

Université de Montréal

**Effet de la thérapie de resynchronisation cardiaque
sur les fonctions ventriculaires gauche et droite**

par

Matthieu Pelletier-Galarneau

Sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise (M.Sc.)
en sciences biomédicales
option générale

Mai 2010

© Matthieu Pelletier-Galarneau, 2010

Université de Montréal
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé :

Effet de la thérapie de resynchronisation cardiaque
sur les fonctions ventriculaires gauche et droite

présenté par :

Matthieu Pelletier-Galarneau

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Marc Dubuc, président-rapporteur
François Harel, directeur de recherche
Christian Cohade, membre du jury

Résumé

La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) est un traitement qui vise à rétablir le synchronisme de contraction du ventricule gauche chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Aujourd'hui encore, plus de 30% de ces patients ne répondent pas au traitement de resynchronisation. Afin de mieux comprendre les effets de la CRT sur la fonction cardiaque, un resynchronisateur biventriculaire a été implanté chez des chiens sains et des chiens atteints d'insuffisance cardiaque. Les fonctions ventriculaires gauche et droite ont été étudiées selon différents modes de resynchronisation. Les résultats de cette étude confirment premièrement que la durée du complexe QRS n'est pas un marqueur approprié dans l'optimisation de la CRT. Les résultats démontrent également qu'une optimisation individualisée de la CRT est nécessaire afin de maximiser l'effet de la thérapie sur le ventricule gauche et que la modulation du délai de resynchronisation a un impact significatif sur la fonction ventriculaire droite. Plus précisément, la fonction systolique du ventricule droit est optimale lors d'une activation précoce de l'électrode gauche.

Mots-clés: Thérapie de resynchronisation cardiaque, insuffisance cardiaque, ventriculographie isotopique, optimisation, fonction ventriculaire droite

Abstract

Cardiac resynchronization therapy (CRT) was introduced to reestablish the synchronism in left ventricular of heart failure patients. At the present time, more than 30% of these patients do not respond to the resynchronization treatments. In order to better understand the effect of CRT on the cardiac function, a biventricular pacemaker was implanted in healthy dogs and in dogs with induced heart failure. Results from this study show that using the QRS duration in order to optimize CRT is not recommended. In addition, they confirm that an individualized optimization of the CRT is necessary to maximize the effect of the therapy on the left ventricle and that the modulation of the resynchronization delay has a significant impact on the right ventricular function. More precisely, right ventricular systolic function is optimal with an early activation of the left electrode.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy, heart failure, radionuclide ventriculography, optimization, right ventricular function

Table des matières

Introduction.....	14
Chapitre 1. Insuffisance cardiaque.....	15
1.1. Définition.....	15
1.2. Traitement.....	17
1.3. Remodelage.....	17
1.4. Anomalies électromécaniques.....	18
Chapitre 2. Thérapie de resynchronisation cardiaque.....	20
2.1. Définition.....	20
2.2. Objectifs.....	20
2.3. Critères de sélection.....	21
2.4. Efficacité de la CRT.....	21
2.5. Optimisation du délai A-V.....	22
2.6. Optimisation du délai d'activation.....	23
2.6.1. Fonction ventriculaire gauche.....	24
2.6.2. Fonction ventriculaire droite.....	28
Chapitre 3. Marqueurs de la fonction cardiaque.....	30
3.1. Fraction d'éjection du ventricule gauche.....	30
3.2. Synchronisme intra-ventriculaire.....	30
3.3. Synchronisme inter-ventriculaire.....	31
3.4. Durée du complexe QRS.....	32
3.5. Courbe de pression.....	33
3.6. Indice d'homogénéité de la contraction.....	34
Chapitre 4. Protocole et méthodologie.....	36
4.1. Modèle canin.....	36
4.1.1 Modèle sain.....	36
4.1.2. Modèle d'insuffisance cardiaque.....	36
4.2. Installation du resynchronisateur biventriculaire.....	37

Chapitre 5. Instrumentation.....	39
5.1. Ventriculographie isotopique tomographique.....	39
5.2. Reconstruction.....	39
5.3. Technique basée sur les comptes	40
5.4. Évaluation et validation de la technique basée sur les comptes.....	43
Chapitre 6. Résultats	45
6.1. Validation du modèle canin	45
6.2. Durée du complexe QRS en CRT	49
6.3. Fonction ventriculaire gauche	55
6.4. Fonction ventriculaire droite	60
Chapitre 7. Discussion	66
7.1. Validation du modèle canin	66
7.2. Durée du complexe QRS en CRT	66
7.3. Fonction ventriculaire gauche	67
7.4. Fonction ventriculaire droite	68
7.5. Limites	70
Conclusion	72

Liste des tableaux

Tableau I : Classification du *New York Heart Association* (NYHA) permettant la catégorisation des patients souffrants d'IC.

Tableau II : Classification de l'*American College of Cardiology* (ACC) et de l'*American Heart Association* (AHA) qui permet une catégorisation des patients souffrant d'IC.

Tableau III : Avantages et inconvénients de différentes modalités utilisées pour l'optimisation du délai V-V.

Tableau IV : Avantages et inconvénients des différents marqueurs de la fonction ventriculaire gauche.

Tableau V : Comparaison des valeurs moyennes des marqueurs de la fonction cardiaque entre les sujets MIC et les sujets MS.

Tableau VI : Relations entre différents marqueurs de la fonction ventriculaire gauche et le QRS chez des sujets MS et MIC en CRT.

Tableau VII : Analyse corrélationnelle r de Spearman entre le QRS et les divers marqueurs de la fonction ventriculaire gauche mesurés sur 9 modes de resynchronisation (RV, BiV, LV, ± 10 ms, ± 20 ms et ± 30 ms). Les analyses ont été répétées pour 5 sujets MS et 2 sujets MIC.

Tableau VIII : ANOVA à mesures répétées et post-test de tendance linéaire de différents marqueurs de la fonction systolique ventriculaire gauche. Le nombre de sujets par analyse est présenté comme l'addition des sujets MS et des sujets MIC.

Tableau IX : ANOVA à mesures répétées des valeurs des FEVD et des dp/dt_{\max} chez les sujets MS et MIC pour les modes LV, RV et BiV avec analyses de comparaisons multiples de Tukey.

Tableau X : ANOVA à mesures répétées et post-test de tendance linéaire de la FEVD et du dP/dt_{\max} du VD. Le nombre de chiens par analyse est présenté comme l'addition des sujets MS et des sujets MIC.

Tableau XI : Corrélation r de Pearson entre les marqueurs de la fonction ventriculaire droite et ventriculaire gauche de 9 modes de resynchronisation pour 5 sujets MS et 2 sujets MIC.

Liste des figures

Figure 1 : Délai d'activation (délai V-V) optimisant la fonction ventriculaire gauche mesuré par échocardiographie. L'activation précoce de l'électrode LV est optimale chez 55% des patients.

Figure 2 : Fluoroscopie permettant de visualiser le cathéter d'ablation du NAV, la sonde auriculaire, l'électrode VG, l'électrode VD ainsi qu'une électrode de l'ECG.

Figure 3 : Exemples d'images en vues standards (a, b, c) ainsi que leur image correspondante une fois le masque isolant (rouge) appliqué (d, e, f)

Figure 4 : Division du VG en 17 segments associés aux régions d'irrigation des artères coronaires.

Figure 5 : Un filtre ne conservant que les 2 premières harmoniques dans l'espace de Fourier est appliqué à la TAC.

Figure 6 : Comparaison de la mesure de la FEVG par la technique basée sur les comptes ($FEVG_{CB}$) et la technique de ventriculographie planaire ($FEVG_{planaire}$).

Figure 7 : Comparaison de la mesure du volume du VG mesuré par la technique basée sur les comptes ($Volumes_{CB}$) par rapport à la mesure par IRM ($Volumes_{IRM}$)

Figure 8 : Comparaison des FEVG entre les sujets MIC et les sujets MS.

Figure 9 : Comparaison des FEVD entre les sujets MIC et les sujets MS.

Figure 10 : Comparaison des VTD entre les sujets MIC et les sujets MS.

Figure 11 : Comparaison de la durée des complexes QRS entre les sujets MIC et les sujets MS.

Figure 12 : Comparaison des CHI entre les sujets MIC et les sujets MS.

Figure 13 : Relation entre le QRS et la le dp/dt_{max} du VG chez des sujets MS et MIC en CRT.

Figure 14 : Relation entre le QRS et la FEVG chez des sujets MS et MIC en CRT.

Figure 15 : Relation entre le QRS et le délai intra-ventriculaire ($|\Phi_{SL}|$) chez des sujets MS et MIC en CRT.

Figure 16 : Relation entre le QRS et le CHI chez des sujets MS et MIC en CRT.

Figure 17 : Relation entre le QRS et le délai inter-ventriculaire (Φ_{VGD}) chez des sujets MS et MIC en CRT.

Figure 18 : Modes pures optimisant la FEVG chez 6 sujets MS et 11 sujets MIC.

Figure 19 : Modes de resynchronisation optimisant la FEVG chez 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

Figure 20 : Différence entre la FEVG du mode optimal et la FEVG du mode BiV chez les sujets MS et MIC.

Figure 21 : Valeur moyenne de la FEVG en fonction du mode de resynchronisation pour 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

Figure 22 : Valeur moyenne de l'index cardiaque en fonction du mode de resynchronisation pour 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

Figure 23: Valeur moyenne du dP/dt_{max} en fonction du mode de resynchronisation pour 4 sujets MS et 2 sujets MIC.

Figure 24 : Valeur moyenne du CHI en fonction du mode de resynchronisation pour 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

Figure 25 : Valeur de la FEVD en fonction du mode de resynchronisation chez les sujets MS et MIC.

Figure 26 : Valeur du dP/dt_{max} du VD en fonction du mode de resynchronisation chez les sujets MS et MIC.

Figure 27 : Valeur moyenne de la FEVD en fonction du mode de resynchronisation pour 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

Figure 28 : Valeur moyenne du dP/dt_{\max} du VD en fonction du mode de resynchronisation pour 3 sujets MS et 2 sujets MIC.

Liste des abréviations

$|\Phi_{SL}|$: Délai intra-ventriculaire
 Φ_{VGVD} : Délai inter-ventriculaire
 ACC : American College of Cardiology
 AHA : American Heart Association
 BBG : Bloc de branche gauche
 CHI : Indice d'homogénéité de contraction
 CMP : Cardiomyopathie
 CMD : cardiomyopathie dilatée
 CRT : Thérapie de resynchronisation cardiaque (*Cardiac Resynchronization therapy*)
 Délai A-V : Délai auriculo-ventriculaire
 Délai V-V : Délai entre l'activation des électrodes gauche et droite lors d'une resynchronisation biventriculaire
 DLC : *Delayed LV Longitudinal Contraction*
 dp/dt_{max} : Variation de pression maximale
 ECG : Électrocardiogramme
 FE_R : Fraction d'éjection régionale
 FEVD : Fraction d'éjection du ventricule droit
 FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
 IC : Insuffisance cardiaque
 IRM : Imagerie par résonance magnétique
 MIC : Groupe modèle d'insuffisance cardiaque
 MS : Groupe modèle sain
 NAV : Nœud auriculo-ventriculaire
 NYHA : *New York Heart Association*
 SEM : Écart-type de la moyenne
 TAC : *Time-activity curve*
 TCIV : Trouble de conduction intra-ventriculaire
 VD : Ventricule droit
 VG : Ventricule gauche
 VTD : Volume télédiastolique

Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à la collaboration et l'appui de plusieurs personnes à qui je tiens à témoigner ma reconnaissance.

D'abord, j'exprime ma gratitude à mon directeur de mémoire, Dr François Harel, pour sa grande disponibilité, son implication soutenue, son support et ses judicieux conseils, sans qui ce mémoire n'aurait pas vu le jour.

Je désire également remercier tous mes collègues à l'ICM ; Maryse Bolduc, Vincent Finnerty, Thanh-Thuy Vo Thang et Sébastien Authier, qui ont su stimuler ma réflexion à travers nos nombreuses discussions.

Je tiens à souligner la contribution de Dr Bernard Thibault et Evelyn Landry sans qui ce projet n'aurait pas pu être réalisé.

Au plan personnel, je voudrais exprimer ma reconnaissance envers mes parents pour leur support et leurs nombreux encouragements. Finalement, un merci spécial à Marie-Michèle, pour son soutien inconditionnel dans tout ce que j'entreprends.

Introduction

Les troubles de conduction cardiaque sont présents chez près de 80% des patients atteints de cardiomyopathie (CMP) dilatée non-ischémique et peuvent prendre la forme de bloc de branche gauche (BBG), d'hémi-bloc antérieur gauche ou de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré [1, 2]. En présence de ces troubles de conduction ventriculaire, le synchronisme de la contraction mécanique des ventricules est compromis. D'une part, les parois qui présentent une contraction précoce ne parviennent pas à élever suffisamment la pression ventriculaire pour créer une éjection efficace. D'autre part, les parois qui se contractent tardivement le font en présence d'un stress élevé puisque le myocarde adjacent est déjà contracté. Dans les deux cas, la contraction se caractérise par une faible efficacité et peut présenter des phénomènes dyskinétiques [3].

La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) est un traitement qui vise à éliminer l'asynchronisme ventriculaire et les effets néfastes qui y sont associés [4]. Des études ont démontré que la CRT permet d'augmenter la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), d'augmenter la pression systolique et de diminuer la pression diastolique chez les patients atteints d'un trouble de conduction au niveau du ventricule gauche (VG) [5-7]. De plus, la CRT permet, à long terme, un remodelage inverse du VG [8]. Cependant, il a été montré que plus de 30% des patients porteurs d'un tel appareil ne présentent aucune amélioration de leur fonction ventriculaire gauche [9-11].

Avec l'avènement de nouveaux appareils, il est maintenant possible d'induire un délai d'activation entre les électrodes ventriculaires. Il a été démontré qu'une resynchronisation biventriculaire non-simultanée peut s'avérer supérieure à une resynchronisation simultanée conventionnelle [12]. Le but de la présente étude consiste à examiner la réponse ventriculaire gauche et droite à la CRT puis à évaluer le comportement des marqueurs de la fonction cardiaque selon différents modes de resynchronisation.

Chapitre 1. Insuffisance cardiaque

1.1. Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie caractérisée par l'incapacité du cœur à produire un débit suffisamment élevé pour répondre aux demandes métaboliques de l'organisme [13]. Le risque de développer une IC au cours d'une vie s'élève à près de 20 % chez les hommes et les femmes. Même en l'absence d'infarctus du myocarde, le risque de développer une IC s'élève à 11% chez l'homme et à 17% chez la femme [14]. Au Canada, il est estimé que plus de 1 250 000 individus sont atteints d'IC [15]. Aux États-Unis, l'incidence annuelle est évaluée à 550 000 cas et la prévalence se situe à plus de 5 millions d'individus [16]. Les coûts directs et indirects associés à l'IC y sont estimés à 37,2 milliards de dollars pour l'année 2009 [17]. Plusieurs facteurs ont été identifiés comme pouvant contribuer à l'IC, notamment l'hypertension artérielle, les maladies cardiaques athérosclérotiques et le diabète [17].

L'IC se manifeste par divers symptômes et signes tels l'œdème aux membres inférieurs, l'intolérance à l'effort et l'orthopnée [18]. La physiopathologie de l'IC permet de distinguer l'IC d'origine systolique de l'IC d'origine diastolique ainsi que l'IC aiguë de l'IC chronique. L'IC systolique est caractérisée par une contractilité du myocarde compromise, entraînant une diminution de la FEVG. Une cicatrice secondaire à un infarctus du myocarde ou un trouble de conduction peuvent engendrer une telle dysfonction. L'IC diastolique est, quant à elle, induite par un trouble de remplissage de la cavité ventriculaire qui peut être secondaire à une relaxation inadéquate ou à une hypertrophie cardiaque. Finalement, une IC peut provenir d'une insulte aiguë, par exemple un infarctus du myocarde ou encore d'un processus chronique telle une maladie valvulaire ou une hypertension artérielle essentielle. Il est à noter qu'une IC chronique peut être décompensée par un événement aigu [13, 19, 20].

Afin d'évaluer la sévérité de l'IC ou d'effectuer le suivi de patients, il est possible d'utiliser divers marqueurs de la fonction ventriculaire telles la FEVG ou la variation de pression maximale (dP/dt_{max}). Il est également possible d'utiliser la gravité des symptômes présentés par le patient, mais ces derniers ne doivent pas être utilisés comme seul indicateur de la fonction cardiaque [21]. Différents systèmes de classification ont été proposés pour qualifier la capacité à l'effort des patients. La classification du *New York Heart Association* (NYHA) est couramment utilisée (Tableau I).

Classe NYHA	Description
I	Aucun symptôme lors d'activités normales
II	Limitation faible des activités, le patient demeure confortable au repos et lors d'un exercice d'intensité modérée
III	Limitation marquée des activités, le patient n'est confortable qu'au repos
IV	Présence de symptômes même lorsque le patient est au repos

Tableau I: Classification du *New York Heart Association* (NYHA) permettant la catégorisation des patients souffrants d'IC.

L'*American College of Cardiology* (ACC) et l'*American Heart Association* (AHA) ont développé une classification qui inclut également les patients asymptomatiques (Tableau II) [22]. Cette classification présente l'avantage de permettre la modulation et le suivi du traitement.

Classe ACC/AHA	Définition
A	Risque élevé d'IC, sans la présence de maladies cardiaques structurelles ou de symptômes
B	Maladie cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique
C	Présence de symptômes d'IC à un moment ou un autre
D	IC en phase réfractaire terminale

Tableau II : Classification de l'*American College of Cardiology* (ACC) et de l'*American Heart Association* (AHA) qui permet une catégorisation des patients souffrant d'IC.

1.2. Traitement

Les thérapies pharmacologiques conventionnelles pour le traitement de l'IC comprennent notamment l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), de β -bloqueurs et de diurétiques. Ces traitements permettent un contrôle des symptômes ainsi qu'une diminution de la mortalité en modulant la pré-charge, la post-charge et la contractilité ventriculaire [19]. L'utilité des stimulateurs-défibrillateurs a également été démontrée, principalement au niveau de la réduction des morts subites. Finalement, les patients atteints d'IC présentant des troubles de conduction, tel un BBG, peuvent bénéficier d'une CRT. Malgré la multitude de traitements disponibles, le pronostic d'un patient atteint d'IC demeure sombre. En effet, la mortalité après une année s'élève à 28 % chez l'homme et à 24 % chez la femme tandis que la mortalité après cinq ans atteint 59 % chez l'homme et 45 % chez la femme [23].

1.3. Remodelage

Le remodelage cardiaque est un phénomène fréquent chez les patients atteint d'IC et constitue un indicateur de l'évolution de cette maladie. Le remodelage cardiaque est défini

comme étant un ensemble de changements moléculaires, cellulaires et interstitiels affectant la forme, la dimension et la fonction cardiaque. Ce phénomène résulte d'une expression génique altérée en réponse à un débalancement hémodynamique ou neurohormonal [24]. Un remodelage peut être physiologique, comme chez un athlète qui adapte sa capacité cardiaque en réponse à l'exercice, ou il peut être pathologique, comme chez un patient souffrant d'IC. Le remodelage pathologique est un mécanisme compensatoire efficace à court terme mais qui, à long terme, nuit à la fonction cardiaque. Le remodelage cardiaque pathologique présente deux formes principales en fonction de l'étiologie :

1. Une surcharge volémique, comme dans la régurgitation aortique, entraîne une hypertrophie de type excentrique. La cavité ventriculaire augmente de volume et la paroi n'épaissit pas de façon proportionnelle. Une diminution de la FEVG peut être observée en raison de l'augmentation du volume télédiastolique (VTD).
2. Une augmentation de la post-charge, telle que présente dans la sténose aortique ou l'hypertension artérielle, entraîne une hypertrophie de type concentrique. Les parois épaississent en obstruant la lumière et le ventricule peut alors devenir réfractaire au remplissage.

1.4. Anomalies électromécaniques

L'IC, comme plusieurs autres maladies cardiaques, peut être associée à une atteinte progressive des fibres du réseau de conduction cardiaque [25]. En effet, approximativement le tiers des patients atteints d'IC présentent des délais de conduction [2]. Lorsque le réseau de conduction est atteint, la propagation normale fait place à une dépolarisation de proche en proche qui est nettement plus lente et moins organisée. Ce type d'anomalie est associé à un mauvais pronostic dans l'IC [4]. La propagation de proche en proche se retrouve notamment chez les patients atteints d'un BBG, trouble présent chez près de 30 % des patients atteints d'IC [16]. De plus, des anomalies de conduction entraînant une contraction ventriculaire désordonnée peuvent contribuer à l'IC [3, 26]. Les troubles de conduction se

présentent sous la forme de quatre types de délais anormaux : délai auriculo-ventriculaire, délai inter-ventriculaire, délai intra-ventriculaire et délai intra-mural.

Le délai auriculo-ventriculaire (délai A-V) correspond au délai entre la dépolarisation des oreillettes et celle des ventricules. En conditions physiologiques, le délai A-V est régi par le nœud auriculo-ventriculaire (NAV) et le réseau de His-Purkinje. Un délai A-V optimal amène la contraction des oreillettes au dernier tiers de la diastole, maximisant l'effet de Frank-Starling sur le VG [19]. Le délai inter-ventriculaire correspond au délai entre les contractions des ventricules et le délai intra-ventriculaire fait référence à la contraction des différentes régions du VG. Le délai intra-mural fait, quant à lui, référence à la propagation de la dépolarisation de l'endocarde à l'épicarde. Le délai intra-mural peut être allongé dans certaine pathologie comme dans le cas des BBG [27].

Chapitre 2. Thérapie de resynchronisation cardiaque

2.1. Définition

La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT – *cardiac resynchronization therapy*) a fait son apparition il y a une vingtaine d'années. Elle a été introduite comme traitement de l'IC en réponse à l'inefficacité des traitements médicaux chez certains patients. Depuis, la CRT constitue la thérapie non pharmacologique la plus efficace dans le traitement de cette maladie [28]. La CRT se définit classiquement comme la stimulation simultanée des ventricules gauche et droit, par une électrode implantée au niveau de l'endocarde du ventricule droit (VD) par voie veineuse et par une autre électrode, installée par canulation du sinus coronaire, au niveau de l'épicarde du VG [29]. À l'aide de ces électrodes, il est possible de moduler les deux premiers niveaux de délai pouvant poser problème en cas d'IC, c'est-à-dire le délai inter-ventriculaire et le délai intra-ventriculaire. Avec l'ajout d'une sonde auriculaire, il devient aussi possible d'influencer le délai A-V. L'impact de la CRT sur le délai intra-mural est quant à lui moins connu, mais ce dernier jouerait un rôle secondaire, après celui des délais A-V et intra-ventriculaire [30].

2.2. Objectifs

Les troubles de conduction cardiaque sont fréquents chez les patients souffrant d'IC et en présence de ceux-ci, le synchronisme de la contraction mécanique du ventricule peut être compromis. Une contraction désorganisée est caractérisée par une faible efficacité et par des phénomènes dyskinétiques qui peuvent contribuer à l'IC [3, 26]. C'est dans cette optique que la CRT a été développée; un traitement qui vise à éliminer l'asynchronisme ventriculaire et, par le fait même, augmenter l'efficacité de la contraction [4, 31]. Aujourd'hui encore, les effets de la CRT ne sont pas complètement identifiés, mais il est admis que ceux-ci peuvent être liés à: 1) une amélioration de la fonction systolique du VG; 2) une réduction de la régurgitation mitrale; et 3) un remodelage inverse [32].

2.3. Critères de sélection

Actuellement, l'AHA recommande l'implantation d'une CRT chez les patients atteints d'IC de classe NYHA III ou IV, souffrant de CMP dilatée ou ischémique, avec une FEVG faible ($\leq 35\%$) et un complexe QRS élargi (≥ 120 ms) [33]. À partir de ces critères, 70% des patients qui ne répondent pas aux thérapies pharmacologiques conventionnelles présentent une diminution de la mortalité et une amélioration significative de leur qualité de vie [34-38]. Cependant, ces bénéfices ne sont pas observés en l'absence de dyssynchronisme en pré-thérapie [32, 39, 40]. Finalement, plus de 30% des patients porteurs de cette thérapie ne présentent aucune amélioration de leur fonction ventriculaire gauche sans qu'on ne sache pourquoi [9-11]. Pour ces raisons, plusieurs estiment que les critères de sélection de la CRT ne sont pas optimaux [41, 42].

2.4. Efficacité de la CRT

Plusieurs études se sont attardées à l'impact d'une CRT chez des patients souffrant d'IC et présentant un BBG ou un trouble de conduction intra-ventriculaire (TCIV). Les bénéfices associés à la thérapie comprennent notamment une amélioration de la fonction ventriculaire gauche, un remodelage cardiaque inverse ainsi qu'une diminution des symptômes rapportés par les patients.

En premier lieu, des études ont démontré que la CRT permet d'augmenter la FEVG, l'index cardiaque et le dP/dt_{max} , tous des marqueurs de la fonction ventriculaire gauche [5, 36, 43, 44]. La CRT permet également d'augmenter la contractilité du ventricule, sans toutefois augmenter sa demande énergétique, contrairement aux traitements inotropes habituels [44, 45]. Plus encore, une élévation de la fréquence cardiaque entraîne une augmentation de la contractilité lors d'une stimulation biventriculaire, phénomène absent chez les patients souffrant d'IC sévère [46]. En second lieu, la CRT permet, à long terme, un remodelage inverse régional et global des protéines des cardiomyocytes du VG et une diminution de l'apoptose de ces dernières, augmentant l'efficacité du traitement à long

terme [8, 47]. Ce remodelage inverse constitue d'ailleurs un marqueur clé dans la prédiction de la mortalité chez les porteurs d'une CRT [48]. En troisième lieu, l'étude MIRACLE a démontré que les patients traités par CRT présentaient une diminution des symptômes significativement supérieure à celle des patients traités par la thérapie pharmacologique standard. Dans cette étude, les patients ayant bénéficié d'une CRT ont vu une augmentation de la distance marchée en 6 minutes, de la qualité de vie, de la résistance à l'effort et une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA. [34]. Finalement, plusieurs études ont démontré que la CRT permet de diminuer la mortalité chez une population atteinte d'IC [34, 35, 37, 49].

2.5. Optimisation du délai A-V

La relation entre le délai A-V et le dp/dt_{max} du VG varie d'une personne à l'autre, chaque individu possédant son propre délai A-V optimal, d'où la nécessité de son optimisation. Il a été démontré que l'optimisation du délai A-V lors d'une CRT prolongée avait un impact positif sur la fonction systolique du VG [12]. Cependant, la fonction systolique du VD et la fonction diastolique du VG ne bénéficient pas d'une telle optimisation. De plus, la majorité des avantages liés à la CRT demeurent indépendants du délai A-V [5]. Dans le contexte d'une CRT, il est voulu que la dépolarisation ventriculaire provienne des électrodes et non d'une décharge du NAV. Pour cette raison, l'utilisation d'un délai A-V relativement court est recommandée. Finalement, un délai A-V inapproprié peut induire une régurgitation mitrale ou tricuspidiennne, entraînant une fonction cardiaque sous-optimale [50-52]. En somme, l'optimisation du délai A-V est importante pour trois principales raisons: 1) permettre de maximiser la pré-charge du VG en maximisant le temps de remplissage, 2) s'assurer que la dépolarisation ventriculaire origine des électrodes et 3) minimiser la régurgitation mitrale ou tricuspidiennne. À ce jour, plusieurs techniques sont utilisées pour mesurer le délai A-V optimal, mais la modalité la plus utilisée demeure l'échocardiographie [16].

2.6. Optimisation du délai d'activation

Initialement, les appareils de CRT permettaient trois modes de stimulation: l'activation de l'électrode du VG (mode LV), l'activation de l'électrode du VD (mode RV) et l'activation simultanée des deux électrodes ventriculaires (mode BiV). Plusieurs études se sont attardées aux effets de ces différents modes chez des patients souffrant d'IC avec BBG. Nelson et al. ont démontré, à partir d'une cohorte de patients souffrant de cardiomyopathie dilatée (CMD) avec BBG, une nette amélioration de la fonction systolique ventriculaire gauche par une stimulation en mode BiV ou en mode LV [44]. Par la suite, Vollmann et al. ont démontré que le mode RV, en comparaison aux modes LV et BiV, nuit à la fonction systolique du VG lors d'une tachycardie [46].

Les nouveaux appareils de CRT permettent d'introduire un délai d'activation entre les électrodes ventriculaires allant de -80 ms à +80 ms (délai V-V). Cette nouvelle caractéristique technique a d'abord été introduite dans le but de compenser l'effet d'une installation sous-optimale de l'électrode gauche [4, 12]. Plusieurs facteurs suggèrent qu'une activation séquentielle est bénéfique:

1. Dans un contexte purement physiologique, la dépolarisation des ventricules n'est pas simultanée. En effet, le VD débute sa dépolarisation au niveau de la paroi septale quelques millisecondes avant celle du VG [53].
2. La position des électrodes par rapport au myocarde doit être prise en considération. En effet, l'électrode droite se trouve sur l'endocarde alors que l'électrode gauche se situe au niveau de l'épicarde. Avant d'atteindre le système de conduction sub-endocardial, l'impulsion provenant de l'électrode gauche doit donc traverser la totalité de la couche myocardique [28].
3. Tel que mentionné précédemment, la position anatomique de l'électrode gauche varie selon l'installation et l'anatomie coronarienne, entraînant ainsi des patrons de contraction différents.

4. Le degré d'asynchronisme mécanique est dépendant de la pathologie sous-jacente et la présence d'une cicatrice ou de tout autre obstacle à la conduction normale peut entraîner des patrons de dépolarisation différents [54].

Depuis, il a été démontré qu'une resynchronisation biventriculaire non-simultanée peut s'avérer plus efficace qu'une resynchronisation simultanée conventionnelle, entraînant des améliorations cliniques significatives [12, 55]. Il ressort que plus de 75% des patients ont un délai V-V optimal qui se situe entre -40 ms et +40 ms [56]. De plus, dans la majorité des cas, le délai optimisant la fonction ventriculaire gauche nécessite l'activation précoce de l'électrode gauche (Figure 1) [56-58]. Ceci n'est pas surprenant considérant qu'une stimulation RV seule induit une dépolarisation analogue à un BBG [59]. Finalement, il a aussi été démontré qu'une optimisation doit être effectuée à nouveau après 6 à 12 mois suivant l'optimisation post-implantation. Cet ajustement s'avère nécessaire en raison du remodelage inverse induit par la CRT qui modifie les patrons de conduction ventriculaire [60, 61].

2.6.1. Fonction ventriculaire gauche

Diverses techniques utilisant de multiples modalités ont été développées au fil du temps afin d'optimiser le délai V-V. Chacune de ces techniques présentent des avantages et des inconvénients liés à leur utilisation (Tableau III). Voici un aperçu des 5 modalités les plus répandues :

2.6.1.1. Optimisation par cathéter

La technique de référence visant à optimiser la CRT consiste à évaluer la contraction ventriculaire via le dP/dt_{max} du VG, le tout à l'aide d'un cathéter à pression intra-ventriculaire. Cette technique est surtout utilisée afin de déterminer le mode de stimulation (RV, LV ou BiV simultanée) permettant de maximiser le dP/dt_{max} [55, 62]. Kurzidim et al. ont utilisé cette technique afin de déterminer le délai V-V optimisant la

fonction ventriculaire gauche [63]. Ces derniers ont démontré, à partir d'un échantillon composé de 22 patients souffrant d'IC, que l'activation séquentielle des électrodes permet d'obtenir un dP/dt_{max} supérieur à celui obtenu par activation BiV, RV ou LV. Ils ont ainsi démontré la présence d'une amélioration de la fonction ventriculaire gauche en stimulation séquentielle, généralement avec une activation précoce de l'électrode LV. L'optimisation du délai V-V à l'aide d'un cathéter représente une technique établie qui demeure cependant invasive en comparaison à l'échocardiographie ou à la ventriculographie isotopique. Cette technique n'est donc pas appropriée pour un suivi de routine [64].

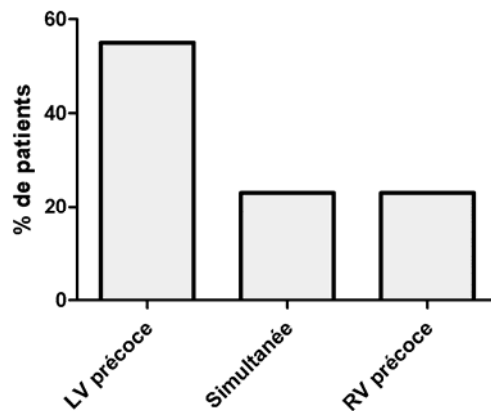


Figure 1 : Délai d'activation (délai V-V) optimisant la fonction ventriculaire gauche mesuré par échocardiographie. L'activation précoce de l'électrode LV est optimale chez 55% des patients [56].

2.6.1.2. Échocardiographie

Sogaard et al., à l'aide de l'échocardiographie tridimensionnelle et du Doppler tissulaire, ont été parmi les premiers à démontrer les bénéfices associés à la stimulation séquentielle [54]. Depuis, plusieurs études ont démontré l'utilité de l'échocardiographie dans l'optimisation du délai V-V et ce, à partir de paramètres tels le volume d'éjection ou le temps d'éjection systolique maximal (*time to peak systolic velocity*) [65-68]. L'utilisation

de l'échocardiographie est largement répandue, mais cette méthode comporte quelques inconvénients, dont le fait que l'application de ces techniques requiert un temps considérable et que la reproductibilité des résultats demeure limitée en contexte clinique [61, 69, 70].

2.6.1.3. Ventriculographie isotopique

La ventriculographie isotopique est une modalité qui permet de quantifier la fraction d'éjection de façon précise et reproductible, en plus de permettre l'évaluation du dyssynchronisme ventriculaire [71, 72]. La technique de choix pour la mesure de la FEVG demeure encore aujourd'hui la ventriculographie planaire, mais la ventriculographie SPECT permet également une évaluation précise et reproductible de la FEVG [73]. Burri et al. ont été les premiers à appliquer cette technique dans l'optique d'optimiser le délai V-V [70]. Cette étude consistait à calculer la FEVG et à évaluer le synchronisme ventriculaire chez 27 patients porteurs d'une CRT. Ils ont démontré qu'une optimisation du délai V-V entraînait un changement considérable dans la FEVG et que ces changements pouvaient être mesurés de façon reproductible et non-invasive, conférant un avantage considérable à cette technique.

2.6.1.4. Cardiographie à impédance

Déjà employée pour optimiser le délai A-V, la cartographie à impédance est désormais utilisée afin d'optimiser le délai V-V [64, 74, 75]. Cette technique consiste à mesurer les changements d'impédance au niveau du thorax. L'impédance mesurée varie notamment en fonction du débit aortique, permettant ainsi l'évaluation du volume d'éjection et, par le fait même, du débit cardiaque. Heinroth et al. ont utilisé cette technique afin d'optimiser le débit cardiaque chez 46 patients porteurs d'une CRT [64]. Les résultats de cette étude montraient que l'utilisation d'une stimulation séquentielle améliore le débit cardiaque de façon significative. Cette technique est non invasive, mais elle est une évaluation simplifiée de la fonction cardiaque, n'informant pas sur les changements subtils

du synchronisme ventriculaire. De plus, elle constitue une évaluation indirecte de la fonction cardiaque nécessitant une calibration [76].

2.6.1.5. Pléthysmographie

Butter et al. ont suggéré de mesurer la réponse à la CRT à l'aide d'une pléthysmographie digitale [77]. Ces auteurs visaient à développer une technique simple, sans risque pour le patient, peu coûteuse et reproductible. L'étude a révélé que la pléthysmographie digitale permet d'évaluer la pression différentielle aortique et ainsi obtenir un marqueur de la fonction ventriculaire gauche. Whinnett et al. ont, quant à eux, réussi à utiliser cette technique afin d'optimiser le délai V-V [78]. Tout comme la cartographie à impédance, la pléthysmographie est une mesure simplifiée et indirecte de la fonction cardiaque [79].

Modalité d'optimisation	Avantages	Inconvénients
Cathéter à pression	Mesure directe de la fonction	Technique invasive
Échocardiographie	Relativement simple et répandue	Reproductibilité limitée
Ventriculographie isotopique	Résultats reproductibles Technique évaluant le dyssynchronisme	Requiert un temps important pour l'obtention des mesures Peu d'études sur le sujet
Cardiographie à impédance	Simple, accessible et non-invasive	Mesure simplifiée et indirecte
Pléthysmographie	Simple, accessible et non-invasive	Mesure simplifiée et indirecte

Tableau III : Avantages et inconvénients de différentes modalités utilisées pour l'optimisation du délai V-V.

2.6.2. Fonction ventriculaire droite

L'optimisation de la fonction ventriculaire droite n'est pas pratique courante lors de l'implantation d'une CRT. Puisque la CRT a d'abord été développée dans le but de traiter le dyssynchronisme du VG, peu d'études se sont attardées à la fonction ventriculaire droite [80, 81]. De plus, il est difficile d'obtenir une mesure robuste et reproductible de la fonction du VD en raison de sa morphologie difficilement modélisable [82-84]. Or, il est admis que le VD joue un rôle important dans l'IC, car la fonction et la dimension du VD ainsi que la pression des artères pulmonaires sont tous intimement liées à la stratification du risque. La fonction ventriculaire droite est d'ailleurs un prédicteur de la réponse aux traitements pharmacologiques [41, 85-89]. Gavazzi et al. ont démontré que la fonction ventriculaire droite, mesurée à l'aide de la fraction d'éjection du VD (FEVD), est un déterminant crucial du pronostic chez des patients atteints d'IC sévère [89]. Certains auteurs vont même jusqu'à suggérer qu'une partie des patients ne répondent pas à la CRT en raison d'une détérioration de la fonction ventriculaire droite secondaire à une anomalie d'activation mécanique du VD [84].

Les effets de la CRT sur la fonction ventriculaire droite ne sont pas à négliger. On peut regrouper ces effets en deux groupes: une variation de la post-charge et une modification du synchronisme ventriculaire. La post-charge du VD, associée à la pression des artères pulmonaires, est modulée par différents éléments, dont la fonction ventriculaire gauche, le degré de régurgitation mitrale et les résistances vasculaires pulmonaires [80]. Le synchronisme mécanique du VD est quant à lui modifié par la position des électrodes, le mode de stimulation et l'intégrité du réseau de conduction [81].

Quelques études ont rapporté une amélioration de la fonction ventriculaire droite lors de l'implantation d'une CRT en mode BiV [32, 80-82]. Un remodelage inverse ainsi qu'une diminution du volume du VD ont été observés et ce, de façon plus marquée chez les

patients présentant une dilatation du VD avant l'implantation de la CRT. Ces changements ont été associés à une réduction de la sévérité de la régurgitation tricuspide et à une diminution des pressions des artères pulmonaires [32]. De plus, il a été démontré que l'amélioration de la fonction ventriculaire droite n'est pas seulement due à une meilleure fonction ventriculaire gauche, mais bien à une modification du synchronisme ventriculaire droit [80-82]. Ainsi, les modifications de la fonction du VD ne sont pas seulement secondaires à la réponse du VG à la CRT, mais présentent une composante indépendante qui ne peut être mesurée à partir des paramètres usuels du VG. Compte tenu de ces faits, il devient nécessaire de mieux comprendre la réponse du VD aux différents modes de stimulations dans le but d'effectuer une optimisation globale du délai V-V.

Chapitre 3. Marqueurs de la fonction cardiaque

3.1. Fraction d'éjection du ventricule gauche

La fraction d'éjection du VG est le marqueur de la fonction systolique le plus accepté [18]. La FEVG est couramment utilisée dans l'évaluation et le suivi de l'IC puisque sa valeur est liée au pronostic des patients [90]. Elle fait d'ailleurs partie des critères de sélection pour l'implantation d'un resynchronisateur biventriculaire [33]. De plus, la ventriculographie isotopique permet la mesure de ce paramètre de façon précise et reproductible [71, 72]. La FEVG s'obtient en divisant le volume d'éjection par le VTD. Elle se calcule de la façon suivante:

$$FEVG = \frac{VTD - VTS}{VTD}$$

, où VTD désigne volume télédiastolique et VST désigne volume télésystolique. La FEVG permet une appréciation globale de la fonction systolique du VG. Plus encore, une augmentation de la FEVG corrèle avec une amélioration des divers paramètres hémodynamiques et ce, immédiatement après l'activation de la CRT [91]. Par contre, elle est dépendante de la pré-charge et n'informe pas directement sur le synchronisme ventriculaire. Il est à noter que la même formule peut s'appliquer au VD et qu'il est ainsi possible d'obtenir une fraction d'éjection du VD (FEVD).

3.2. Synchronisme intra-ventriculaire

L'efficacité d'une contraction ventriculaire est augmentée par un synchronisme des mouvements convergents des différentes parois du ventricule [3]. En présence de troubles de conduction intra-ventriculaire, ce synchronisme peut être compromis, altérant ainsi la fonction systolique du ventricule. Il est alors question de dyssynchronisme intra-ventriculaire ou de délais intra-ventriculaires.

Le dyssynchronisme ventriculaire peut être évalué par différentes modalités dont l'échocardiographie, la médecine nucléaire, la résonance magnétique (IRM) et l'électrocardiographie (ECG) [92]. En plus, chacune de ces techniques utilise différents

paramètres afin d'évaluer le synchronisme intra-ventriculaire. Parmi toutes les modalités d'imagerie énumérées précédemment, l'échocardiographie est celle qui présente la plus grande variété de ces paramètres. Bien que l'échocardiographie présente l'avantage d'être disponible dans la majorité des centres et d'être non-invasive, la reproductibilité des mesures demeure problématique [61, 90]. L'étude PROSPECT s'est d'ailleurs attardée aux mesures du synchronisme intra-ventriculaire obtenues par cette modalité pour prédire la réponse à la CRT [42]. L'étude souligne que le dyssynchronisme intra-ventriculaire déterminé par l'échocardiographie n'a pas de valeur prédictive significative au niveau de la réponse des patients à la CRT. Or, plusieurs études soutiennent que le degré de dyssynchronisme intra-ventriculaire prédit la réponse à la CRT [40, 93, 94]. Ces données soulèvent la possibilité que l'évaluation du dyssynchronisme intra-ventriculaire par l'échocardiographie soit inexacte.

Afin d'évaluer de manière qualitative et quantitative le dyssynchronisme ventriculaire, il est également possible d'utiliser la ventriculographie isotopique et le *SPECT blood pool* [70-72, 95]. Grâce à ces modalités, le dyssynchronisme intra-ventriculaire est évalué par le délai entre la contraction de la paroi latérale et celle de la paroi septale du VG ou encore par l'écart-type des phases mesurées en plusieurs points. Finalement, il est à noter que le dyssynchronisme intra-ventriculaire évalué par ventriculographie isotopique corrèle avec les marqueurs hémodynamiques [72].

3.3. Synchronisme inter-ventriculaire

Le dyssynchronisme inter-ventriculaire correspond à un délai anormal entre l'activation mécanique du VG et celle du VD. Ce marqueur du synchronisme ventriculaire est modulé par la présence de troubles de conduction tel un BBG ou un TCIV. Le synchronisme inter-ventriculaire a un impact sur la fonction ventriculaire gauche puisque les performances des ventricules sont interdépendantes [96]. Plus encore, le délai inter-ventriculaire s'est avéré être un prédicteur de la réponse à la CRT. Les bénéfices associés à la resynchronisation biventriculaire étaient d'ailleurs initialement attribués à une

diminution du dyssynchronisme inter-ventriculaire [71]. Depuis, des études ont démontré qu'une telle resynchronisation permettait en effet de réduire le délai inter-ventriculaire et que ce changement corrélait avec une amélioration de la FEVG [71, 97]. Or, il est aujourd'hui établi que le dyssynchronisme inter-ventriculaire ne corrèle pas avec les paramètres hémodynamiques. En effet, en stimulation biventriculaire, le délai inter-ventriculaire est minimisé, mais les divers marqueurs de la fonction ventriculaire, comme le débit cardiaque ou le délai intra-ventriculaire, ne sont pas nécessairement optimaux [66]. Finalement, Fauchier et al. ont prouvé que le délai intra-ventriculaire corrélait avec le pronostic des patients atteints de CMP, contrairement au délai inter-ventriculaire [72]. Ainsi, le délai inter-ventriculaire peut permettre de prédire la réponse à la CRT, mais il ne représente pas un indicateur du pronostic permettant son optimisation.

3.4. Durée du complexe QRS

Le complexe QRS est une représentation de la dépolarisation ventriculaire sur l'ECG. Sa durée correspond à l'intervalle de temps nécessaire afin que tout le ventricule se dépolarise. Elle se situe normalement entre 70 ms et 80 ms chez l'humain et entre 40 ms et 50 ms chez le chien [98]. Cette mesure est utilisée afin d'évaluer la dispersion (ou synchronisme) électrique des ventricules, sans tenir compte du synchronisme mécanique. Par exemple, en présence d'un complexe QRS ≥ 120 ms, un trouble de conduction ventriculaire est présumé. La durée du complexe QRS est d'ailleurs utilisée comme critère de sélection pour l'implantation d'une CRT [33]. Or, il a été démontré que la durée du complexe QRS n'est pas un marqueur précis du dyssynchronisme ventriculaire. Environ le tiers des patients avec un complexe QRS prolongé ne présentent aucun dyssynchronisme intra-ventriculaire. De même, un QRS étroit ne permet pas d'exclure un dyssynchronisme intra- ou inter-ventriculaire [99, 100].

L'utilisation du QRS dans l'optimisation de la CRT est également un sujet controversé. Kass et al. ont démontré que la dispersion électrique, mesurée à l'aide de la durée du QRS, ne corrèle pas avec la réponse mécanique du ventricule à la

resynchronisation [101]. Cette étude figure parmi les premières à démontrer qu'un changement dans la durée du QRS ne permet pas de prédire l'efficacité de la contraction ventriculaire lors d'une CRT. Par la suite, Touiza et al. ont montré que la FEVG corrèle avec la durée du QRS chez un groupe stimulé en mode BiV alors que cette corrélation n'est pas présente chez un groupe stimulé en mode LV [102]. Finalement, d'autres études ont confirmé que le mode de stimulation optimal n'était pas nécessairement celui qui minimisait la durée du QRS, certaines allant jusqu'à démontrer qu'une stimulation entraînant un QRS plus long que celui mesuré avant l'implantation de la CRT permettait une amélioration du synchronisme mécanique [7, 103].

La durée du complexe QRS est certes un outil utile pour évaluer la dispersion électrique, mais son utilisation en tant que critère dans la sélection des patients pour la CRT doit être remise en question. De plus, la durée du complexe QRS ne représente pas la mesure la plus pertinente pour optimiser la fonction ventriculaire en CRT. En effet, le synchronisme mécanique est une mesure plus appropriée afin de déterminer le mode de stimulation optimal de la CRT [7, 104].

3.5. Courbe de pression

Divers paramètres hémodynamiques peuvent être utilisés dans l'optimisation de la CRT. Parmi ceux-ci, la variation maximale de la pression du VG (dP/dt_{max}) lors de la contraction isovolumique est couramment utilisée. Le dP/dt_{max} , en plus d'être un index accepté de la contractilité myocardique, est un analogue du taux maximal de tension développé par les cardiomyocytes [18]. Le dP/dt_{max} présente l'avantage d'être un marqueur stable lors de l'optimisation de la CRT et permet ainsi de détecter des changements subtils de la fonction systolique du VG [63]. Cependant, la valeur du dP/dt_{max} dépend du rythme cardiaque, de la pré- et de la post-charge.

3.6. Indice d'homogénéité de la contraction

Une contraction ventriculaire est efficace lorsque les mouvements de ses parois s'effectuent avec une amplitude suffisamment grande et avec une certaine simultanéité [59]. De cette façon, le ventricule parvient à produire une FEVG élevée tout en minimisant l'énergie nécessaire afin d'y parvenir. Ainsi, la contraction ventriculaire peut s'exprimer selon deux paramètres : l'amplitude du mouvement de ses parois et son synchronisme. L'efficacité de contraction, définie comme étant la portion de l'amplitude de contraction en phase avec le reste du ventricule, se calcule à partir de ces deux paramètres. La mesure de l'efficacité en un point est donc sensible à la qualité de l'évaluation de la phase moyenne du ventricule. L'efficacité est négative si la différence entre la phase de contraction et la phase moyenne du ventricule est supérieure à un quart de cycle cardiaque. L'indice d'homogénéité de la contraction (CHI) a été développé dans le but de quantifier la qualité de la fonction ventriculaire [105]. Le CHI est proportionnel au rapport entre le mouvement des parois contribuant à la fraction d'éjection et le mouvement total des parois. Il peut donc être exprimé comme étant le rapport entre la moyenne de l'efficacité et la moyenne de l'amplitude :

$$\text{CHI} \approx \frac{\bar{E}}{\bar{A}}$$

, où \bar{E} représente l'efficacité moyenne et \bar{A} , l'amplitude moyenne. Ainsi, l'impact sur le CHI d'un déphasage d'une paroi ventriculaire dépend de l'amplitude du mouvement de cette paroi. En effet, plus l'amplitude de mouvement d'une paroi déphasée sera importante, moins le travail du ventricule sera efficace et donc le CHI sera plus faible. Le CHI se veut donc un marqueur du synchronisme mécanique du VG.

Marqueurs	Avantages	Inconvénients
FEVG	Mesure précise et reproductible	Valeur dépend de la pré-charge
Délai intra-ventriculaire	Le dyssynchronisme joue un rôle central dans la réponse à la CRT	Plusieurs mesures différentes existent afin de quantifier ce marqueur
Délai inter-ventriculaire	Permet d'évaluer l'interaction entre le VG et le VD	Ne corrèle pas avec les divers paramètres hémodynamiques
Durée du complexe QRS	Très simple à mesurer	N'est pas une mesure d'un dyssynchronisme mécanique
Courbe de pression	Marqueur stable et direct de la fonction ventriculaire	Valeur dépend de la fréquence cardiaque, de la post- et de la pré-charge
CHI	Marqueur du dyssynchronisme reproductible	Utilisation peu répandue

Tableau IV : Avantages et inconvénients des différents marqueurs de la fonction ventriculaire gauche.

En somme, l'IC est une maladie affectant un nombre important de patients. Bien qu'il existe des traitements pharmacologiques, ces derniers ne sont pas efficaces chez tous les patients. La CRT a été introduite dans l'optique d'offrir un traitement à ces patients. Il n'en demeure pas moins que près de 30 % de ces derniers ne répondent pas à la CRT. L'objectif principal de la présente étude vise à examiner la réponse ventriculaire gauche et droite à la CRT puis à évaluer le comportement des marqueurs de la fonction cardiaque selon différents modes de resynchronisation.

Chapitre 4. Protocole et méthodologie

4.1. Modèle canin

Dans la présente étude, les sujets étaient 17 chiens adultes de diverses races, 14 mâles et 3 femelles, pesant entre 25 et 43 kg (moyenne $34,1 \pm 5,2$ kg) et d'âges inconnus. L'espèce canine a été retenue car elle représente le modèle idéal dans le cadre de l'étude. D'abord, il était impossible d'utiliser des sujets humains étant donné la composante invasive des procédures. Ensuite, le modèle canin est couramment utilisé lorsque des mesures par ventriculographie isotopique sont effectuées, puisque le chien possède un cœur ayant volume suffisamment grand pour générer des images de qualité [106]. Finalement, le modèle canin a été retenu car il est facile d'induire une IC chez cet animal [106-108].

Les chiens ont été examinés par un vétérinaire dès leur arrivée à l'animalerie de l'Institut de Cardiologie de Montréal afin d'évaluer leur état de santé et de s'assurer qu'ils sont en mesure de supporter les expériences. Les chiens ont été assignés à l'un de groupes : un groupe avec IC induite et un groupe sain. L'assignation des sujets à un groupe ou un autre s'est basée principalement sur des considérations logistiques telles la disponibilité du personnel et l'accessibilité aux emplacements.

4.1.1 Modèle sain

Les 6 sujets du modèle sain (MS) sont des chiens chez qui aucune pathologie n'a été induite. Suite à l'évaluation initiale, ceux-ci ont séjourné environ trois jours à l'animalerie afin de s'acclimater à l'environnement. Ensuite, les électrodes du resynchronisateur biventriculaire ont été installées par une procédure qui sera détaillée dans la section suivante.

4.1.2. Modèle d'insuffisance cardiaque

Les 11 sujets du modèle d'IC (MIC) sont des chiens chez qui une IC a été induite. Entre 2 et 3 jours suivant l'évaluation initiale de l'état de santé du chien, une électrode a été implantée au niveau de l'apex du VD. Ce stimulateur a ensuite été programmé de façon à induire une tachycardie (240 bpm) pour une durée de 3 à 4 semaines. Cette sur-stimulation

entraîne l'apparition d'une IC non-ischémique à bas débit avec dilatation des chambres cardiaques [106-109]. Par la suite, un suivi hebdomadaire a été effectué par échocardiographie afin de suivre la progression de l'IC et d'ajuster la fréquence de stimulation. La journée précédant l'implantation des électrodes du resynchronisateur biventriculaire, la FEVG a été mesurée par échocardiographie.

4.2. Installation du resynchronisateur biventriculaire

Pour chacun des sujets, la journée de l'expérience a débuté par l'administration intra-musculaire d'un tranquillisant sous forme d'un mélange de kétamine et de valium. Ensuite, des électrodes cutanées permettant de capter les signaux de l'ECG en trois dérivations ont été installées, puis la déprogrammation du stimulateur a été effectuée si le sujet appartenait au groupe MIC. Le sujet a par la suite été intubé, ce qui permet l'anesthésie par isofluorane. Un prélèvement de 3 cm³ de sang a été effectué pour le marquage autologue des globules rouges au technétium 99 métastable (^{99m}Tc), suivant la procédure UltraTag®. Puis, les cathéters qui permettent de mesurer les pressions des ventricules et de l'aorte ont été installés à l'aide de la fluoroscopie (Figure 2). L'animal a ensuite été déplacé au laboratoire de médecine nucléaire, où il a reçu une injection de ses globules rouges précédemment marqués au ^{99m}Tc et où une première ventriculographie tomographique a été effectuée sans aucune stimulation.

Suite à ces manipulations, le sujet a été acheminé au laboratoire d'électrophysiologie où les électrodes du resynchronisateur biventriculaire ont été implantées. Pour les sujets MIC, portant déjà une électrode à l'apex du VD, une deuxième électrode par canulation du sinus coronaire a été installée au niveau de l'épicaire en latéro-basal du VG, le tout guidé par fluoroscopie (Figure 2). Pour les sujets MS, deux électrodes ventriculaires ont aussi été installées. Pour tous les sujets, une sonde auriculaire a aussi été installée. Le fonctionnement du resynchronisateur biventriculaire a par la suite été vérifié. Le nœud A-V a été détruit à l'aide de radiofréquences émises par un cathéter d'ablation afin de s'assurer d'une resynchronisation biventriculaire et de contrôler le délai A-V. Le

délat A-V a été fixé à 75 ms, une valeur standard pour le modèle canin utilisé. Dans les cas où le délat A-V est apparu sous-optimal, notamment en présence d'un rythme d'échappement, il a été réduit à 50 ms.

Suite à l'installation du resynchronisateur biventriculaire, le sujet a été réacheminé au laboratoire de médecine nucléaire. Des ventriculographies tomographiques ont été effectuées pour divers modes de stimulation. Pour chacun des 17 sujets, les modes RV, LV et BiV ont été mesurés. Pour certains sujets seulement (6 sujets MS et 2 sujets MIC), des modes supplémentaires correspondant à des délais V-V de ± 30 ms, ± 20 ms et ± 10 ms ont été mesurés. Un ECG ainsi que des courbes de pression des ventricules et de l'aorte, ont été obtenues pour chacune des ventriculographies. L'expérience a pris fin par l'euthanasie du sujet à l'aide d'une injection de chlorure de potassium (KCl).

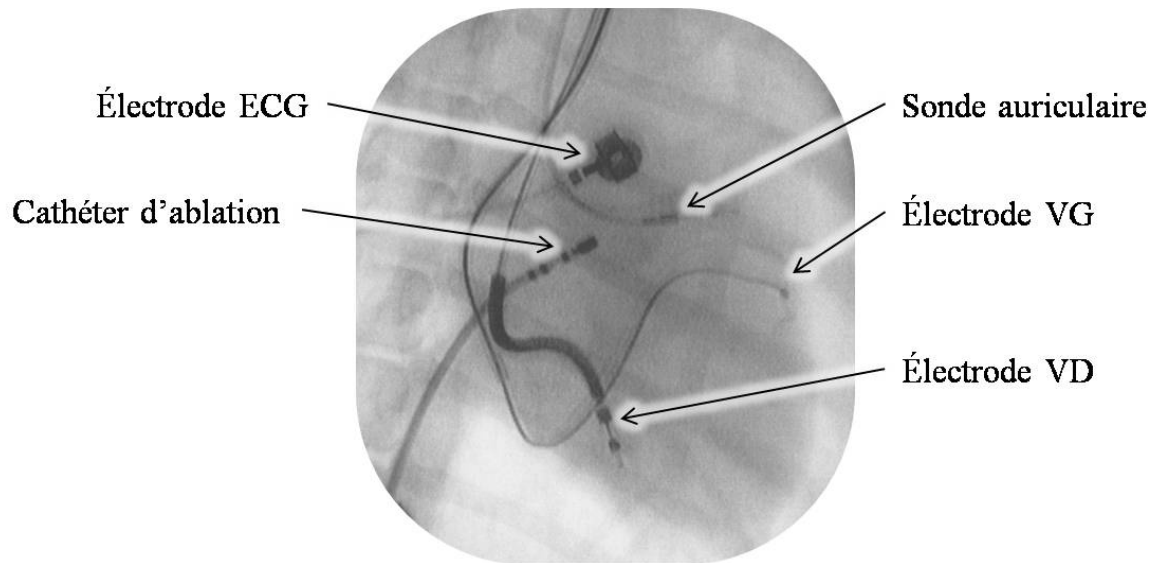


Figure 2 : Fluoroscopie permettant de visualiser le cathéter d'ablation du NAV, la sonde auriculaire, l'électrode VG, l'électrode VD ainsi qu'une électrode de l'ECG.

Chapitre 5. Instrumentation

5.1. Ventriculographie isotopique tomographique

La ventriculographie isotopique tomographique est une technique non invasive d'imagerie permettant l'évaluation de la fonction cardiaque. Elle est utilisée dans le but de mesurer de façon précise et reproductible la FEVG et d'évaluer le dyssynchronisme ventriculaire gauche [71, 72]. De plus, la ventriculographie isotopique tomographique permet l'évaluation de la fonction ventriculaire droite [106]. Cette modalité est basée sur la mesure de la biodistribution à l'équilibre des globules rouges marqués au ^{99m}Tc . Les propriétés physiques du ^{99m}Tc en font un radio-isotope couramment utilisé en médecine nucléaire. D'une part, il possède une demi-vie de 6 heures; durée suffisamment longue pour compléter l'examen et suffisamment courte pour ne pas surexposer le patient aux radiations. D'autre part, les photons issus de la désintégration du ^{99m}Tc possèdent une énergie élevée (140,5 keV), ce qui permet aux photons d'atteindre le détecteur sans atténuation importante des tissus dans le contexte de la ventriculographie.

5.2. Acquisition et reconstruction

Les images sont acquises par une caméra SPECT à 2 têtes de marque Siemens (Siemens USA, Des Plaines, IL) avec des collimateurs *Low Energy High Resolution* dotés d'orifices parallèles. Les acquisitions sont effectuées selon 64 projections avec un temps d'acquisition pour chacune des projections variant entre 30 et 60 secondes. Plusieurs étapes sont nécessaires afin d'obtenir des données permettant l'analyse de la fonction cardiaque. Les images acquises par le SPECT sont d'abord exportées en format DICOM sans aucun traitement. Puis, une reconstruction tomographique est effectuée en utilisant une transformée inverse de Radon. Ceci permet de convertir la série d'images planaires acquises en 16 matrices tridimensionnelles, chacune représentant une fraction de la contraction cardiaque. Ensuite, un filtre Butterworth d'ordre 5, avec un seuil variable, permet d'éliminer les hautes fréquences du signal. Cette mesure élimine en partie le bruit des images. Finalement, une rotation de l'image est appliquée afin d'obtenir l'orientation nécessaire pour les analyses.

5.3. Technique basée sur les comptes

L'analyse de la contraction ventriculaire est effectuée à l'aide de courbes d'activités (TAC – *time-activity curves*). Cette technique, basée sur la variation dans le temps du nombre de photons détectés, est considérée comme étant une mesure directe et précise de la variation des volumes ventriculaires [110]. L'utilisation des TAC s'avère la technique de choix dans l'analyse des données, car le modèle canin possède un cœur plus petit que l'humain, rendant les techniques basées sur des analyses volumétriques plus difficiles à appliquer (VG de ~50mL chez le chien défaillant par rapport à ~200mL chez l'humain défaillant) [111]. Finalement, la technique basée sur les comptes est très peu sensible à la géométrie des cavités cardiaques, ce qui permet également l'analyse de la fonction ventriculaire droite.

L'analyse basée sur les comptes débute par une construction géométrique des cavités ventriculaires effectuées à l'aide des logiciels développés par l'équipe de Dr Harel [112]. À partir de ces logiciels, une paroi septale ainsi qu'un plan valvulaire sont déterminés. Ces dernières servent à créer un masque isolant le VG des autres cavités cardiaques, permettant ainsi d'exclure le VD et les oreillettes dans les analyses (Figure 3). Il est aussi possible d'utiliser ce masque afin d'isoler le VD et d'obtenir des courbes permettant les analyses de contraction ventriculaire droite.

L'analyse de la fonction ventriculaire gauche débute par la division de la cavité en 17 régions standards (Figure 4) [113]. Pour chacune des régions des ventricules, une TAC est calculée. Elle est proportionnelle à la quantité de sang dans la région et sa variation est utilisée comme approximation des mouvements des parois ventriculaire à cet endroit. Avant de procéder à l'analyse de ces courbes, un filtre dans l'espace de Fourier ne conservant que les 2 premières harmoniques du signal est appliqué afin d'éliminer une partie du bruit (Figure 5). Ce filtre est plus approprié qu'un filtre ne conservant qu'une seule harmonique, car ce dernier pourrait éliminer une partie significative de la variation de comptes dans le temps [114].

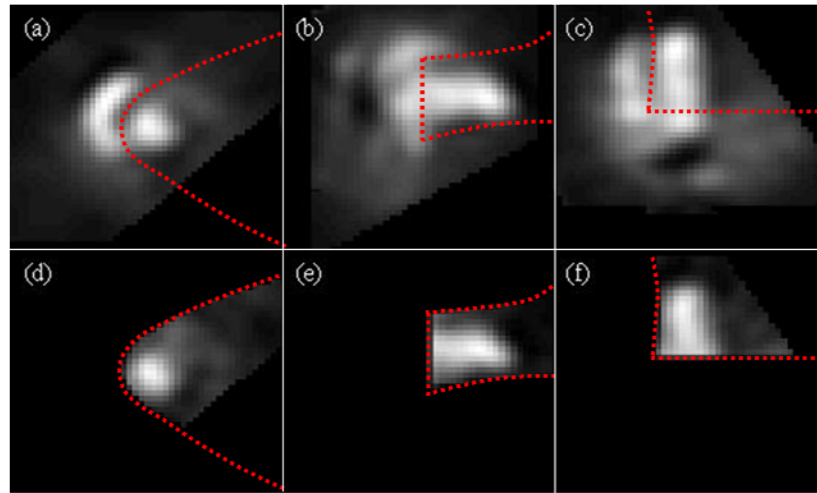


Figure 3 : Exemples d'images en vues standards (a, b, c) ainsi que leur image correspondante une fois le masque isolant (rouge) appliqué (d, e, f)

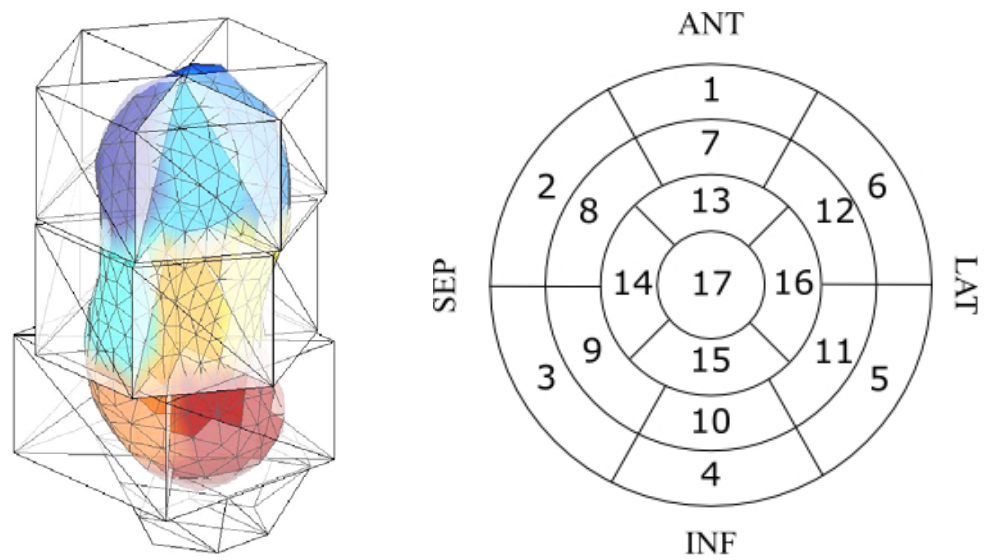


Figure 4 : Division du VG en 17 segments associés aux régions d'irrigation des artères coronaires.

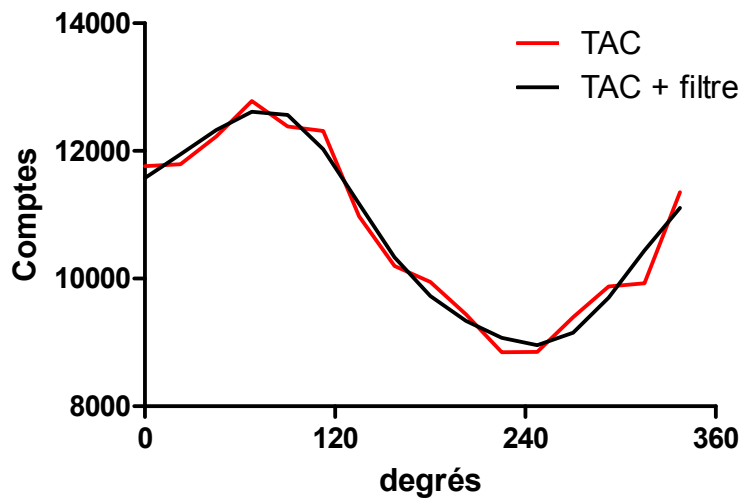


Figure 5 : Un filtre ne conservant que les 2 premières harmoniques dans l'espace de Fourier est appliqué à la TAC.

Plusieurs éléments clés de l'analyse de la fonction cardiaque peuvent être calculés à partir des TAC obtenues. D'abord, l'amplitude mécanique d'une région est évaluée par la fraction d'éjection régionale (FE_R) correspondante. Ensuite, le déphasage (Φ) entre deux régions est calculé par l'analyse de l'amplitude des coefficients des deux premières harmoniques dans l'espace de Fourier. Contrairement à l'utilisation unique des deux premières harmoniques, une combinaison pondérée des deux premières harmoniques permet de tenir compte de la forme des TAC. À partir de cette technique de calcul de phase, il est possible d'évaluer le délai inter-ventriculaire et les délais entre différentes régions d'un ventricule, comme le délai septo-latéral par exemple. Finalement, les TAC permettent également la mesure du CHI selon la technique présentée par Harel et al. [105].

La principale lacune d'une technique basée sur les comptes (*CountBased*, CB) provient du fait que, contrairement aux techniques géométriques, le calcul des volumes absolus est indirect et ardu. Afin d'utiliser cette technique dans l'analyse de la CRT, il est essentiel d'avoir accès à des informations tels le volume d'éjection, le débit cardiaque ou le

volume ventriculaire. Ainsi, dans l'objectif de convertir les TAC en courbes de volumes, l'approche développée consiste à évaluer le volume moyen des ventricules par la technique géométrique du logiciel développé par l'équipe de Dr Harel [112]. Une règle de trois permet ensuite de convertir les comptes en millilitres.

5.4. Évaluation et validation de la technique basée sur les comptes

Afin de valider les informations tirées de la technique basée sur les comptes, de deux paramètres couramment mesurés par la ventriculographie isotopique ont été comparés avec les valeurs obtenues par des modalités de référence. L'objectif de cette validation est de confirmer que toutes les transformations appliquées sur les données brutes n'induisent pas d'erreurs significatives au niveau de la distribution et de la quantité des comptes dans l'image. D'abord, la FEVG obtenue par la technique basée sur les comptes a été comparée à la valeur obtenue par la méthode planaire conventionnelle sur des données acquises dans une étude rétrospective [105, 112]. Les résultats obtenus auprès de 446 patients ont montré que les deux mesures corrèlent fortement ($r = 0,88$, $p < 0,0001$, Figure 6). L'évaluation de la FEVG planaire a été effectuée indépendamment par deux opérateurs expérimentés et la moyenne a été conservée. Un biais pour les valeurs élevées de FEVG est constaté, c'est-à-dire que la technique CB sous-estime légèrement les valeurs de FEVG par rapport à la méthode planaire. Finalement, le volume du VG mesuré par la technique basée sur les comptes a été comparé à celui mesuré par IRM sur des données acquises dans une étude visant à comparer l'IRM à la ventriculographie isotopique [115]. Les mesures de volumes obtenues par la technique basée sur les compte corrèle fortement avec ceux évalués par IRM ($r = 0,92$, $p < 0,0001$) pour 68 mesures (Figure 7).

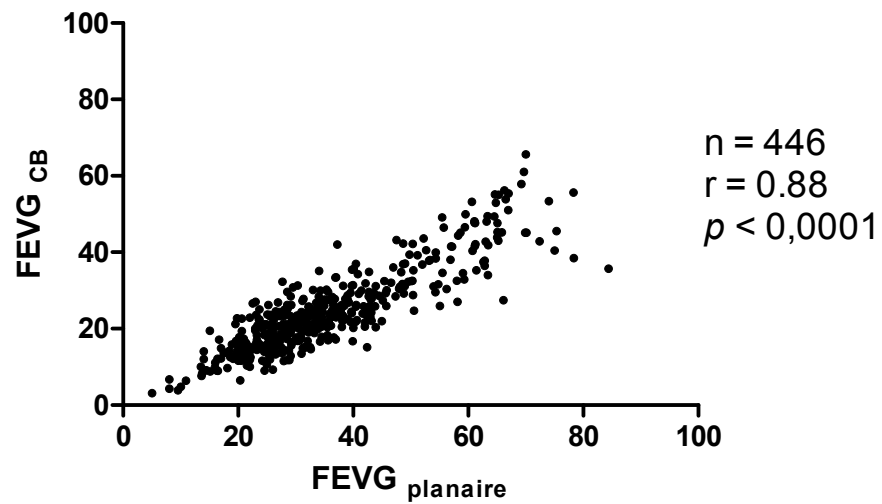


Figure 6 : Comparaison de la mesure de la FEVG par la technique basée sur les comptes (FEVG_{CB}) et la technique de ventriculographie planaire (FEVG_{planaire}).

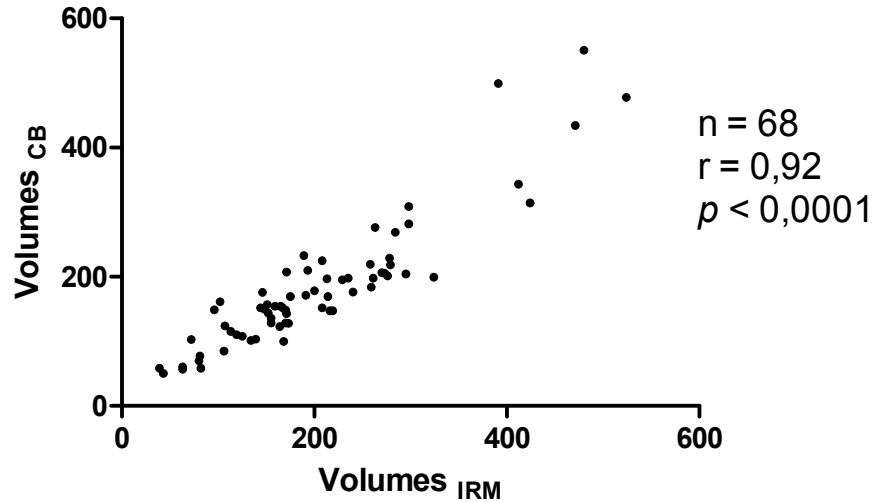


Figure 7 : Comparaison de la mesure du volume du VG mesuré par la technique basée sur les comptes (Volumes_{CB}) par rapport à la mesure par IRM (Volumes_{IRM}).

Chapitre 6. Résultats

La présente section s'attardera d'abord à la description et à la validation du modèle d'IC utilisé dans cette étude. Par la suite, l'utilisation de la longueur du complexe QRS dans l'optimisation de la CRT sera étudiée. Ensuite, l'analyse de la fonction ventriculaire gauche selon les différents modes de stimulation sera abordée. Finalement, une évaluation de la fonction ventriculaire droite en CRT sera effectuée.

L'ensemble des analyses statistiques et des graphiques présentés dans cette section ont été réalisés à l'aide de la version 5.00 du logiciel GraphPad Prism pour Windows (GraphPad Software, San Diego Californie USA, www.graphpad.com). La convention suivante est utilisée : * indique $p < 0,05$, ** indique $p < 0,01$ et *** indique $p < 0,001$. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm l'écart-type de la moyenne (SEM), dans le texte et dans les graphiques. Lorsque des analyses statistiques sont utilisées, les paramètres de ces dernières sont détaillés dans le texte.

6.1. Validation du modèle canin

La sur-stimulation est utilisée afin d'induire chez le chien une IC de type CMP dilatée non-ischémique. Afin de valider le modèle d'IC, 10 chiens ayant reçu une sur-stimulation (sujets MIC) ont été comparés à 6 chiens chez qui aucune pathologie n'a été induite (sujets MS). La FEVG, la FEVD, le VTD et le CHI ont été évalués par ventriculographie isotopique tomographique (Tableau V). La durée du complexe QRS a, quant à elle, été calculée sur l'ECG. Toutes ces mesures ont été effectuées avant l'implantation de la CRT, le matin de la journée de l'expérimentation.

Les sujets MIC ont été comparés aux sujets MS à l'aide d'un test t non-paramétrique de Mann-Whitney. Ce test permet de comparer la distribution de deux groupes non-pairés, sans assumer une distribution normale. La FEVG moyenne mesurée chez les sujets MS était de $39,2\% \pm 2,1\%$ tandis que la FEVG moyenne mesurée chez les sujets MIC était de $19,2\% \pm 1,9\%$ (Figure 8). La FEVG moyenne des sujets MIC était significativement inférieure à celle des sujets MS ($p < 0,001$). La valeur moyenne de FEVD mesurée chez les sujets MS était de $18,7\% \pm 1,0\%$ de tandis celle mesurée chez les chiens

MIC était de $9,1\% \pm 1,2\%$ (Figure 9). La FEVD moyenne des sujets MIC est significativement inférieure à celle des sujets MS ($p < 0,001$).

Une dilatation de la chambre ventriculaire gauche a été observée chez les sujets MIC. En effet, le VTD était en moyenne doublé par la sur-stimulation ($p = 0,001$). Les sujets MS présentaient un VTD moyen de $48,1 \text{ ml} \pm 4,1 \text{ ml}$ alors que les sujet MIC avaient un VTD moyen de $95,3 \text{ ml} \pm 10,4 \text{ ml}$ (Figure 10). En ce qui concerne les marqueurs de dyssynchronisme, des différences ont aussi été observées entre les deux groupes. La moyenne de la durée des complexes QRS se situait à $67,7 \text{ ms} \pm 3,2 \text{ ms}$ chez les sujets MS et chez les sujets MIC, elle s'élevait à $80,2 \text{ ms} \pm 2,4 \text{ ms}$ (Figure 11). La durée moyenne du QRS était significativement plus longue chez les sujets MIC ($p < 0,05$), ce qui suggère des troubles de conceptions. Finalement, le CHI plus faible chez les sujets MIC suggère aussi un dyssynchronisme plus marqué dans le modèle d'IC ($p < 0,05$). La valeur moyenne du CHI obtenue chez les sujets MS était de $92,2\% \pm 2,6\%$ alors qu'elle était de $80,7\% \pm 4,3\%$ chez les sujets MIC (Figure 12).

Marqueur	MS (n = 6)	MIC (n = 10)	<i>p</i>
FEVG	$39,2 \pm 2,1 \%$	$19,2 \pm 1,9 \%$	0,0002
FEVD	$18,7 \pm 1,0 \%$	$9,1 \pm 1,2 \%$	0,0002
VTD	$48,1 \pm 4,1 \text{ ml}$	$95,3 \pm 10,4 \text{ ml}$	0,0010
QRS	$67,7 \pm 3,2 \text{ ms}$	$80,2 \pm 2,4 \text{ ms}^{\S}$	0,0120
CHI	$92,2 \pm 2,6 \%$	$80,7 \pm 4,3 \%$	0,0420

§ (n = 9)

Tableau V : Comparaison des valeurs moyennes des marqueurs de la fonction cardiaque entre les sujets MIC et les sujets MS.

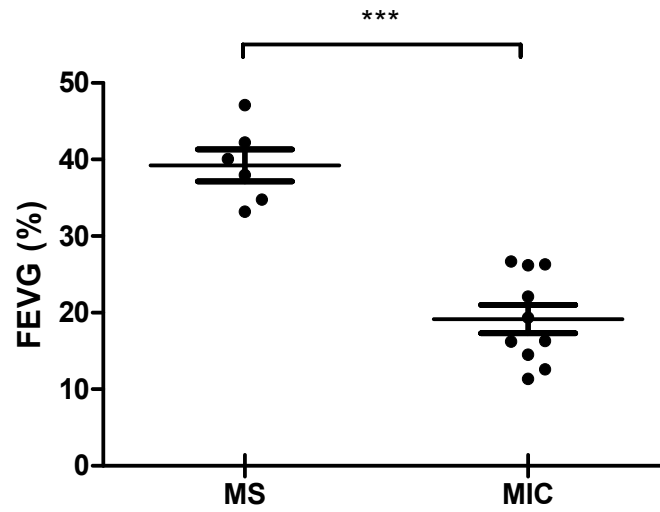


Figure 8 : Comparaison des FEVG entre les sujets MIC et les sujets MS.

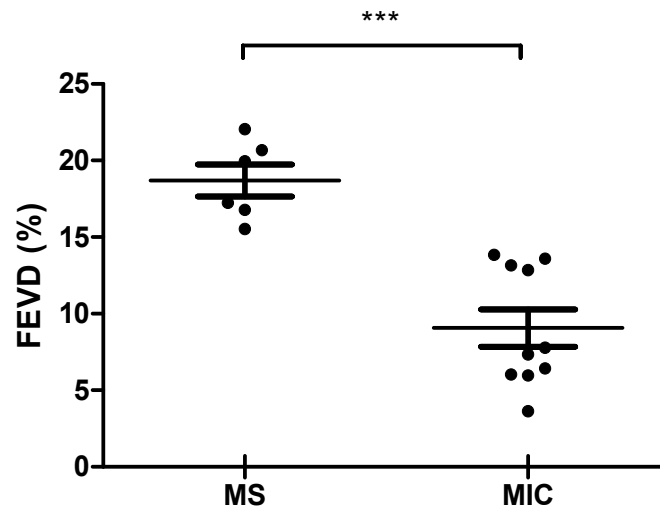


Figure 9 : Comparaison des FEVD entre les sujets MIC et les sujets MS.

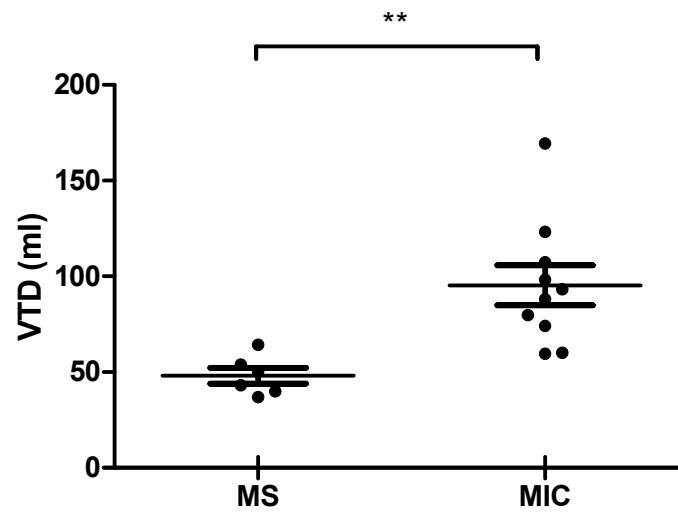


Figure 10 : Comparaison des VTD entre les sujets MIC et les sujets MS.

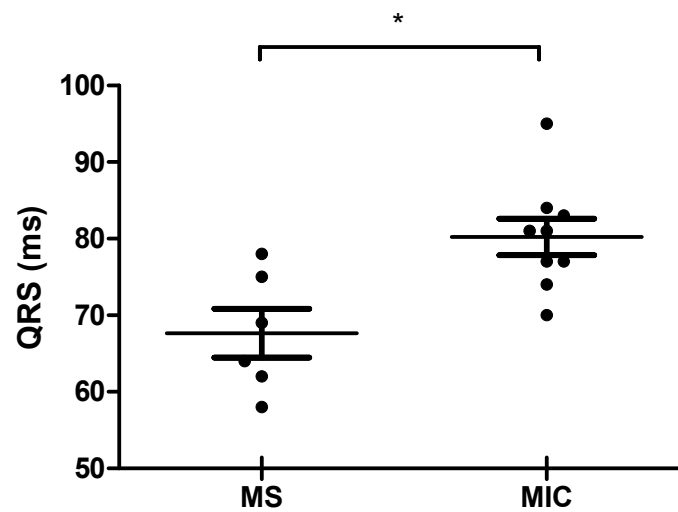


Figure 11 : Comparaison de la durée des complexes QRS entre les sujets MIC et les sujets MS.

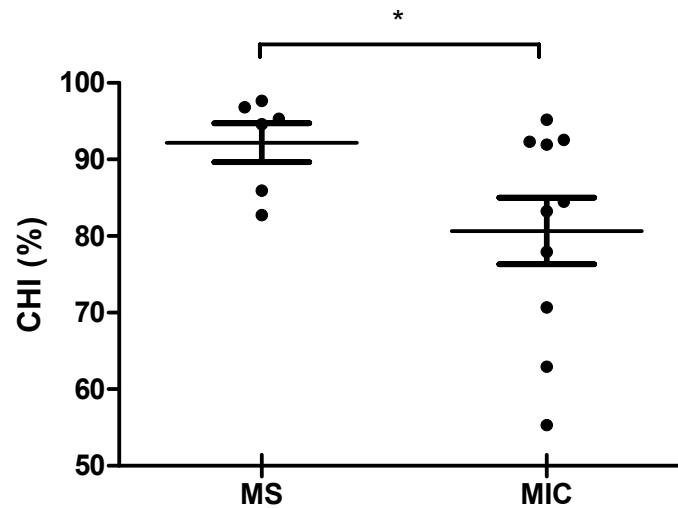


Figure 12 : Comparaison des CHI entre les sujets MIC et les sujets MS.

6.2. Durée du complexe QRS en CRT

Le calcul de la durée du complexe QRS est une mesure largement répandue dans l'évaluation de la dépolarisation ventriculaire, car il s'agit d'une mesure simple et facilement disponible. Afin de comprendre la signification de la durée du complexe QRS en contexte de CRT, cette valeur a été comparée à divers marqueurs de la fonction ventriculaire gauche. Les comparaisons entre les mesures ont été effectuées à l'aide d'une corrélation r de Pearson puisque les données étudiées se rapprochent d'une distribution normale. Dix sujets MIC stimulés en 3 modes ont été comparés à 4 sujets MS stimulés en 9 modes (Tableau VI; Figures 13-17). D'abord, la variation de pression maximale du VG (dP/dt_{max}), mesurée par cathéter, ne corrélait pas avec la variation de la durée du QRS chez les sujets MIC et corrélait faiblement chez les sujets MS ($r = -0,37$; $p = 0,0259$). La durée du QRS ne corrélait pas avec la FEVG chez les sujets MS et les sujets MIC. En ce qui concerne le synchronisme mécanique du VG, la durée du QRS a été comparée au délai

septo-latéral ($|\Phi_{SL}|$) et au CHI. Le QRS ne présentait aucune corrélation avec ces marqueurs de synchronisme intra-ventriculaire. Finalement, le délai inter-ventriculaire (Φ_{VGVD} ; $\Phi_{VGVD} < 0$ implique une activation tardive du VG) présentait une faible corrélation avec la durée du QRS, autant chez les sujets MS ($r = 0,33$; $p = 0,0486$) que chez les sujets MIC ($r = 0,42$; $p = 0,0185$).

QRS vs	MS			MIC		
	r	R ²	p	r	R ²	p
dP/dt _{max}	- 0,37	0,138	0,0259	- 0,17	0,029	ns
FEVG	- 0,28	0,079	ns	- 0,06	0,004	ns
$ \Phi_{SL} $	- 0,10	0,009	ns	0,12	0,013	ns
CHI	0,05	0,003	ns	- 0,23	0,051	ns
Φ_{VGVD}	0,33	0,106	0,0486	0,42	0,177	0,0185

Tableau VI : Relations entre différents marqueurs de la fonction ventriculaire gauche et le QRS chez des sujets MS et MIC en CRT.

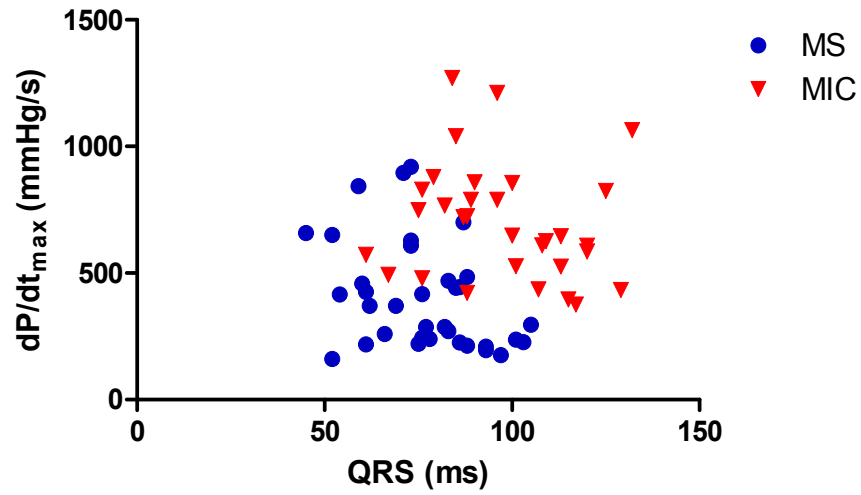


Figure 13 : Relation entre le QRS et la le dP/dt_{max} du VG chez des sujets MS et MIC en CRT.

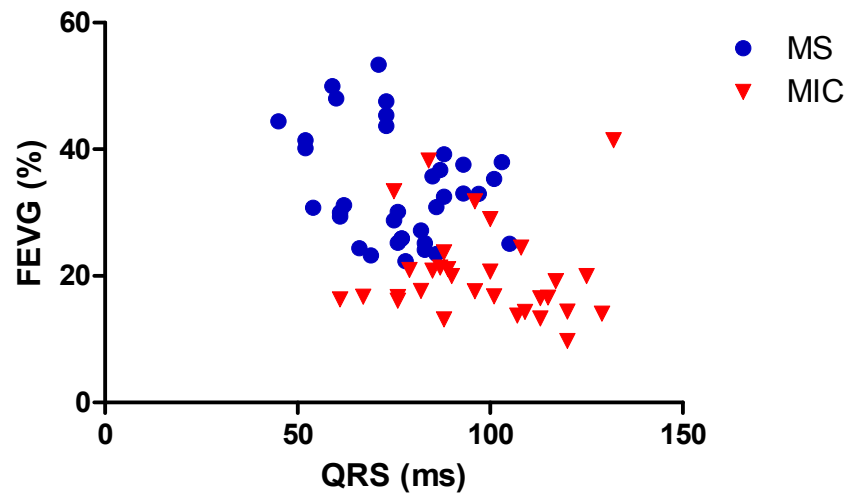


Figure 14 : Relation entre le QRS et la FEVG chez des sujets MS et MIC en CRT.

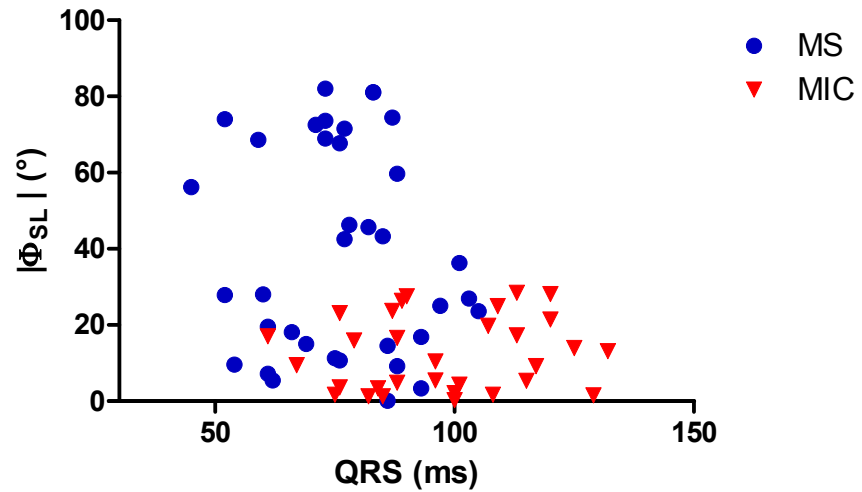


Figure 15 : Relation entre le QRS et le délai intra-ventriculaire ($|\Phi_{SL}|$) chez des sujets MS et MIC en CRT.

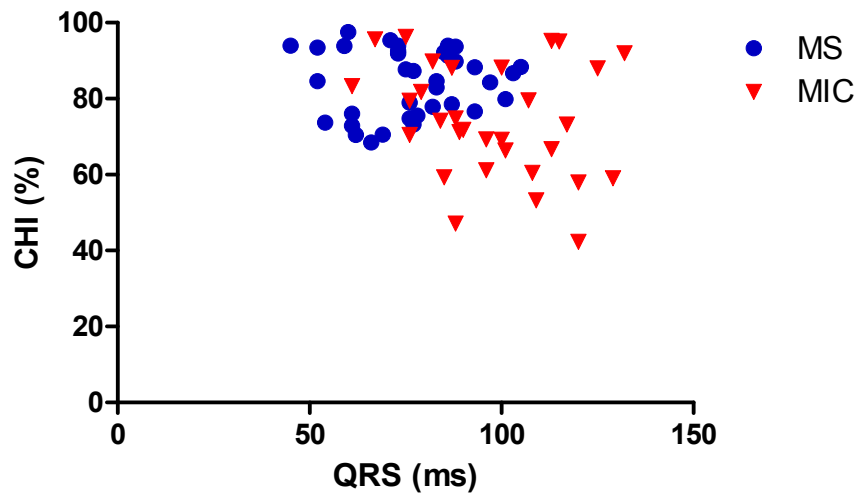


Figure 16 : Relation entre le QRS et le CHI chez des sujets MS et MIC en CRT.

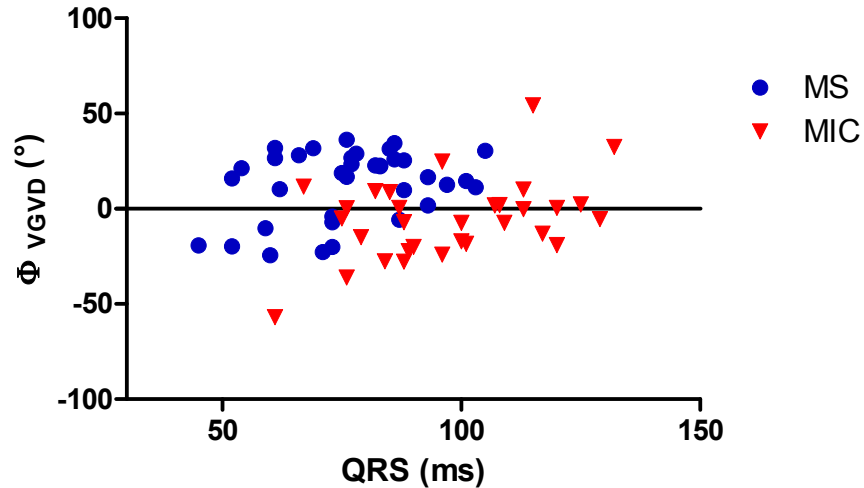


Figure 17 : Relation entre le QRS et le délai inter-ventriculaire (Φ_{VGVD}) chez des sujets MS et MIC en CRT.

Une analyse corrélationnelle de Spearman entre le QRS et les divers marqueurs de la fonction ventriculaire gauche mesurés sur 9 modes de resynchronisation (RV, BiV, LV, ± 10 ms, ± 20 ms et ± 30 ms) a été effectuée pour 5 sujets MS et 2 sujets MIC (Tableau VII). Parmi les 7 sujets analysés, un seul présentait une corrélation modérée mais significative ($r = 0,6922$; $p < 0,05$) entre le QRS et le dP/dt_{max} . Ce même sujet présentait une corrélation modérée entre le QRS et le délai intra-ventriculaire ($r = 0,6831$; $p < 0,05$) et une corrélation forte entre le QRS et le CHI ($r = 0,8607$; $p < 0,01$). Un seul sujet présentait une corrélation modérée entre le QRS et le délai inter-ventriculaire ($r = 0,7360$; $p < 0,05$). Chez aucun des sujets le QRS ne présentait de corrélation significative avec la FEVG.

	QRS vs dP/dt_{\max}		QRS vs FEVG		QRS vs $ \Phi_{SL} $		QRS vs CHI		QRS vs Φ_{VGVD}	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
MS1	0,2365	ns	-0,1418	ns	0,3869	ns	-0,5527	ns	0,5063	ns
MS2	0,4638	ns	0,1642	ns	-0,3187	ns	0,2508	ns	-0,6016	ns
MS3	-0,2070	ns	0,7042	ns	0,3183	ns	0,3233	ns	0,2563	ns
MS4	0,6922	*	0,1856	ns	0,6831	*	0,8607	**	0,2806	ns
MS5	0,2969	ns	0,01439	ns	-0,0576	ns	0,7737	*	0,3162	ns
MIC1	-0,2150	ns	-0,2210	ns	-0,3444	ns	0,2592	ns	0,7360	*
MIC2	-0,4103	ns	0,1466	ns	0,3731	ns	-0,1345	ns	-0,5482	ns

Tableau VII : Analyse corrélacionnelle r de Spearman entre le QRS et les divers marqueurs de la fonction ventriculaire gauche mesurés sur 9 modes de resynchronisation (RV, BiV, LV, ± 10 ms, ± 20 ms et ± 30 ms). Les analyses ont été répétées pour 5 sujets MS et 2 sujets MIC.

6.3. Fonction ventriculaire gauche

La fonction systolique ventriculaire gauche a été évaluée par 4 marqueurs : la FEVG, l'index cardiaque, le dp/dt_{max} et le CHI. L'index cardiaque est obtenu par le ratio entre le débit cardiaque et la surface corporelle. La surface corporelle est, quant à elle, estimée à partir du poids de l'animal selon la formule suivante:

$$\text{Surface corporelle} = 10 \times \text{Poids (g)}^{2/3} \quad [116]$$

La FEVG a été calculée chez 6 sujets MS et 10 sujets MIC pour les modes de resynchronisation classiques : soient LV, BiV et RV (Figure 18). La FEVG était optimale en mode LV pour 2 sujets MIC (20%) et 2 sujets MS (33%). La FEVG était optimale en mode BiV pour 4 sujets MIC (40%) et 4 sujets MS (67%) et elle était optimale en mode RV pour 4 sujets MIC (40%) et aucun chien MS (0%).

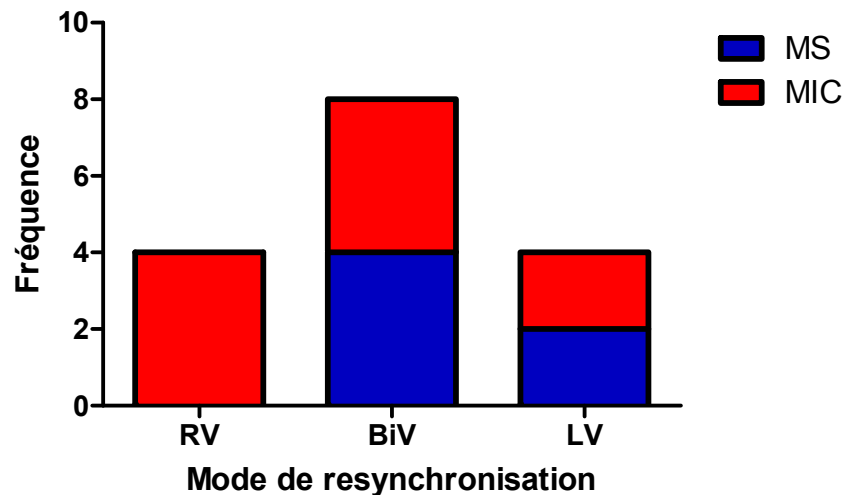


Figure 18 : Modes purs optimisant la FEVG chez 6 sujets MS et 11 sujets MIC.

La FEVG a aussi été calculée pour les modes de resynchronisation avec des délais V-V de ± 10 ms, ± 20 ms et ± 30 ms pour 6 sujets MS et chez 2 sujets MIC (Figure 19).

Parmi les 2 sujets MS chez qui le mode pure optimal était LV, un sujet a vu sa FEVG s'améliorer par l'introduction d'un délai V-V. Les 4 sujets MS chez qui le mode pur optimal était BiV ont présenté une amélioration de la FEVG par l'utilisation d'un délai V-V (+30 ms, +20 ms, -10 ms et -30 ms). Aucun des 8 sujets ne présentait une FEVG optimale en mode BiV ou RV. Donc, parmi les 16 sujets, seulement 1 sujet présentait une FEVG optimale en mode RV, LV ou BiV.

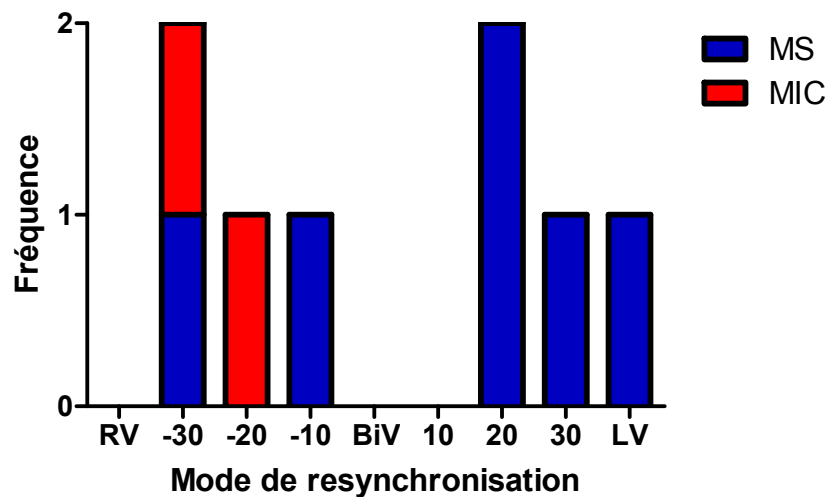


Figure 19 : Modes de resynchronisation optimisant la FEVG chez 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

La différence entre la FEVG du mode de resynchronisation optimal et la FEVG du mode BiV est en moyenne de $2,71\% \pm 1,73\%$ chez les sujets MS et de $2,88 \pm 2,13\%$ chez les sujets MIC (Figure 20). La différence maximale de FEVG entre le mode optimal et le mode BiV atteint $5,73\%$ chez les sujets MS et $4,39\%$ chez les sujets MIC.

Afin d'évaluer la présence d'une tendance moyenne entre les marqueurs de la fonction ventriculaire gauche et le mode de resynchronisation, des analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées ont été effectuées pour les modes de $\pm 10\text{ms}$, $\pm 20\text{ms}$, $\pm 30\text{ms}$ et BiV (Tableau VIII, Figures 21-24). D'abord, les ANOVA de la FEVG, de l'index cardiaque et du CHI étaient non significatives. Seule l'ANOVA du dP/dt_{max} sur 6 sujets (4

MS et 2 MIC) s'est avérée significative ($p < 0,0001$). Une tendance linéaire très faible mais significative ($R^2 = 0,02081$, $p = 0,0018$) a été trouvée entre le mode de resynchronisation et le dP/dt_{\max} .

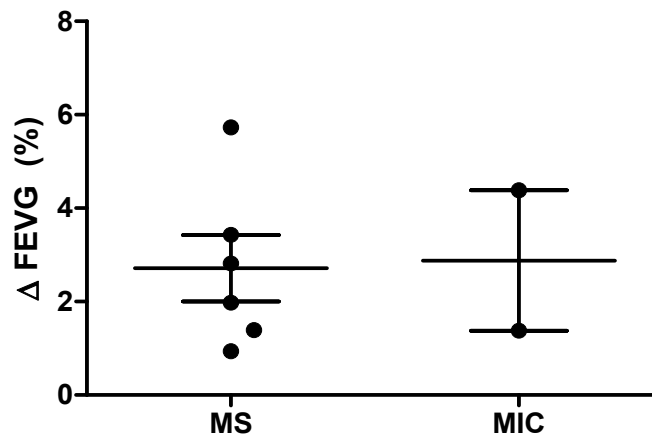


Figure 20 : Différence entre la FEVG du mode optimal et la FEVG du mode BiV chez les sujets MS et MIC.

	ANOVA à mesures répétées				Tendance linéaire		
	n sujets	n groupes	F	<i>p</i>	Pente	R^2	<i>p</i>
FEVG	8 (6+2)	7	1,285	ns	0,2931	0,00363	ns
Index cardiaque	8 (6+2)	7	1,304	ns	-1,447	0,00332	ns
dP/dt_{\max}	6 (4+2)	7	2,841	< 0,0001	17,60	0,02081	0,0018
CHI	8 (6+2)	7	1,566	ns	0,8455	0,04192	0,0339

Tableau VIII : ANOVA à mesures répétées et post-test de tendance linéaire de différents marqueurs de la fonction systolique ventriculaire gauche. Le nombre de sujets par analyse est présenté comme l'addition des sujets MS et des sujets MIC.

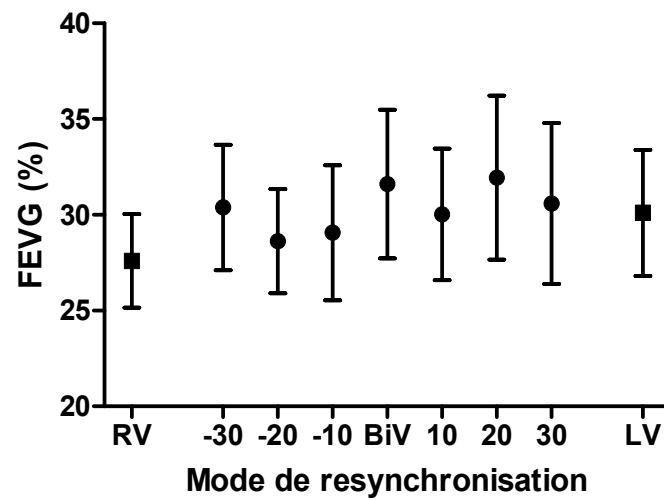


Figure 21 : Valeur moyenne de la FEVG en fonction du mode de resynchronisation pour 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

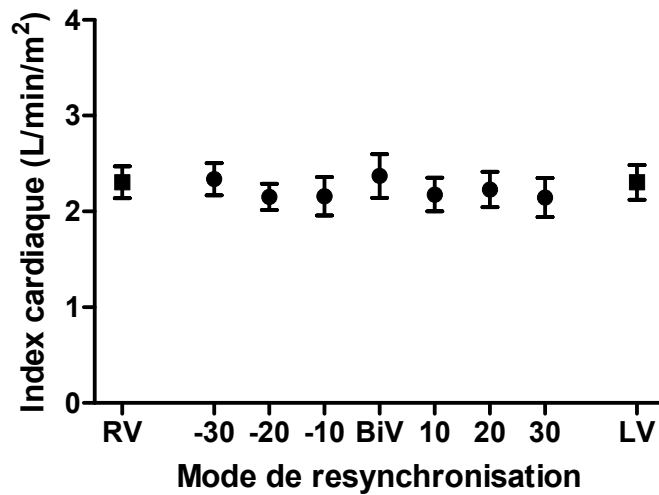


Figure 22 : Valeur moyenne de l'index cardiaque en fonction du mode de resynchronisation pour 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

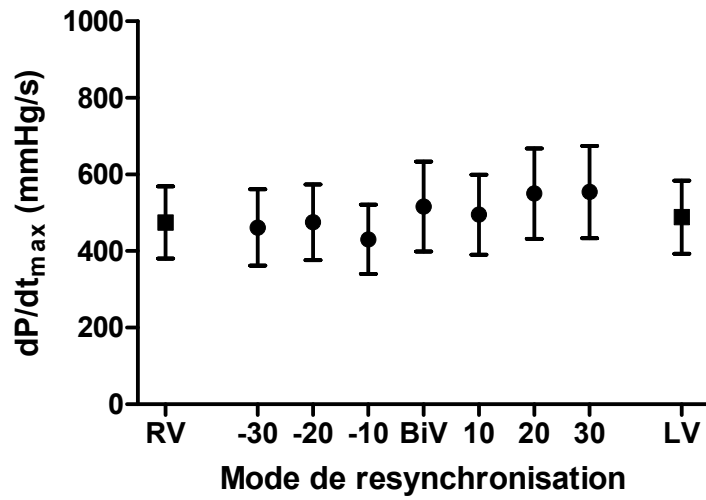


Figure 23 : Valeur moyenne du dP/dt_{max} en fonction du mode de resynchronisation pour 4 sujets MS et 2 sujets MIC.

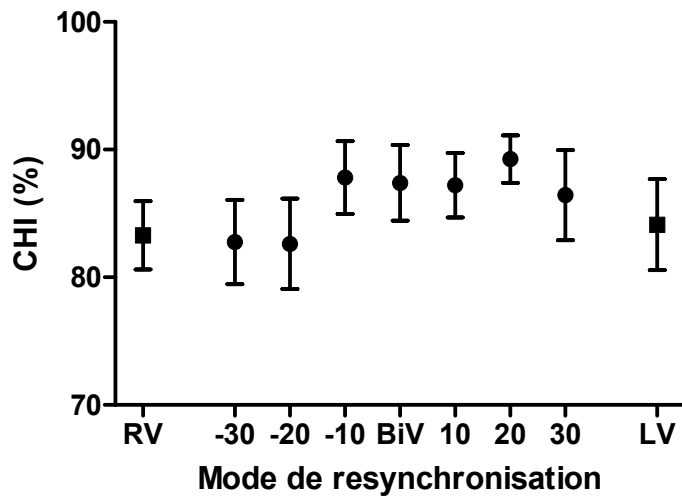


Figure 24 : Valeur moyenne du CHI en fonction du mode de resynchronisation pour 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

6.4. Fonction ventriculaire droite

Il existe peu de paramètres pour évaluer la fonction ventriculaire droite. Dans la présente étude, la FEVD et le dP/dt_{\max} du VD sont les mesures sélectionnées afin de quantifier la fonction systolique du VD. La FEVD a été mesurée par ventriculographie isotopique tomographique à partir d'une analyse basée sur les comptes. Le dP/dt_{\max} du VD a, quant à lui, été obtenu par le calcul de la dérivée de la courbe de pression mesurée par un cathéter installé dans le VD.

Afin de comparer la fonction systolique du VD selon différents modes de resynchronisation, des ANOVA à mesures répétées suivies d'analyses de comparaisons multiples de Tukey ont été effectuées (Tableau IX). Chez les sujets MS et MIC, la FEVD ($n = 16$) et le dP/dt_{\max} du VD ($n = 15$) ont été mesurés pour les modes LV, BiV et RV. Le résultat de l'ANOVA permet de conclure que les moyennes des FEVD variaient à travers les différents modes resynchronisation ($p < 0,0001$). Il en va de même pour les valeurs moyennes du dP/dt_{\max} du VD ($p = 0,0013$). En moyenne, la FEVD était 2,7% ($IC_{95\%} = [0,2614; 5,053]$) inférieure en mode BiV par rapport au mode LV. La FEVD était en moyenne 2,7% ($IC_{95\%} = [0,3285; 5,120]$) inférieure en mode RV par rapport au mode LV et 5,4% ($IC_{95\%} = [2,986; 7,777]$) inférieure en mode RV par rapport au mode LV (Figure 25). Chez tous les chiens, la FEVD était supérieure en mode LV en comparaison au mode RV. Pour ce qui est du dP/dt_{\max} du VD, sa valeur moyenne était largement inférieure dans les modes BiV et RV, par rapport au mode LV (Figure 26). En effet, le dP/dt_{\max} du VD était en moyenne 63,20 mmHg/s supérieur en mode LV par rapport au mode BiV ($IC_{95\%} = [13,99; 112,4]$) et en moyenne 76,60 mmHg/s ($IC_{95\%} = [27,39; 125,8]$) supérieur en mode LV par rapport au mode RV. Aucune différence significative du dP/dt_{\max} du VD n'a été observée entre le mode BiV et RV (Figure 26).

	ANOVA (3 groupes)			Comparaisons multiples de Tukey			
	n	F	<i>p</i>	Modes	Différence moyenne	<i>p</i>	IC _{95%}
FEVD	16	15,33	< 0,0001	LV vs BiV	2,657	*	[0,2614; 5,053]
				LV vs RV	5,381	***	[2,986; 7,777]
				BiV vs RV	2,724	*	[0,3285; 5,120]
dP/dt _{max} VD	15	8,473	0,0013	LV vs BiV	63,20	**	[13,99; 112,4]
				LV vs RV	76,60	**	[27,39; 125,8]
				BiV vs RV	13,40	ns	[-35,81; 62,61]

Tableau IX : ANOVA à mesures répétées des valeurs des FEVD et des dP/dt_{max} chez les sujets MS et MIC pour les modes LV, RV et BiV avec analyses de comparaisons multiples de Tukey.

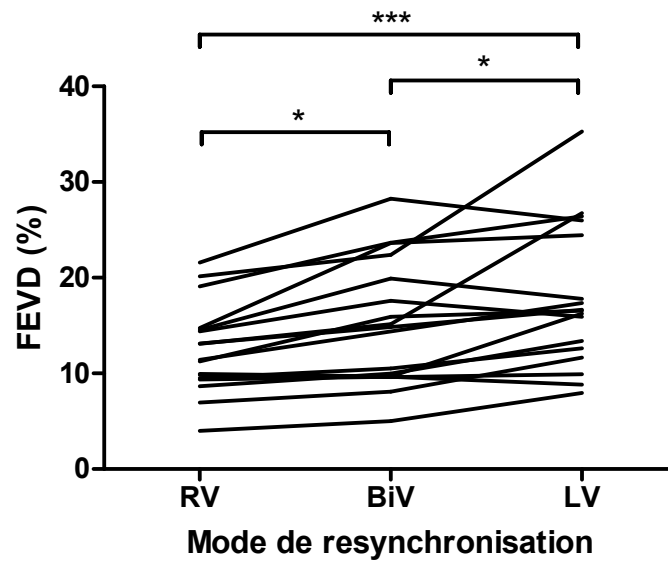


Figure 25 : Valeur de la FEVD en fonction du mode de resynchronisation chez les sujets MS et MIC.

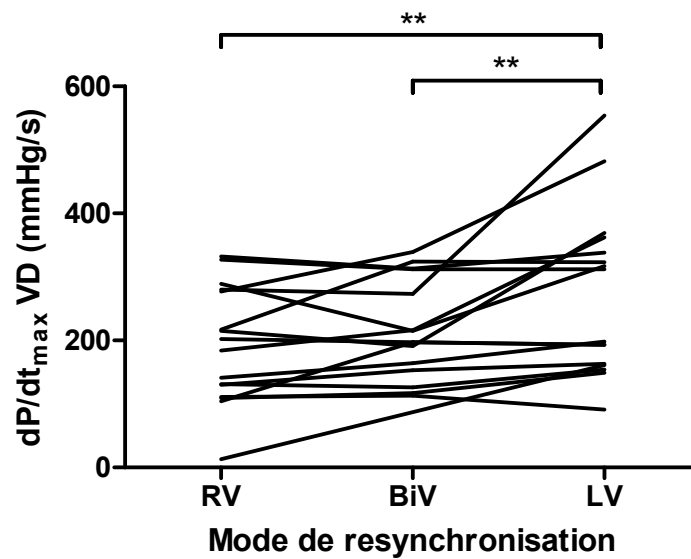


Figure 26 : Valeur du dP/dt_{max} du VD en fonction du mode de resynchronisation chez les sujets MS et MIC.

La fonction systolique du VD évaluée par la FEVD variait aussi lors d'une resynchronisation avec différents délais V-V (Figure 27). Une ANOVA à mesures répétées a révélé que pour 8 sujets (6 MS et 2 MIC), les moyennes des FEVD évaluées pour les modes de resynchronisation $\pm 10\text{ms}$, $\pm 20\text{ms}$, $\pm 30\text{ms}$ et BiV présentait une variation significative ($p = 0,0002$) (Tableau X). De plus, une analyse de la tendance linéaire permet de conclure qu'en moyenne, plus l'électrode droite est activée précocement, plus la FEVD est faible ($R^2 = 0,09479$, $p < 0,0001$). Une ANOVA à mesures répétées de la dP/dt_{max} du VD pour 5 chiens (3 MS et 2 MIC) n'était pas significative (Figure 28).

	ANOVA à mesures répétées				Tendance linéaire		
	n chiens	n groupes	F	<i>p</i>	Pente	R^2	<i>p</i>
FEVD	8 (6+2)	7	6,662	0,0002	0,9937	0,09479	< 0,0001
dP/dt_{max}	5 (3+2)	7	1,277	ns	10,42	0,05324	0,0126

Tableau X : ANOVA à mesures répétées et post-test de tendance linéaire de la FEVD et du dP/dt_{max} du VD. Le nombre de chiens par analyse est présenté comme l'addition des sujets MS et des sujets MIC.

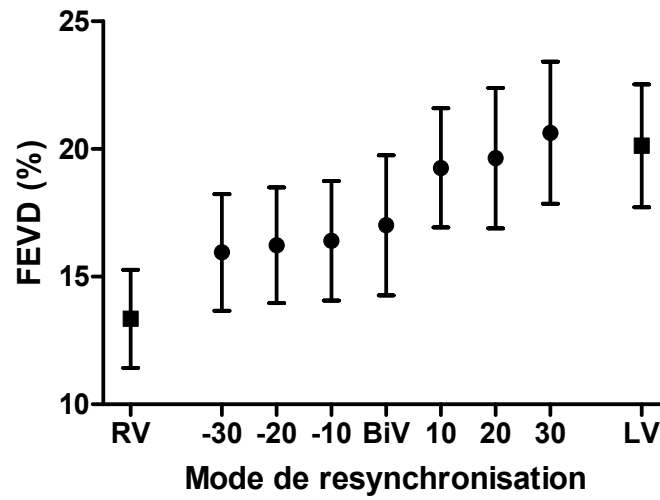


Figure 27 : Valeur moyenne de la FEVD en fonction du mode de resynchronisation pour 6 sujets MS et 2 sujets MIC.

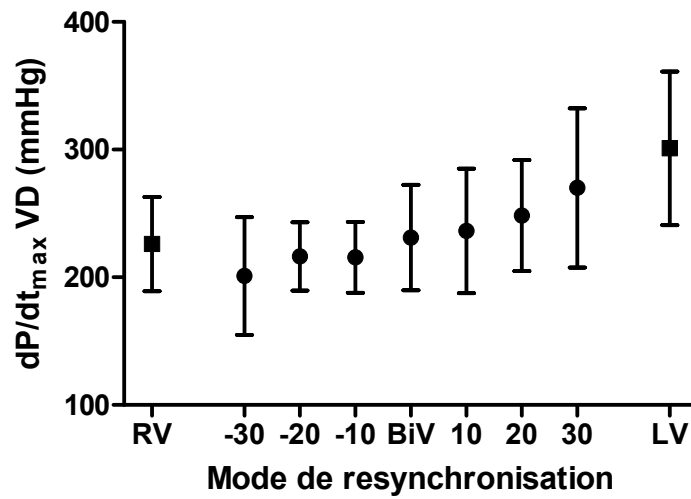


Figure 28 : Valeur moyenne du dP/dt_{\max} du VD en fonction du mode de resynchronisation pour 3 sujets MS et 2 sujets MIC.

Afin de déterminer si la fonction systolique du VD est indépendante de la fonction ventriculaire gauche ou si, au contraire, elle est tributaire de cette dernière, une analyse corrélationnelle entre différents paramètres a été effectuée (Tableau XI). L'analyse individuelle de 5 sujets MS et de 2 sujets MIC pour 9 modes de resynchronisation a révélé que seulement 2 sujets présentaient une corrélation significative entre le dP/dt_{\max} du VD et le dP/dt_{\max} du VG et deux autres chiens présentaient une corrélation significative entre la FEVD et la FEVG (Tableau XI). Seuls 2 sujets MIC ont été évalués pour les 9 modes de resynchronisation, car les mesures pour les différents délais V-V n'ont pas été effectuées pour les 9 autres. Des données de pressions ventriculaires sont aussi manquantes pour certains chiens. Ceci explique les variations dans le nombre de valeurs analysées.

	dP/dt _{max} VD vs dP/dt _{max} VG			FEVD vs FEVG		
	<i>r</i>	R ²	<i>p</i>	<i>r</i>	R ²	<i>p</i>
MS 1	-	-	-	0,8406	0,7067	**
MS 2	0,4439	0,1970	ns	0,5198	0,2702	ns
MS 3	0,1301	0,01691	ns	-0,03624	0,001314	ns
MS 4	0,6399	0,4095	ns	0,5796	0,3359	ns
MS 5	0,5955	0,3547	ns	0,8221	0,6759	**
MIC 1	0,7334	0,5379	*	-0,3317	0,1100	ns
MIC 2	-0,6996	0,4895	*	-0,5381	0,2895	ns

Tableau XI : Corrélations *r* de Pearson entre les marqueurs de la fonction ventriculaire droite et ventriculaire gauche de 9 modes de resynchronisation pour 5 sujets MS et 2 sujets MIC.

Chapitre 7. Discussion

7.1. Validation du modèle canin

Dans cette étude, l'IC a été induite par sur-stimulation ventriculaire chez des chiens de diverses races. Cette technique est reconnue pour induire une CMP dilatée accompagnée d'une dilatation des chambres ventriculaires ainsi qu'une dysfonction systolique et diastolique [106-109]. La comparaison des cohortes de sujets MS et MIC révèle que le modèle d'IC utilisé est congruent avec la littérature et que plusieurs paramètres de la fonction cardiaque sont altérés. D'abord, la FEVG et la FEVD sont nettement abaissées chez les sujets MIC par rapport aux sujets MS, suggérant une dysfonction systolique des deux chambres ventriculaires. Ensuite, les VTD mesurés chez les sujets MIC étaient en moyenne le double de ceux mesurés chez les sujets MS, témoignant d'une dilatation du VG. Finalement, la présence d'un complexe QRS allongé chez les sujets MIC soulève la possibilité d'un trouble de conduction ou d'un délai de conduction inter-ventriculaire. Finalement, la diminution du CHI chez les sujets MIC témoigne d'une contraction ventriculaire gauche désorganisée.

Le modèle canin de CMP dilatée utilisé dans cette étude répond donc aux critères d'implantation d'une CRT de l'AHA, soit un abaissement significatif de la FEVG et une augmentation de la durée du complexe QRS [33]. Il est à noter que le critère prenant en compte la classe NYHA n'a pas été considéré. Le modèle d'IC canin induite par sur-stimulation ventriculaire permet d'obtenir une cohorte représentative de sujets pouvant bénéficier d'une CRT. De surcroît, la présence de deux cohortes distinctes permet de comparer la réponse à la CRT chez des sujets sains et des sujets répondant aux critères d'installation d'une CRT.

7.2. Durée du complexe QRS en CRT

La durée du complexe QRS est utilisée comme critère de sélection pour l'implantation d'une CRT et est une mesure utilisée afin d'optimiser cette dernière. Or, certaines études ont démontré que le QRS ne devait pas être utilisé afin d'optimiser la CRT

puisque'il ne rend pas compte du synchronisme mécanique de la contraction [101, 102]. Les résultats de la présente étude soutiennent cette hypothèse. Premièrement, un allongement de la durée du QRS n'indique pas d'altération de la fonction systolique telle qu'elle pourrait être démontrée par un dp/dt_{max} abaissé ou une FEVG diminuée. Deuxièmement, la durée du QRS ne permet pas de mesurer le dyssynchronisme mécanique du VG. En effet, aucune corrélation n'a été détectée entre la durée du QRS et le délai intra-ventriculaire (Φ_{SL}) ou le CHI, deux marqueurs du dyssynchronisme mécanique. Finalement, une faible corrélation a été observée entre la durée du QRS et le délai inter-ventriculaire. Cette corrélation n'est cependant d'aucune utilité puisque'il a été démontré que le délai inter-ventriculaire ne corrèle pas avec les marqueurs de la fonction ventriculaire [66].

Une étude plus approfondie de la corrélation du QRS avec les marqueurs de la fonction ventriculaire gauche, analysant chacun des sujets individuellement, confirme les affirmations précédentes. Le QRS ne présente pas de corrélation significative avec la FEVG chez les 7 sujets étudiés. Plus encore, chez un sujet MS, le QRS présente des coefficients de corrélations significativement positifs avec le dp/dt_{max} , le délai intra-ventriculaire et le CHI. Ainsi, chez ce sujet, un allongement du complexe QRS correspond à une amélioration de la fonction systolique, ce qui accentue le fait que le QRS n'est pas le reflet du synchronisme mécanique.

La faible corrélation du complexe QRS avec les marqueurs de la fonction systolique confirme qu'il ne doit pas être utilisé pour optimiser la CRT. En revanche, ces données ne permettent pas de déterminer que la durée du complexe QRS est un critère de sélection adéquat pour l'implantation d'une CRT.

7.3. Fonction ventriculaire gauche

La CRT classique implique l'activation simultanée des électrodes gauche et droite. Or, les résultats de la présente étude démontrent que l'activation simultanée des électrodes gauche et droite n'entraîne pas d'amélioration de la fonction systolique qui soit supérieure à

l'activation d'une seule électrode, et ce, chez la moitié des sujets étudiés. L'analyse de la fonction systolique du VG, incluant différents délais V-V, indique qu'une optimisation de la CRT peut être bénéfique. Entre autres, l'utilisation de délais V-V a permis une augmentation de plus de 5% de la FEVG chez un sujet à l'étude, ce qui correspond à une variation cliniquement significative. En outre, la majorité des sujets étudiés présentaient une FEVG maximale dans un mode autre que LV, BiV ou RV. Par conséquent, ces données soutiennent l'idée qu'il est bénéfique d'optimiser le délai V-V lors de l'implantation d'une CRT.

Par ailleurs, aucune tendance significative n'a été observée entre les marqueurs de la fonction systolique et le mode de resynchronisation. Ceci s'explique sans doute par le fait que chaque sujet présente un mode optimal qui lui est propre. En effet, si chaque sujet présente un mode optimal différent, la recherche de tendance dans les courbes moyennes de la fonction ventriculaire gauche sera vraisemblablement infructueuse. Ainsi, une analyse individualisée des sujets porteurs d'une CRT est nécessaire afin d'optimiser la fonction ventriculaire gauche et l'analyse des courbes moyennes n'est pas recommandée.

7.4. Fonction ventriculaire droite

Lors de la comparaison des différents modes purs de resynchronisation, il ressort que la fonction systolique du VD est plus faible en mode RV que dans les autres modes. De plus, le mode BiV présente une FEVD plus faible que le mode LV. Ces données permettent d'abord de conclure que le mode de resynchronisation en CRT a un impact non négligeable sur la fonction systolique du VD. Ensuite, le mode LV est supérieur aux modes RV et BiV en ce qui a trait à la fonction systolique du VD et le mode BiV est supérieur au mode RV. La même tendance est observée lors de la resynchronisation avec différents délais V-V.

Ces données ne sont pas suffisantes pour conclure que l'optimisation de la fonction ventriculaire droite est indiquée. En effet, il est d'abord nécessaire d'établir si les variations de la FEVD et du dp/dt_{max} du VD ne sont pas entièrement tributaires de la fonction

ventriculaire gauche. La comparaison du dp/dt_{max} du VD et du dp/dt_{max} du VG de même que la comparaison de la FEVD et de la FEVG révèlent que les fonctions ventriculaires gauche et droite ne sont pas entièrement dépendantes. Chez un des sujets MIC, une amélioration de la fonction ventriculaire gauche correspondait à une dégradation de la fonction ventriculaire droite. Ces résultats confirment que la fonction ventriculaire droite est en partie indépendante de la fonction ventriculaire gauche lors d'une optimisation de la CRT. En d'autres termes, un mode de resynchronisation optimisant la fonction ventriculaire gauche pourrait être non optimal, voire nuisible, à la fonction ventriculaire droite.

L'analyse de la réponse ventriculaire droite aux différents modes de resynchronisations révèle que plus l'électrode droite est déclenchée tardivement, plus la fonction systolique du VD est améliorée. En effet, à chaque retranchement de 10 ms du délai V-V correspond une augmentation moyenne de 1% de la FEVD. Il est à noter qu'une variation isolée de 1% de la FEVD, bien que statistiquement significative, n'est pas cliniquement significative, mais elle devient cliniquement pertinente lorsqu'il est question des modes LV, RV et BiV. Ainsi, cette tendance, combinée avec le fait que le mode de resynchronisation LV est optimal pour la fonction ventriculaire gauche par rapport au mode BiV chez plusieurs sujets, suggère qu'une fonction ventriculaire droite sous optimale pourrait nuire à la fonction ventriculaire gauche, malgré une activation électrique plus homogène du VG.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées afin d'expliquer cette tendance. Premièrement, le mode de resynchronisation pourrait avoir un effet sur le synchronisme de contraction du VD. Par exemple, il a été établi qu'une conduction à rebours dans les faisceaux natifs de conduction rapides était possible. L'activation précoce de l'électrode LV pourrait ainsi permettre une dépolarisation du VD par les voies classiques, c'est-à-dire via les fibres de Purkinje. Une telle dépolarisation permettrait une fonction systolique du VD plus efficace en l'absence de pathologie du réseau de conduction du VD. Un meilleur synchronisme électrique pourrait induire un meilleur synchronisme mécanique qui, à son tour, se traduirait par une meilleure fonction systolique du VD. Deuxièmement, un délai

A-V sous optimal pourrait affecter la fonction ventriculaire droite. Dans cette étude, le délai A-V a été fixé à 50 ms ou 75 ms. Il est possible qu'une resynchronisation avec un déclenchement précoce de l'électrode droite nécessite des ajustements au niveau du délai A-V. Les effets d'un délai A-V non optimal sur le VD pourrait inclure une diminution de la FEVD et une diminution de la contractilité. Or, les principales conséquences d'un délai A-V non optimal sur le VD sont l'apparition d'une régurgitation tricuspидienne et potentiellement une diminution de la précharge. Ces effets ont un faible impact sur la FEVD. Cette dernière hypothèse est donc plausible, mais demeure peu probable. Troisièmement, il est possible que les résultats obtenus soient imputables à un artefact, notamment au niveau du calcul de la FEVD qui a pu être contaminée par les photons émis de l'intérieur du VG. Cependant, le fait que la fonction ventriculaire droite soit mesurée à la fois par la FEVD et le dP/dt_{max} , des mesures obtenues par deux modalités différentes, n'offre pas d'appuis solides à cette hypothèse.

À la lumière de ces résultats, la fonction ventriculaire droite a des répercussions à ne pas négliger lors de l'optimisation de la CRT. Elle peut, chez un sujet porteur d'une CRT, varier en fonction du mode de resynchronisation et éventuellement altérer la fonction systolique gauche. Une optimisation de la CRT ne doit pas nécessairement reposer sur la fonction ventriculaire droite, mais cette dernière devrait être prise en considération lors de l'optimisation de la fonction systolique ventriculaire gauche.

7.5. Limites

La principale lacune de cette étude concerne le nombre restreint de sujets inclus. Le contexte de pénurie d'isotopes liée à la fermeture temporaire de la centrale nucléaire de Chalk River nous a contraints de mettre fin à la collecte des données. Notons également que certaines données n'ont pas été mesurées chez tous les sujets, contribuant à diminuer la taille de l'échantillon. Une taille d'échantillon plus grande aurait possiblement permis

d'observer des tendances au niveau de la fonction ventriculaire gauche lors d'une resynchronisation avec différents délais V-V. Par exemple, aucun chien ne présentait une fonction ventriculaire gauche optimale en mode BiV alors que plusieurs études ont démontré que ce mode maximise la fonction systolique du VG chez une proportion significative des sujets. De plus, un plus grand nombre de chiens aurait permis de comparer plus en profondeur les cohortes MS et MIC et de mieux comprendre la réponse de chacune à la CRT. Finalement, il est connu que l'emplacement de l'électrode LV est très variable d'un sujet à l'autre. Un plus grand échantillon aurait permis de minimiser les effets de cette variabilité sur les résultats.

Par ailleurs, une évaluation de la réponse à la CRT à moyen et long terme permettrait de mieux comprendre l'impact de la fonction ventriculaire droite sur la fonction cardiaque globale. Un suivi à moyen et long terme requiert cependant des ressources supplémentaires considérables, notamment au niveau de la gestion des animaux et du matériel nécessaire.

Finalement, cette étude ne s'est pas attardée à l'optimisation du délai A-V. Or, l'utilisation d'un délai A-V fixe n'est peut-être pas optimale. Plusieurs études ont démontré que le délai A-V devait être optimisé afin de maximiser l'effet de la CRT. Cependant, il n'est pas évident qu'un délai A-V fixe aura le même effet pour tous les modes de resynchronisation.

Conclusion

Cette étude a permis, dans un premier temps, de valider l'utilisation du modèle canin en contexte de CRT. En effet, la sur-stimulation cardiaque a entraîné une IC de type CMP dilatée. Cette IC est caractérisée par une diminution de la fonction systolique ventriculaire gauche et droite, de même que par une désorganisation de la dépolarisation électrique et de la contraction mécanique.

Dans un deuxième temps, cette étude a démontré que l'utilisation du complexe QRS dans le but d'optimiser la CRT n'était pas appropriée. En effet, la durée du complexe QRS ne corrèle pas avec la fonction systolique et le synchronisme de contraction mécanique. Ainsi, des modalités plus représentatives de la fonction cardiaque doivent être utilisées afin d'optimiser la CRT.

Dans un troisième temps, cette étude visait à approfondir le comportement des différents marqueurs de la fonction systolique des ventricules gauche et droit en contexte de CRT. Aucune tendance moyenne n'a été observée quant à la fonction systolique du VG. Les données obtenues confirment qu'une optimisation individualisée du délai V-V est nécessaire afin de maximiser l'effet de la thérapie chez un sujet porteur d'une CRT.

Finalement, l'analyse de la fonction systolique ventriculaire droite révèle que la CRT a un impact non négligeable sur le VD. Plus précisément, la fonction systolique du VD est optimale lors d'une activation précoce de l'électrode gauche et suit une tendance linéaire. Cet effet pourrait permettre d'expliquer le fait que chez certains patients, le mode de resynchronisation LV est supérieur au mode BiV. En somme, cette étude appuie les recommandations de la littérature à l'effet qu'une optimisation individualisée de CRT est nécessaire et devrait s'appuyer sur des marqueurs directs de la fonction systolique ventriculaire gauche et droite.

Bibliographie

1. Roberts, W.C., R.J. Siegel, and B.M. McManus, *Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients*. Am J Cardiol, 1987. **60**(16): p. 1340-55.
2. Wilensky, R.L., et al., *Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy*. Am J Cardiol, 1988. **62**(4): p. 276-83.
3. Taieb, J., et al., [*Resynchronization of the failing heart by pacing*]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2002. **51**(5): p. 289-95.
4. Lim, S.H., G.Y. Lip, and J.E. Sanderson, *Ventricular optimization of biventricular pacing: a systematic review*. Europace, 2008. **10**(8): p. 901-6.
5. Auricchio, A., et al., *Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group*. Circulation, 1999. **99**(23): p. 2993-3001.
6. Kawaguchi, M., et al., *Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(12): p. 2052-8.
7. Leclercq, C., et al., *Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block*. Circulation, 2002. **106**(14): p. 1760-3.
8. St John Sutton, M.G., et al., *Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure*. Circulation, 2003. **107**(15): p. 1985-90.
9. Diaz-Infante, E., et al., *Predictors of lack of response to resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2005. **95**(12): p. 1436-40.
10. Stellbrink, C., 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*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(7): p. 1957-65.
11. Yu, C.M., et al., *Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2003. **91**(6): p. 684-8.
12. Gasparini M., M.M., Galimberti P., La Marchesina U., Manglavacchi M., Faletta F, Gronda E., *Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy: Technical Aspects*. Eur Heart J, 2002. **4**(D): p. D82-D87.
13. Cecil, R.L., L. Goldman, and D.A. Ausiello, *Cecil medicine*. 23rd ed. 2008, Philadelphia: Saunders Elsevier. xxxiii, 3078 p.
14. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3068-72.
15. Chow, C.M., et al., *Regional variation in self-reported heart disease prevalence in Canada*. Can J Cardiol, 2005. **21**(14): p. 1265-71.

16. Yu, C.-M., D.L. Hayes, and A. Auricchio, *Cardiac resynchronization therapy*. 2nd ed. 2008, Malden, Mass.: Blackwell Futura.
17. Lloyd-Jones, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. *Circulation*, 2009. **119**(3): p. e21-181.
18. Libby, P. and E. Braunwald, *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. 2008, Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2 v. (xix, 2183, [92] p.).
19. Lilly, L.S. and Harvard Medical School, *Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty*. 4th ed. 2007, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. xiii, 473 p.
20. Swedberg, K., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(11): p. 1115-40.
21. Cleland, J.G., et al., *The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(5): p. 442-63.
22. Hunt, S.A., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. *Circulation*, 2005. **112**(12): p. e154-235.
23. Levy, D., et al., *Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(18): p. 1397-402.
24. Cohn, J.N., R. Ferrari, and N. Sharpe, *Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(3): p. 569-82.
25. Arnsdorf, M.F., *Overview of left bundle branch block*, in *UpToDate*, L.I. Ganz, Editor. 2009, UpToDate: Waltham, MA.
26. Leclercq, C. and D.A. Kass, *Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(2): p. 194-201.
27. Auricchio, A., et al., *Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block*. *Circulation*, 2004. **109**(9): p. 1133-9.
28. Sutton, M.S.J., et al., *Cardiac Resynchronization Therapy*. 2007, London: Informa UK Ltd. 324.
29. Hasan, A. and W.T. Abraham, *Cardiac resynchronization treatment of heart failure*. *Annu Rev Med*, 2007. **58**: p. 63-74.

30. Auricchio, A. and W.T. Abraham, *Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit*. *Circulation*, 2004. **109**(3): p. 300-7.
31. Steendijk, P., et al., *Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops*. *Circulation*, 2006. **113**(10): p. 1295-304.
32. Bleeker, G.B., et al., *Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(12): p. 2264-9.
33. Epstein, A.E., et al., *ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(21): p. e1-62.
34. Abraham, W.T., et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(24): p. 1845-53.
35. Bristow, M.R., et al., *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(21): p. 2140-50.
36. Cazeau, S., et al., *Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1996. **19**(11 Pt 2): p. 1748-57.
37. Cleland, J.G., et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(15): p. 1539-49.
38. Freemantle, N., et al., *Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction -- a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Heart Fail*, 2006. **8**(4): p. 433-40.
39. Bax, J.J., et al., *Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation*. *Am J Cardiol*, 2003. **92**(10): p. 1238-40.
40. Yu, C.M., 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. **105**(4): p. 438-45.
41. Yu, C.M., et al., *Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design*. *Am Heart J*, 2005. **149**(4): p. 600-5.
42. Chung, E.S., et al., *Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial*. *Circulation*, 2008. **117**(20): p. 2608-16.
43. Leclercq, C., et al., *Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(7): p. 1825-31.
44. Nelson, G.S., et al., *Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block*. *Circulation*, 2000. **102**(25): p. 3053-9.
45. Sundell, J., et al., *The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with*

- dilated cardiomyopathy and heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(6): p. 1027-33.
46. Vollmann, D., et al., *Biventricular pacing improves the blunted force-frequency relation present during univentricular pacing in patients with heart failure and conduction delay*. Circulation, 2006. **113**(7): p. 953-9.
 47. Chakir, K., et al., *Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization*. Circulation, 2008. **117**(11): p. 1369-77.
 48. Yu, C.M., et al., *Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy*. Circulation, 2005. **112**(11): p. 1580-6.
 49. Rivero-Ayerza, M., et al., *Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur Heart J, 2006. **27**(22): p. 2682-8.
 50. Melzer, C., et al., *Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function*. Cardiovasc Ultrasound, 2004. **2**: p. 30.
 51. Melzer, C., et al., *Influence of the atrio-ventricular delay optimization on the intra left ventricular delay in Cardiac Resynchronization Therapy*. Cardiovasc Ultrasound, 2006. **4**: p. 5.
 52. Buck, S., et al., *Impact of interventricular lead distance and the decrease in septal-to-lateral delay on response to cardiac resynchronization therapy*. Europace, 2008. **10**(11): p. 1313-9.
 53. Ramanathan, C., et al., *Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(16): p. 6309-14.
 54. Sogaard, P., et al., *Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging*. Circulation, 2002. **106**(16): p. 2078-84.
 55. Perego, G.B., et al., *Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study*. Eur J Heart Fail, 2003. **5**(3): p. 305-13.
 56. Leon, A.R., et al., *Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(12): p. 2298-304.
 57. Parreira, L., et al., *Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimization on acute results*. Rev Port Cardiol, 2005. **24**(11): p. 1355-65.
 58. Bleeker, G.B., et al., *Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronisation therapy*. Heart, 2007. **93**(11): p. 1339-50.
 59. Johnson, L., et al., *Differential effects of left ventricular pacing sites in an acute canine model of contraction dyssynchrony*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **293**(5): p. H3046-55.
 60. Porciani, M.C., et al., *Temporal variation in optimal atrioventricular and interventricular delay during cardiac resynchronization therapy*. J Card Fail, 2006. **12**(9): p. 715-9.

61. Valzania, C., et al., *Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and interventricular delays during follow-up*. Echocardiography, 2007. **24**(9): p. 933-9.
62. Hay, I., et al., *Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block*. Circulation, 2004. **110**(22): p. 3404-10.
63. Kurzidim, K., et al., *Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: role of sequential biventricular and left ventricular pacing*. Pacing Clin Electrophysiol, 2005. **28**(8): p. 754-61.
64. Heinroth, K.M., et al., *Impedance cardiography: a useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices*. Europace, 2007. **9**(9): p. 744-50.
65. Riedlbauchova, L., J. Kautzner, and P. Fridl, *Influence of different atrioventricular and interventricular delays on cardiac output during cardiac resynchronization therapy*. Pacing Clin Electrophysiol, 2005. **28 Suppl 1**: p. S19-23.
66. Bordachar, P., et al., *Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(11): p. 2157-65.
67. Vanderheyden, M., et al., *Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy*. Heart Rhythm, 2005. **2**(10): p. 1066-72.
68. Porciani, M.C., et al., *Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2005. **95**(9): p. 1108-10.
69. Krenning, B.J., et al., *Guiding and optimization of resynchronization therapy with dynamic three-dimensional echocardiography and segmental volume--time curves: a feasibility study*. Eur J Heart Fail, 2004. **6**(5): p. 619-25.
70. Burri, H., et al., *Optimizing sequential biventricular pacing using radionuclide ventriculography*. Heart Rhythm, 2005. **2**(9): p. 960-5.
71. Kerwin, W.F., et al., *Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(5): p. 1221-7.
72. Fauchier, L., et al., *Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(11): p. 2022-30.
73. Wright, G.A., et al., *Left ventricular ejection fraction and volumes from gated blood-pool SPECT: comparison with planar gated blood-pool imaging and assessment of repeatability in patients with heart failure*. J Nucl Med, 2003. **44**(4): p. 494-8.
74. Boriani, G., et al., *Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study*. Am Heart J, 2006. **151**(5): p. 1050-8.

75. Tse, H.F., et al., *Impedance cardiography for atrioventricular interval optimization during permanent left ventricular pacing*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(1 Pt 2): p. 189-91.
76. Casthely, P., S. Ramanathan, and J. Chalon, *Considerations on impedance cardiography*. Can Anaesth Soc J, 1980. **27**(5): p. 481-4.
77. Butter, C., et al., *Cardiac resynchronization therapy optimization by finger plethysmography*. Heart Rhythm, 2004. **1**(5): p. 568-75.
78. Whinnett, Z.I., et al., *Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay*. Heart, 2006. **92**(11): p. 1628-34.
79. Ramsey, M., 3rd, *Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure*. Med Biol Eng Comput, 1979. **17**(1): p. 11-8.
80. Rajagopalan, N., et al., *Right ventricular function following cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2007. **100**(9): p. 1434-6.
81. Donal, E., et al., *Acute effects of biventricular pacing on right ventricular function assessed by tissue Doppler imaging*. Europace, 2007. **9**(2): p. 108-12.
82. Donal, E., et al., *Right ventricular pump function after cardiac resynchronization therapy: a strain imaging study*. Arch Cardiovasc Dis, 2008. **101**(7-8): p. 475-84.
83. Kaul, S., et al., *Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography*. Am Heart J, 1984. **107**(3): p. 526-31.
84. Rajagopalan, N., et al., *Right ventricular dyssynchrony in heart failure: a tissue Doppler imaging study*. J Card Fail, 2006. **12**(4): p. 263-7.
85. Di Salvo, T.G., et al., *Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(5): p. 1143-53.
86. Juilliere, Y., et al., *Heart failure with preserved systolic function: a diagnostic algorithm for a pragmatic definition*. Arch Mal Coeur Vaiss, 2006. **99**(4): p. 279-86.
87. Lopez-Candales, A., et al., *Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class*. Cardiovasc Ultrasound, 2005. **3**: p. 23.
88. Ramahi, T.M., et al., *Left ventricular inotropic reserve and right ventricular function predict increase of left ventricular ejection fraction after beta-blocker therapy in nonischemic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(3): p. 818-24.
89. Gavazzi, A., et al., *Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure*. J Heart Lung Transplant, 1997. **16**(7): p. 774-85.
90. Danias, P.G. and G.V. Heller, *Noninvasive methods for measurement of left ventricular systolic function*, in *UpToDate*, W.J. Manning and W.S. Colucci, Editors. 2007, UpToDate: Waltham, MA.
91. Shimano, M., et al., *Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block*. Europace, 2007. **9**(10): p. 869-74.

92. Boogers, M.M., J. Chen, and J.J. Bax, *Role of nuclear imaging in cardiac resynchronization therapy*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009. **7**(1): p. 65-72.
93. Sogaard, P., et al., *Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(4): p. 723-30.
94. Mele, D., et al., *Left intraventricular myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(9): p. 1070-8.
95. Burri, H., et al., *Optimization of device programming for cardiac resynchronization therapy*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006. **29**(12): p. 1416-25.
96. Somsen, G.A., et al., *Ventricular mechanical dyssynchrony and resynchronization therapy in heart failure: a new indication for Fourier analysis of gated blood-pool radionuclide ventriculography*. *Nucl Med Commun*, 2006. **27**(2): p. 105-12.
97. Cazeau, S., et al., *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(12): p. 873-80.
98. Prinzen, F.W. and M. Peschar, *Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002. **25**(4 Pt 1): p. 484-98.
99. Emkanjoo, Z., et al., *Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width*. *Europace*, 2007. **9**(12): p. 1171-6.
100. Ghio, S., et al., *Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration*. *Eur Heart J*, 2004. **25**(7): p. 571-8.
101. Kass, D.A., et al., *Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay*. *Circulation*, 1999. **99**(12): p. 1567-73.
102. Touiza, A., et al., *Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(7): p. 1966-70.
103. Prinzen, F.W., et al., *Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998. **21**(11 Pt 2): p. 2256-60.
104. Bordachar, P., et al., *Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation*. *Heart*, 2003. **89**(12): p. 1401-5.
105. Harel, F., et al., *Comparison of left ventricular contraction homogeneity index using SPECT gated blood pool imaging and planar phase analysis*. *J Nucl Cardiol*, 2008. **15**(1): p. 80-5.
106. Arrington, K., J.M. Bright, and G.B. Daniel, *The use of gated radionuclide ventriculography as a noninvasive method of evaluating right ventricular function in dogs with experimentally induced congestive heart failure*. *Vet Radiol Ultrasound*, 2001. **42**(1): p. 62-9.

107. Dibner-Dunlap, M.E. and M.D. Thames, *A simplified technique for the production of heart failure in the dog by rapid ventricular pacing*. Am J Med Sci, 1990. **300**(5): p. 288-90.
108. Shinbane, J.S., et al., *Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(4): p. 709-15.
109. Armstrong, P.W., et al., *Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure*. Circulation, 1986. **74**(5): p. 1075-84.
110. Groch, M.W., et al., *Quantitative gated blood pool SPECT: analysis of 3-dimensional models for the assessment of regional myocardial wall motion*. J Nucl Cardiol, 2002. **9**(3): p. 271-84.
111. Pelletier-Galarneau, M., V. Finnerty, and F. Harel, *Analyse de la synchronisation cardiaque chez des modèles canins aigus porteurs d'un resynchronisateur multi-modes; Utilisation de la ventriculographie isotopique cardiaque*, in *Congrès des stagiaires COPSE*. janvier 2008: Université de Montréal.
112. Harel, F., et al., *SPECT versus planar gated blood pool imaging for left ventricular evaluation*. J Nucl Cardiol, 2007. **14**(4): p. 544-9.
113. Pereztol-Valdes, O., et al., *Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries*. Eur Heart J, 2005. **26**(24): p. 2637-43.
114. Valette, H.B., et al., *Improved detection of anterior left ventricular aneurysm with multiharmonic fourier analysis*. J Nucl Med, 1990. **31**(8): p. 1303-6.
115. Harel, F., et al., *Gated blood-pool SPECT versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction*. J Nucl Med, 2010.
116. Theilen, G.H., *Veterinary medical oncology*, in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, S.J. Ettinger, Editor. 1975, WB Saunders: Philadelphia, PA. p. 127-149.