% des patients du groupe 3 présentent une resynchronisation sur l'ECG post TRC (D1 négatif et/ou V1 positif). Il existe donc probablement une surestimation des BBG confondus avec des séquelles ischémiques à l'ECG ; qui sont en réalité des troubles de conduction indifférenciés liés à la dilatation de la cardiopathie et aux zones de conduction lentes secondaires aux zones de nécrose. L'association de critères de mauvais pronostic de réponse, associés à l'absence de BBG ou à l'association BBG et absence de

désynchronisation échographique (qui sont probablement de faux BBG) doivent faire réévaluer l'indication de TRC.

Il serait également intéressant chez ces patients de réaliser une IRM de viabilité afin de différencier les « vraies » cardiopathies ischémiques avec une séquelle de nécrose (pouvant expliquer l'absence d'amélioration de la FEVG), des coronaropathies avec une viabilité myocardique ; les secondes étant probablement plus assimilables en terme de pronostic aux cardiopathies non ischémiques (l'absence de séquelle de nécrose ne peut expliquer une FEVG altérée).

II. A propos de la désynchronisation électromécanique en ETT

Nous pouvons souligner que dans les groupes 1 et 2, il existe une présence majoritaire de critères de désynchronisation électromécanique (flash septal, rocking apical, BBG longitudinal en strain) associés à un pattern septal de type 1 ou 2. Avec une analyse non supervisée, nous retrouvons des résultats concordants avec la littérature en ce qui concerne l'intérêt de la désynchronisation électromécanique mesurée en échocardiographie :

- Parsai *et al.* ont montré que la présence d'un flash septal est associée à un remodelage inverse après TRC (55); ceci est également prédicteur d'une meilleure survie et d'une diminution des hospitalisations pour IC après TRC dans l'étude PREDICT-CRT (56).

- Popovic *et al.* ont montré que le rocking apical est fortement associé à l'étiologie non ischémique de la cardiopathie ce qui est concordant avec nos résultats (moins représenté dans le groupe 3 où il y a le plus de cardiopathies ischémiques) (57). Un rocking apical était également prédicteur d'une meilleure survie et d'une diminution des hospitalisations

pour IC après TRC dans l'étude PREDICT-CRT (56). La reproductibilité inter-observateur du rocking apical n'est malheureusement pas optimale, ce qui pourrait expliquer que le rocking apical soit moins présent que le flash septal dans les groupes dans notre analyse (56).

- Notre analyse souligne le manque de performance du strain radial comme critère de désynchronisation électromécanique (retrouvé de façon moindre dans les groupes que le profil BBG en strain longitudinal), certainement à cause du manque de reproductibilité lié au mouvement du cœur entraînant une sortie du plan des speckles utilisés pour le tracking (27).

- Risum *et al.* ont montré que le pattern BBG en strain longitudinal était retrouvé de façon plus fréquente chez les patients ayant un BBG avec des critères diagnostics stricts (58) ; et que l'absence de ce pattern de contraction était associée à un moins bon pronostic au long cours (y compris chez les patients avec un QRS intermédiaire entre 120 et 150 ms) (43).

- Menet *et al.* ont montré que les patients avec des patterns septaux LBB1 et 2 avaient un meilleur pronostic que ceux avec un pattern LBB3 (mortalités toute cause et cardiovasculaire, hospitalisation pour IC, réponse en volume), et ce même pour les QRS intermédiaires entre 120 et 150 ms. Dans un modèle multivarié, les patterns septaux améliorent de manière significative la prédiction du risque, tandis que le flash septal ne l'améliore pas (45). Ce paramètre semble donc donner une information pronostique en plus de la largeur du QRS initial et du BBG sur l'ECG notamment et pourrait être particulièrement intéressant pour les QRS intermédiaires chez qui le bénéfice de la TRC reste incertain.

III. Calcul de la probabilité d'appartenance à un groupe

L'intérêt de ce score serait de pouvoir prédire avant implantation la probabilité d'appartenance à un des 4 groupes pour présager de la survenue d'évènements au cours du suivi et de la réponse ou non à la TRC. Cette partition est plus discriminante que l'aspect du QRS et la largeur du QRS seuls, elle permet donc d'affiner la prédiction de la réponse et du pronostic. Nous pouvons souligner l'importance des variables d'échographie qui apparaissent dans le modèle avant la largeur du QRS et la morphologie du bloc de branche dans la prédiction d'appartenance à un groupe.

Chez les patients classés dans les groupes 1 et 2, il s'agirait d'un argument supplémentaire pour s'efforcer d'obtenir une resynchronisation biventriculaire (par exemple, en cas d'échec de mise en place d'une sonde VG par voie endocavitaire, d'envisager une voie chirurgicale épiscopardique). Chez les patients classés dans le groupe 3, il s'agira d'une alerte pour se poser la question de la nécessité d'implantation d'une TRC. Chez les patients classés dans le groupe 4, même si l'on sait qu'ils tireront un bénéfice de la resynchronisation, il faudra plutôt se poser la question de l'espérance de vie du malade en regard de ses comorbidités.

IV. Limites

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective avec les limites inhérentes à ce genre d'études. La variabilité des mesures échographiques est incontestable, cependant la variabilité de la mesure des QRS et de l'attribution des critères de « vrai » BBG ont également une variabilité intra et interindividuelle non nulle.

Pour le score de probabilité d'appartenance à un groupe, beaucoup de variables ont été exclues car incomplètes. Ce score semble peu utilisable en pratique clinique étant donné sa complexité de réalisation. L'appartenance à un groupe se fera de manière plus intuitive sur les caractéristiques du patient. L'objectif étant d'attirer l'attention du clinicien sur les patients à risque de non réponse notamment dans le groupe 3 et de s'assurer de l'existence d'une vraie désynchronisation électrique et électromécanique.

Conclusion

Nous avons pu mettre en évidence de façon non supervisée quatre groupes homogènes de malades ayant bénéficié d'une TRC avec des différences significatives sur la réponse à la TRC, la survie globale et cardio-vasculaire et les hospitalisations pour IC. Ces groupes correspondent à une réalité en pratique clinique. Les variables discriminantes de ces groupes ne sont pas uniquement des variables de désynchronisation électriques mais également des variables liées à la clinique, à la sévérité de la cardiopathie sous-jacente et à la désynchronisation électromécanique mesurée en échocardiographie. Ces 4 groupes ont des réponses à la TRC et un pronostic au long cours très différents. L'ensemble de ces critères sont utiles à prendre en compte avant la décision d'implantation d'une TRC. Un score de probabilité d'appartenance à un groupe semble peu utile en pratique clinique.

Références

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc*. sept 2007;93(9):1137-46.
3. 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*. 20 juill 2006;355(3):251-9.
4. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. juill 2013;15(7):808-17.
5. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 sept 2014;371(11):993-1004.
6. 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*. 20 janv 2005;352(3):225-37.
7. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur*

Heart J. août 2006;27(16):1928-32.

8. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 29 2016;375(13):1221-30.

9. European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, 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 Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* août 2013;15(8):1070-118.

10. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* févr 2012;163(2):260-267.e3.

11. 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.* déc 2013;34(46):3547-56.

12. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 15 mars 2011;107(6):927-34.

13. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 oct 2013;305(7):H996-1003.

14. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Boersma E, Bleeker GB, Holman ER, et al.

Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* mars 2008;29(6):757-65.

15. Gorcsan J, Lumens J. Rocking and Flashing With RV Pacing: Implications for Resynchronization Therapy*. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 oct 2017;10(10, Part A):1100-2.

16. Mascioli G, Padeletti L, Sassone B, Zecchin M, Lucca E, Sacchi S, et al. Electrocardiographic criteria of true left bundle branch block: a simple sign to predict a better clinical and instrumental response to CRT. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* août 2012;35(8):927-34.

17. Lumens J, Tayal B, Walmsley J, Delgado-Montero A, Huntjens PR, Schwartzman D, et al. Differentiating Electromechanical From Non-Electrical Substrates of Mechanical Discoordination to Identify Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* sept 2015;8(9):e003744.

18. Menet A, Guyomar Y, Ennezat P-V, Graux P, Castel AL, Delelis F, et al. Prognostic value of left ventricular reverse remodeling and performance improvement after cardiac resynchronization therapy: A prospective study. *Int J Cardiol.* 1 févr 2016 ;204:6-11.

19. Marechaux S, Menet A, Guyomar Y, Ennezat P-V, Guerbaai RA, Graux P, et al. Role of echocardiography before cardiac resynchronization therapy: new advances and current developments. *Echocardiogr Mt Kisco N.* nov 2016;33(11):1745-52.

20. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 10 nov 2009;54(20):1837-46.

21. Leclercq C, Sadoul N, Mont L, Defaye P, Osca J, Mouton E, et al. Comparison of

right ventricular septal pacing and right ventricular apical pacing in patients receiving cardiac resynchronization therapy defibrillators: the SEPTAL CRT Study. *Eur Heart J.* 1 févr 2016;37(5):473-83.

22. Thébault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR, et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J.* nov 2012;33(21):2662-71.

23. Sperzel J, Dänschel W, Gutleben K-J, Kranig W, Mortensen P, Connelly D, et al. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* mars 2012;14(3):365-72.

24. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 15 mars 2011 ;123(10):1061-72.

25. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 20 mai 2008;117(20):2608-16.

26. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 10 oct 2013;369(15):1395-405.

27. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76(7):1550-5.

28. 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. 1 mai 2010;105(9):1327-35.

29. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J.* déc 2007;154(6):1160-5.

30. Bleeker GB, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Bax JJ. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* août 2006;17(8):899-901.

31. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets-Schneider P, et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2006;47(10):1565-70.

32. Menet A, Bardet-Bouchery H, Guyomar Y, Graux P, Delelis F, Castel A-L, et al. Prognostic importance of postoperative QRS widening in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 1 août 2016;13(8):1636-43.

33. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm.* sept 2011;8(9):1469-75.

34. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J.* 14 mai 2017;38(19):1463-72.

35. Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet Lond Engl.* 20 août 2011;378(9792):722-30.

36. Landolina M, Gasparini M, Lunati M, Iacopino S, Boriani G, Bonanno C, et al. Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database.

Circulation. 7 juin 2011;123(22):2526-35.

37. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 17 mars 2009;53(11):976-81.

38. Bode WD, Bode MF, Gettes L, Jensen BC, Mounsey JP, Chung EH. Prominent R wave in ECG lead V1 predicts improvement of left ventricular ejection fraction after cardiac resynchronization therapy in patients with or without left bundle branch block. *Heart Rhythm*. oct 2015;12(10):2141-7.

39. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. mars 2015;16(3):233-70.

40. Maréchaux et al. S. Functional Mitral Regurgitation: A Link to Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 1 oct 2011;17(10):806-12.

41. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. mai 2010;11(4):307-32.

42. Gorcsan et al. Combined Longitudinal and Radial Dyssynchrony Predicts Ventricular Response After Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 9 oct

2007;50(15):1476-83.

43. Risum N, Tayal B, Hansen TF, Bruun NE, Jensen MT, Lauridsen TK, et al. Identification of Typical Left Bundle Branch Block Contraction by Strain Echocardiography Is Additive to Electrocardiography in Prediction of Long-Term Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 11 août 2015;66(6):631-41.

44. Leenders GE, Lumens J, Cramer MJ, De Boeck BWL, Doevendans PA, Delhaas T, et al. Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model. *Circ Heart Fail*. janv 2012;5(1):87-96.

45. Menet A, Bernard A, Tribouilloy C, Leclercq C, Gevaert C, Guyomar Y, et al. Clinical significance of septal deformation patterns in heart failure patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 déc 2017;18(12):1388-97.

46. Yu C-M, Bleeker GB, Fung JW-H, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 13 sept 2005;112(11):1580-6.

47. Chavent M, Liquet B, Kuentz-Simonet V, Saracco J. ClustOfVar: An R Package for the Clustering of Variables. *J Stat Softw*. 2012; 50:1-16.

48. Abdirahman I, Haddad T, Dwivedi G. The prognostic role of right ventricular function in left ventricular disease in the setting of cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol*. mars 2014;29(2):185-91.

49. Lin G, Gersh BJ, Greene EL, Redfield MM, Hayes DL, Brady PA. Renal function and mortality following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. janv 2011;32(2):184-90.

50. Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, Santaguida PL, Hill S, Balion C, et al.

BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. *Heart Fail Rev.* août 2014;19(4):471-505.

51. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol.* sept 1998;32(3):695-703.

52. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Mo Y, Aarones M, et al. Long-Term Outcome After CRT in the Presence of Mechanical Dyssynchrony Seen With Chronic RV Pacing or Intrinsic LBBB. *JACC Cardiovasc Imaging.* oct 2017;10(10 Pt A):1091-9.

53. Leyva F, Zegard A, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Clinical outcomes after upgrading from pacemakers to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2018;41(3):290-8.

54. Lipar L, Srivathsan K, Scott LR. Short-term outcome of cardiac resynchronization therapy - a comparison between newly implanted and chronically right ventricle-paced patients. *Int J Cardiol.* 15 sept 2016; 219:195-9.

55. Parsai C, Bijmens B, Sutherland GR, Baltabaeva A, Claus P, Marciniak M, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J.* avr 2009;30(8):940-9.

56. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* mars 2016;17(3):262-9.

57. Popović ZB, Grimm RA, Ahmad A, Agler D, Favia M, Dan G, et al. Longitudinal rotation: an unrecognised motion pattern in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Br*

Card Soc. mars 2008;94(3):e11.

58. Risum N, Strauss D, Sogaard P, Loring Z, Hansen TF, Bruun NE, et al. Left bundle-branch block: the relationship between electrocardiogram electrical activation and echocardiography mechanical contraction. Am Heart J. août 2013;166(2):340-8.

AUTEUR : Nom : RIOLET

Prénom : Clémence

Date de Soutenance : 1er octobre 2018

Titre de la Thèse : « Phénotype des patients insuffisants cardiaques recevant une thérapie de resynchronisation cardiaque : importance de l'échocardiographie pré-implantatoire et impact sur la survie »

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : *Cardiologie et maladies vasculaires*

DES + spécialité : *Cardiologie et maladies vasculaires*

Mots-clés : Insuffisance cardiaque, resynchronisation cardiaque, phénotypes, échocardiographie.

Résumé :

OBJECTIF. L'objectif de notre étude était de déterminer parmi les patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) implantés d'une thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC), des groupes homogènes de malades en intégrant de façon non supervisée des données multiparamétriques ; puis de déterminer la réponse et le pronostic au long cours de ces groupes.

MATERIELS ET METHODES. Il s'agit d'une étude monocentrique prospective sur 328 patients implantés d'une TRC entre 2010 et 2016. Les groupes homogènes ont été constitués en aveugle du suivi par classifications ascendantes hiérarchiques après une réduction de la dimension des données. La survie globale et cardio-vasculaire, les hospitalisations pour IC et la réponse à la TRC ont ensuite été comparées entre les groupes.

RESULTATS. La médiane de survie était de 1537 jours. Après TRC, 104 patients sont décédés au cours du suivi. 4 groupes homogènes de malades ont été mis en évidence : le groupe 1 était constitué de patients avec des cardiopathies non ischémiques peu évoluées avec un bloc de branche gauche (BBG) typique large et une forte désynchronisation électromécanique en échocardiographie (ETT). Le groupe 2 était constitué de cardiopathies non ischémiques plus évoluées mais gardant une bonne fonction du ventricule droit (VD), avec un BBG typique large et une forte désynchronisation électromécanique en ETT. Le groupe 3 avait une proportion plus importante de cardiopathies ischémiques avec plus de blocs de branche indifférenciés, un QRS moins large, plus de fibrillation atriale, une créatinine plus élevée, des cardiopathies plus évoluées avec moins de désynchronisation électromécanique en ETT. Le groupe 4 comportait des patients plus âgés, en fibrillation atriale, avec une créatinine plus élevée, avec une cardiopathie très évoluée mais une forte désynchronisation électromécanique en ETT. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 sur la survie globale [HR= 0,89 IC 95% (0,47-1,7)] et sur les hospitalisations pour IC [HR= 1,6 IC 95% (0,63-3,9)]. En comparaison des patients du groupe 1, les patients des groupes 3 et 4 étaient plus à risque de décès, respectivement [HR= 3,23 IC 95% (1,9-5,5)] et [HR= 2,49 IC 95% (1,38-4,5)], et d'hospitalisation pour IC, respectivement [HR= 6,1 IC 95% (2,77-13,3)] et [HR= 3,3 IC 95% (1,37-8)]. La réponse à la TRC était respectivement pour les 4 groupes 91%, 78%, 39% et 59%, avec un taux de super-répondeurs de 65% dans le premier groupe.

CONCLUSION. Nous avons pu mettre en évidence de façon non supervisée quatre groupes homogènes de malades avec des différences significatives sur la réponse à la TRC et le pronostic au long cours. Les variables discriminantes de ces groupes ne sont pas uniquement des variables de désynchronisation électriques mais également des variables liées à la clinique, à la sévérité de la cardiopathie sous-jacente et à la désynchronisation électromécanique mesurée en échocardiographie.

Composition du Jury :

Président : Pr André Vincentelli

Assesseurs : Pr Didier Klug, Pr Nicolas Lamblin, Pr Pierre Graux

Directeur : Dr Aymeric Menet