



HAL
open science

Modélisation cardiaque multiparamétrique pour la prédiction de la réponse à la resynchronisation cardiaque : présentation d'une technique

Noumer Nasser

► To cite this version:

Noumer Nasser. Modélisation cardiaque multiparamétrique pour la prédiction de la réponse à la resynchronisation cardiaque : présentation d'une technique. Human health and pathology. 2016. dumas-01583064

HAL Id: dumas-01583064

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01583064>

Submitted on 6 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

DES cardiologie et maladies vasculaires

Hôpital Haut-Lévêque

**Modélisation cardiaque multiparamétrique pour la prédiction de la réponse à la
resynchronisation cardiaque : présentation d'une technique**

**Présentée et soutenue par
Noumer NASSER**

**Thèse soutenue publiquement le 12 Octobre 2016
devant le jury composé de**

Raymond ROUDAUT	Professeur	Président de jury
Pierre BORDACHAR	Professeur	Membre de jury
Patricia REANT	Maître de conférences des universités	Membre de jury
Marina DIJOS	Docteur	Membre de jury
Stéphane LAFITTE	Professeur	Membre de jury et directeur de thèse

Thèse dirigée par Stéphane LAFITTE, professeur des universités

Table des matières

Remerciements	5
Liste des abréviations.....	7
Résumé.....	9
I. Introduction.....	11
II. Généralités	14
A. Evolution de l'échographie.....	15
1. Mode M.....	15
2. Echographie 2D	16
3. Doppler.....	17
4. ETO	17
5. Contraste.....	17
6. Stress.....	18
7. Echographie 3D	18
8. Doppler tissulaire	19
9. Strain longitudinal.....	19
10. Evaluation des débits par couleur 3D	20
B. Apports et limites de l'échographie dans la resynchronisation cardiaque.....	20
1. Qu'est-ce qu'un patient répondeur à une CRT ?	21
2. Comment prédire une bonne réponse à la CRT ?.....	21
3. Quels sont les recommandations actuelles pour l'implantation d'une CRT ?.....	22
C. Développement de la modélisation cardiaque	23
1. Appareillage mécanique	23
2. Pathologie et traitement médical	25
3. Outil diagnostique.....	25
D. Principes physiques de la modélisation cardiaque	26
1. Modélisation anatomique.....	26
2. Modélisation électrophysiologique	26
3. Modélisation hémodynamique et mécanique.....	28
III. Hypothèse et objectif	32
A. Hypothèse : apports de la modélisation dans la prédiction de la réponse à la resynchronisation.....	33
B. Objectif.....	33

IV. Matériel et Méthode	34
A. Lieu et période	35
B. Population	35
C. Type d'étude.....	36
D. Recueil de données.....	36
E. Critères de jugement.....	37
F. Modèle personnalisé.....	37
1. Anatomique.....	38
2. Electrique	40
3. Hémodynamique.....	40
4. Mécanique	40
5. Simulation de CRT	41
G. Analyse statistique.....	41
V. Résultats	42
A. Population	43
1. Caractéristiques globales à l'inclusion	44
2. Présentation des patients	46
B. Données électrophysiologiques simulées	49
C. Prédiction électrique de stimulation.....	49
1. Analyse selon types de stimulation	52
2. Analyse selon modèle anatomique.....	53
3. Analyse des prédictions de sens de variation concordantes.....	53
D. Prédiction mécanique.....	54
1. Evaluation de la FEVG et du VES	54
2. Evaluation de la dP/dt	55
E. Corrélation électromécanique suggérée par le modèle personnalisé.....	56
VI. Discussion	58
A. Approche électrique.....	59
1. Littérature	59
2. Limites dans notre étude	60
B. Approche mécanique	61
1. Littérature	61
2. Limites.....	62

C. Interdépendance des paramètres modélisés	63
D. Evolution de la technique de modélisation	63
Bibliographie	65

Remerciements

La réalisation d'une thèse est loin d'être un travail solitaire. C'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener la mienne à son terme et il me sera difficile de toutes les remercier.

Je tiens avant tout à remercier mon directeur de thèse, Professeur Stéphane Lafitte, de m'avoir proposé cette thèse sur la passionnante technique d'avenir qu'est la modélisation cardiaque, pour son aide précieuse et pour la confiance qu'il a placée en moi.

Je tiens également à remercier le Professeur Raymond Roudaut de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci au Professeur Pierre Bordachar d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et surtout pour son enseignement tout au long de mon internat.

Merci au Docteur Patricia Réant d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse, pour son encadrement, sa disponibilité et son enseignement durant mon internat.

Merci au Docteur Marina Dijos, brillante clinicienne, d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

Merci au Docteur Julien Laborderie, rapporteur de cette thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée et pour sa relecture.

Je remercie ensuite ma famille, pour son soutien indéfectible tout au long de mes études de médecine, merci Hala pour ta relecture avisée et Yara pour ta bienveillance au sujet de cette thèse.

Merci à Tommaso Mansi et Hélène Houle, pour leur compétence et leur accessibilité.

Merci à mes anciens chefs de clinique et aux médecins qui ont pris le temps de m'enseigner leur spécialité tout au long de mon internat, Antoine Romen, Elodie Perdreau, Jean-Bernard Selly, Cécile Vincent, Yiorgos Papaïoannou, Thierry Couffinhal, Nicolas Derval, Frédéric Sacher, Jean-Marie Perron, Antoine Deplagne, Pierre Chevallereau, Didier Gruzon, Benjamin Clouzeau, Alexandre Boyer, Chloé Gisbert, Xavier Iriart, Jean-Baptiste Mouton, Bernard Kreitmann, Vincent Maurin, Jean-Noël Labeque, Julien Laborderie, Benoît Magdelaine, Bruno Darcy.

Merci à Jérôme Corré que je n'ai que trop peu remercié pour son aide et sa présence pour la rédaction de mon mémoire de DES.

Merci à ceux qui m'ont rendu service pour cette thèse dans le recueil des données, Nicolas Welte, Lucas Morlon, Céline Carpentier, Philippe Prunier, Sandrine Lapouge, Nadine Laborde.

Merci à mes dix (on a su t'intégrer malgré ton handicap militaire Maxence) excellents co-internes de promo pour leur soutien et leur bonne humeur tout au long d'un internat qui n'a

pas toujours été facile. Merci également à mes anciens co-internes de stage pour les bons moments, Thomas Thimon, Nicolas Klotz, Elie Martins, Pierre-Emmanuel Meynieu, Clara Bourgade, Marie Hébert et sa sœur Emilie Testet, Jean Broitman, et tous les autres.

Et enfin merci à la fine équipe de Poitiers pour son soutien et sa présence malgré la distance.

Liste des abréviations

2D : bidimensionnel

3D : tridimensionnel

BBG : bloc de branche gauche

BPM : battements par minute

CRT : thérapie de resynchronisation cardiaque

DAI : défibrillateur automatique implantable

DAV : délai auriculo-ventriculaire

DTI : imagerie Doppler tissulaire

ECG : électrocardiogramme

ESC: European society of cardiology

ET : écart type

ETO : échographie transoesophagienne

ETT : échographie transthoracique

FA : fibrillation auriculaire

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITV : intégrale temps-vitesse

LVAD : left ventricular assistance device

MCD : myocardiopathie dilatée

MCI : myocardiopathie ischémique

NYHA : New York heart association

OG : oreillette gauche

PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

TAD : tension artérielle diastolique

TAS : tension artérielle systolique

TM : temps-mouvement

VD : ventricule droit

VES : volume d'éjection systolique

VG : ventricule gauche

VTDVG : volume télédiastolique ventriculaire gauche

VTSVG : volume télédiastolique ventriculaire droit

Résumé

Introduction :

La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) est un traitement efficace de l'insuffisance cardiaque systolique. Cependant 30% des patients sont considérés non-répondeurs à la thérapie. L'objectif de la thèse était de décrire une méthode de modélisation cardiaque multiparamétrique personnalisée permettant de prédire la réponse électrique et mécanique à la CRT.

Matériel et méthode :

Douze patients ont été inclus, principalement des patients porteurs de myocardopathies dilatées à coronaires saines. Les inclusions ont eu lieu sur une période de 7 mois, au centre hospitalo-universitaire de Bordeaux. Un modèle personnalisé du massif biventriculaire était construit à partir d'une imagerie IRM ou d'une échographie tridimensionnelle, d'un électrocardiogramme, de données hémodynamiques non invasives. Des simulations de stimulation mono-ventriculaire droite, gauche et biventriculaire étaient réalisées. Des prédictions de la durée des QRS, du volume d'éjection systolique (VES), de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et de la dP/dt était calculées.

Résultats :

La modélisation permettait de prédire une réponse électrique à la CRT basée sur la largeur des QRS avec un coefficient de corrélation de 0,71 [0,49 ; 0,85], une marge d'erreur de 19,3 ms ($\pm 14,7$) et un taux de concordance du sens de variation de 67,7%. Au niveau mécanique, le coefficient de corrélation entre taux de variation mesuré et simulé de la dP/dt était de 0,75 pour les modèles électriquement concordants. La simulation de stimulation ne permettait pas de prédire les variations de VES et de FEVG.

Conclusion :

La modélisation cardiaque est une méthode permettant de simuler la réponse électrique et mécanique d'une CRT à partir de données non-invasives. Des mises au point sur la technique permettront d'améliorer les résultats des prédictions.

I. Introduction

La médecine est une science en perpétuelle évolution. La cardiologie a su s'enrichir en un demi-siècle d'une multitude d'outils diagnostiques et thérapeutiques au service du praticien et du patient. Echocardiographie, cathétérisme cardiaque ou encore IRM ont permis successivement d'affiner les diagnostics et traiter vascularopathies ou arythmies en minimisant les risques liés à l'intervention.

La modélisation est une technique issue de l'informatique visant à créer virtuellement des objets tridimensionnels à partir d'objets réels ou non. Appliquée à la cardiologie, elle a permis dans différentes études depuis une dizaine d'années la création de modèles cardiaques personnalisés dotés des propriétés électriques ou mécaniques du myocarde et permettant de tester virtuellement l'action de traitements pharmacologiques ou d'appareillages mécaniques. La modélisation cardiaque pourrait à l'avenir s'intégrer largement dans les différentes branches de la cardiologie et guider le praticien dans ses choix thérapeutiques.

La technique en reste toutefois à ses débuts. Les différentes études publiées à ce jour ne décrivent la réalisation que d'un ou quelques modèles personnalisés et dont le but est une meilleure compréhension physiopathologique du phénomène étudié.

L'objectif de cette thèse était tout d'abord de décrire une technique non-invasive de modélisation cardiaque personnalisée dont le but était la prédiction de la réponse électrique et mécanique à la stimulation suite à l'implantation d'une CRT. Les différentes étapes de la construction du modèle, les bases physiques et les limites inhérentes ont été rapportées pour introduire le cardiologue d'aujourd'hui aux enjeux de la modélisation cardiaque.

Les techniques échocardiographiques de diagnostic d'asynchronisme développées dans les années 2000 n'ont pas permis de prédire la réponse à l'implantation d'une CRT. On estime toujours à près de 30% la population de non-répondeurs en post-implantation selon les critères actuels d'implantation. Ceux-ci sont exposés aux complications mécaniques et infectieuses du geste indépendamment du coût élevé du matériel. La prédiction de la réponse à la CRT est aujourd'hui un challenge non résolu.

La technique de modélisation cardiaque présentée dans cette thèse, orientée vers une application clinique inédite à ce jour, était purement non-invasive avec la construction d'un modèle à partir de paramètres cliniques, de données IRM et d'un simple ECG de surface.

Nous avons ensuite testé la technique de modélisation sur une population de petite échelle pour en connaître les performances dans ses prédictions électriques et mécaniques. Elles étaient pour cela comparées aux paramètres évoquant une bonne réponse future à la CRT mesurés lors de la stimulation : réduction de la durée des QRS pour la réponse électrique, paramètres de fonction systolique (FEVG, volume d'éjection systolique ou dP/dt) pour la réponse mécanique.

Au vu de l'effectif réduit de la population incluse, il n'y avait pas de corrélation significative attendue. L'intérêt de la thèse était d'évaluer la réalisabilité, d'observer d'éventuelles tendances et de déterminer les limites de la méthode afin d'ajuster la technique de modélisation.

II. Généralités

A. Evolution de l'échographie

L'échocardiographie a connu un essor rapide durant la deuxième moitié du XXe siècle jusqu'à devenir un élément indispensable de la pratique de la cardiologie. Nous reviendrons dans cette section sur les principales étapes de son développement jusqu'aux techniques les plus récentes (échographie tridimensionnelle et débit couleur 3D) utilisées dans cette thèse.

La découverte de la piézoélectricité, base physique de l'application de l'échographie, remonte à 1880 et est attribuée à Pierre et Jacques Curie. ¹ Son utilisation durant la première moitié du vingtième siècle se limitera à des fins industrielles et militaires avec notamment le SONAR utilisé pour la détection de vaisseaux sous-marins.

Il faudra attendre le début des années 1950 pour la première utilisation médicale des ultrasons avec « l'échoencéphalographie » appliquée en neurologie pour la détection des tumeurs cérébrales.

La première application en cardiologie est attribuée aux suédois Inge EDLER, considéré comme le « père de l'échocardiographie », ² et Carl HERTZ, décrivant l'analyse en mode M de valves mitrales saines et sténosantes en 1960. ³

Le cardiologue Harvey FEIGENBAUM poursuit le développement de la technique avec l'utilisation du mode M pour l'évaluation des dimensions du ventricule gauche et la détection des épanchements péricardiques. ⁴ L'échocardiographie se popularise progressivement, le premier congrès international dédié se déroule en 1980.

Différentes techniques échographiques sont apparues et se sont complétées jusqu'à nos jours :

1. Mode M

Le mode M, ou temps-mouvement, est la première technique appliquée en échographie cardiaque, permettant de visualiser les mouvements d'une acquisition unidimensionnelle en mode B. Si la résolution temporelle associée est bonne, elle reste insuffisante pour l'évaluation anatomique précise des structures cardiaques (*figure 1*).

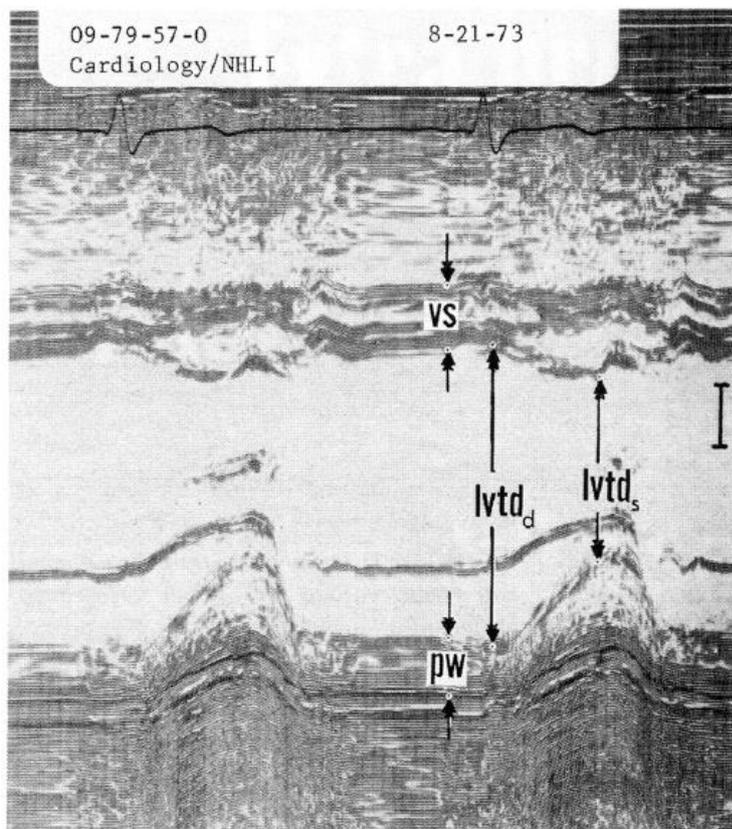


Figure 1 : valeurs normales de mesure TM chez l'adulte et l'enfant, *Circulation*, 1978. ⁵

2. Echographie 2D

Il s'agit toujours aujourd'hui de la technique de base de l'examen échocardiographique offrant la possibilité d'une évaluation anatomique complète des cavités cardiaques et des valves. L'américain James GRIFFITH publie en 1974 dans *Circulation* un article présentant son échographe permettant de réaliser des images 2D ⁶ en temps-réel (*figure 2*). L'évolution de la technique a permis une nette amélioration de la résolution spatiale, avec notamment la généralisation dans les années 2000 de l'imagerie d'harmonique.

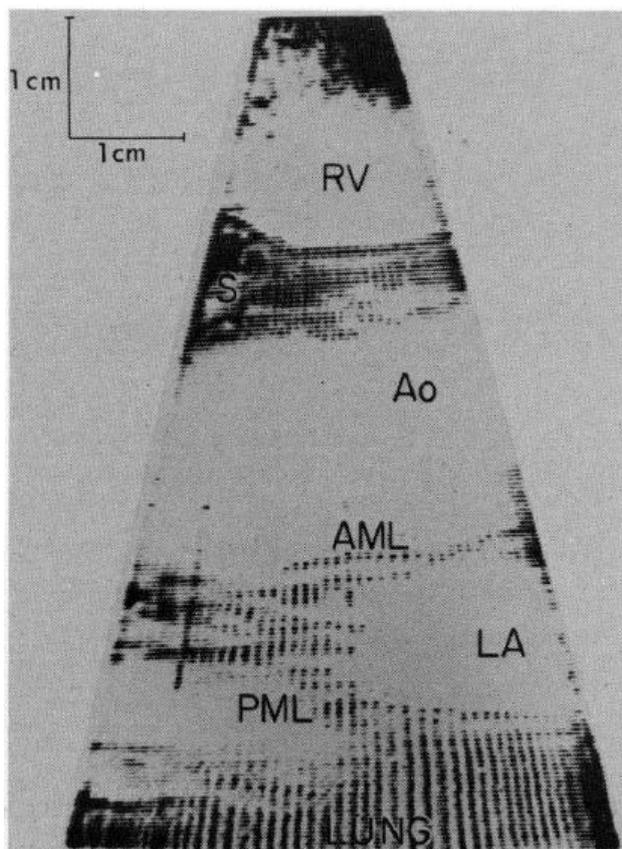


Figure 2 : premières images d'échographie bidimensionnelle, JM GRIFFITH, *Circulation*, 1974. ⁶

3. Doppler

L'application à l'échographie de l'effet Doppler a permis outre l'évaluation morphologique des valves une approche hémodynamique permettant de mieux apprécier la sévérité des valvulopathies.

Le norvégien Jarle HOLEN décrit en 1976 l'estimation du gradient transmitral par l'équation de BERNOULLI à partir du flux de remplissage VG. ⁷

4. ETO

L'affranchissement de l'obstacle transthoracique par l'échographie transoesophagienne permet outre l'amélioration de la qualité de la fenêtre ultrasonore une évaluation au plus près du septum inter-auriculaire pour le diagnostic de shunt atrial.

L'allemand HANNATH publie en 1981 ses acquisitions transoesophagiennes en fixant à l'extrémité mobile d'un gastroscopie une sonde d'échographie 2D. ⁸

5. Contraste

L'échographie de contraste a permis une avancée dans le diagnostic des shunts intracardiaques. Le sérum salé agité initialement utilisé comme agent de contraste s'est vu

concurrencé par l'utilisation de solutions à bases de microparticules saccharidiques offrant une échogénéicité plus stable et une meilleure définition des contours endocardiques.

6. Stress

Il a été décrit dès les années 1970 la présence de troubles de la cinétique segmentaire d'effort en mode M en contexte d'ischémie myocardique. L'utilisation en pratique courante de l'échographie de stress a nécessité le développement de l'échographie 2D et l'amélioration de la qualité de la fenêtre échographique pour une évaluation optimale de la cinétique segmentaire du ventricule gauche.⁹

7. Echographie 3D

Si l'acquisition d'images 3D a été décrite dès 1974¹⁰, il faudra également attendre plusieurs décennies pour que le développement d'interfaces logicielles permette une exploitation adaptée des données et la réalisation de reconstructions. Les apports de l'échocardiographie 3D se sont récemment largement élargis.

L'application première de l'échographie 3D reste la quantification des volumes des cavités cardiaques et l'évaluation de la fonction systolique VG. La technique permet d'obtenir des coupes transverses du myocarde et ainsi un contourage plus précis de l'endocarde. Elle permet également d'éviter les biais liés aux formules de modélisation géométriques du VG de la méthode de Simson. Les corrélations entre IRM et échographie 3D dans la littérature sont excellentes¹¹ (*figure 3*).

Study	Sample size	Reference modality	Feasibility rates (%)	Correlation (r)
Schmidt et al. [4]	25	Gated-SPECT	92	0.97
Nikitinet et al. [5]	64	CMR	100	0.97
Tigheet et al. [6]	64	Gated-SPECT	91	0.85
Kuhlet et al. [7]	24	CMR	100	0.98
Corciet et al. [8]	30	CMR	100	0.98
Jenkins et al. [2]	50	CMR	100	0.99
Manaertset al. [9]	32	CMR	84	0.97

Figure 3 : corrélation entre quantification des volumes VG par échographie 3D et technique de référence (IRM ou FEVG isotopique), extrait de AGGELI, 2015.¹¹

L'échographie 3D transthoracique et transoesophagienne permet une meilleure évaluation hémodynamique au niveau valvulaire. Ainsi dans le cadre du rétrécissement aortique elle apporte une plus grande précision de la planimétrie et une compréhension plus aisée du mécanisme grâce au biplan et à la reconstruction 3D. Elle est également utilisée par certaines équipes en préopératoire de l'implantation percutanée de valve aortique (TAVI) comme alternative au scanner pour la mesure de l'anneau aortique.

Dans le cadre des valvulopathies mitrales, l'échographie 3D permet également une meilleure visualisation des feuillets et en cas de fuite une meilleure appréciation du mécanisme. Ces éléments permettront de guider au mieux le chirurgien en préopératoire notamment grâce à la reconstruction 3D avec point de vue de l'oreillette gauche (dite « vue du chirurgien »).

On retiendra enfin l'utilisation de l'échographie tridimensionnelle dans le cadre des cardiopathies congénitales par exemple pour la visualisation de shunts avant l'implantation de prothèses occlusives durant les cathétérismes interventionnels.

8. Doppler tissulaire

La première publication concernant l'imagerie par Doppler tissulaire (DTI) remonte à 1989, par l'équipe nancéenne du Dr Karl ISAAZ.¹² La technique permet l'appréciation du mouvement des segments myocardiques par l'obtention de leur vitesse par le Doppler (*figure 4*). Le Doppler tissulaire est aujourd'hui utilisé quasi-systématiquement lors du suivi échographique, permettant une évaluation simple des pressions de remplissage du ventricule gauche et de la fonction systolique du ventricule droit.

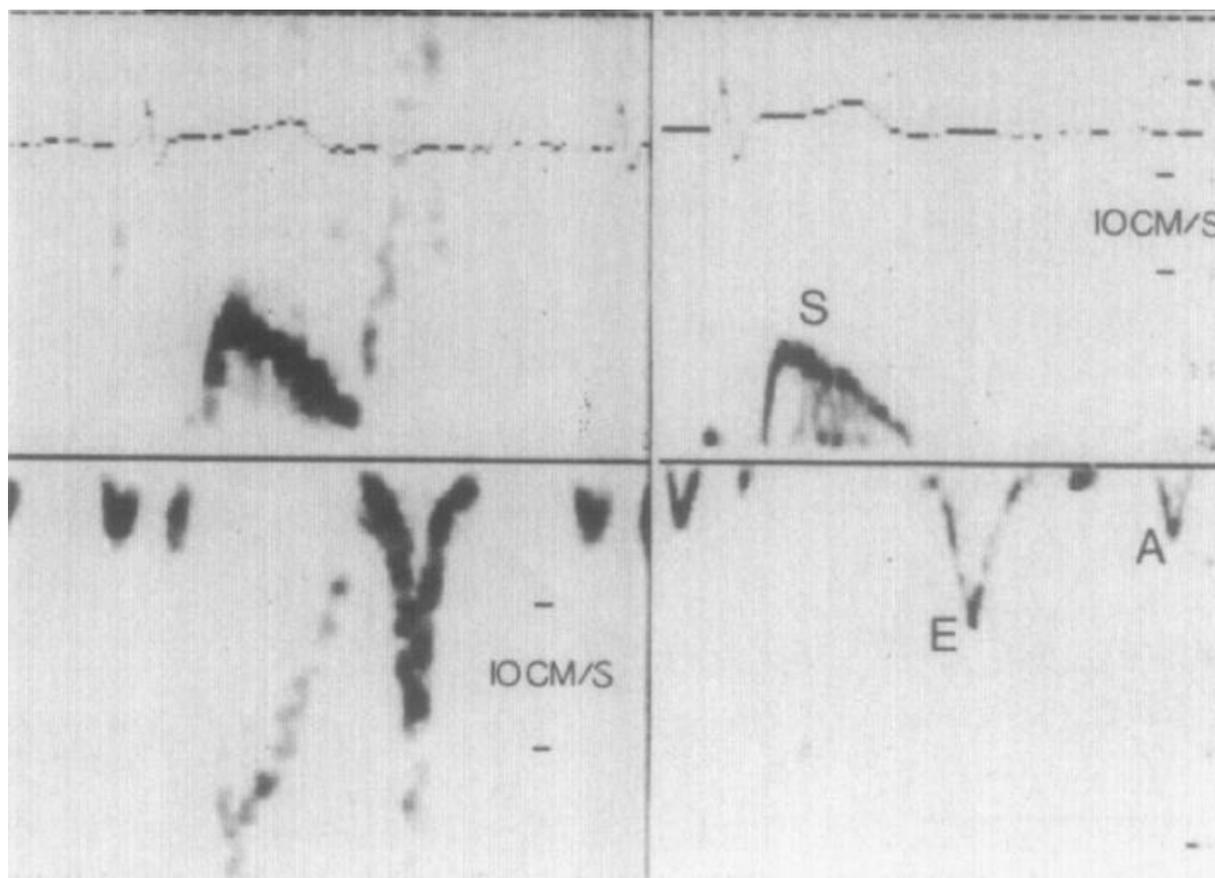


Figure 4 : premières images DTI par ISAAZ en 1989.¹²

9. Strain longitudinal

Le strain longitudinal est défini par la fraction de réduction de longueur d'un segment myocardique et évalue sa force contractile. L'évaluation du strain repose sur la technique du speckle-tracking. Cette technique décrite en 2004 par l'équipe Japonaise du Dr T. TOYODA¹³ repose sur la détection et le suivi automatisé image par image de « speckles », éléments hyperéchogènes du myocarde en bidimensionnel.¹⁴

Le strain longitudinal permet d'évaluer la cinétique segmentaire du ventricule gauche mais aussi sa cinétique globale. Une altération du strain global est en effet un marqueur précoce de dysfonction systolique VG.

10. Evaluation des débits par couleur 3D

Cette nouvelle technique échographique intitulée « eSie Flow » se base sur l'acquisition de boucles tridimensionnelles avec Doppler couleur et permet d'estimer à partir du Doppler le volume d'un flux à chaque cycle cardiaque (*figure 5*). Les applications à l'avenir pourraient être larges. Deux articles ont présenté la méthode pour l'évaluation du débit cardiaque chez le cochon ¹⁵ et la quantification du reflux mitral en post-valvuloplastie ¹⁶ avec des résultats encourageants.

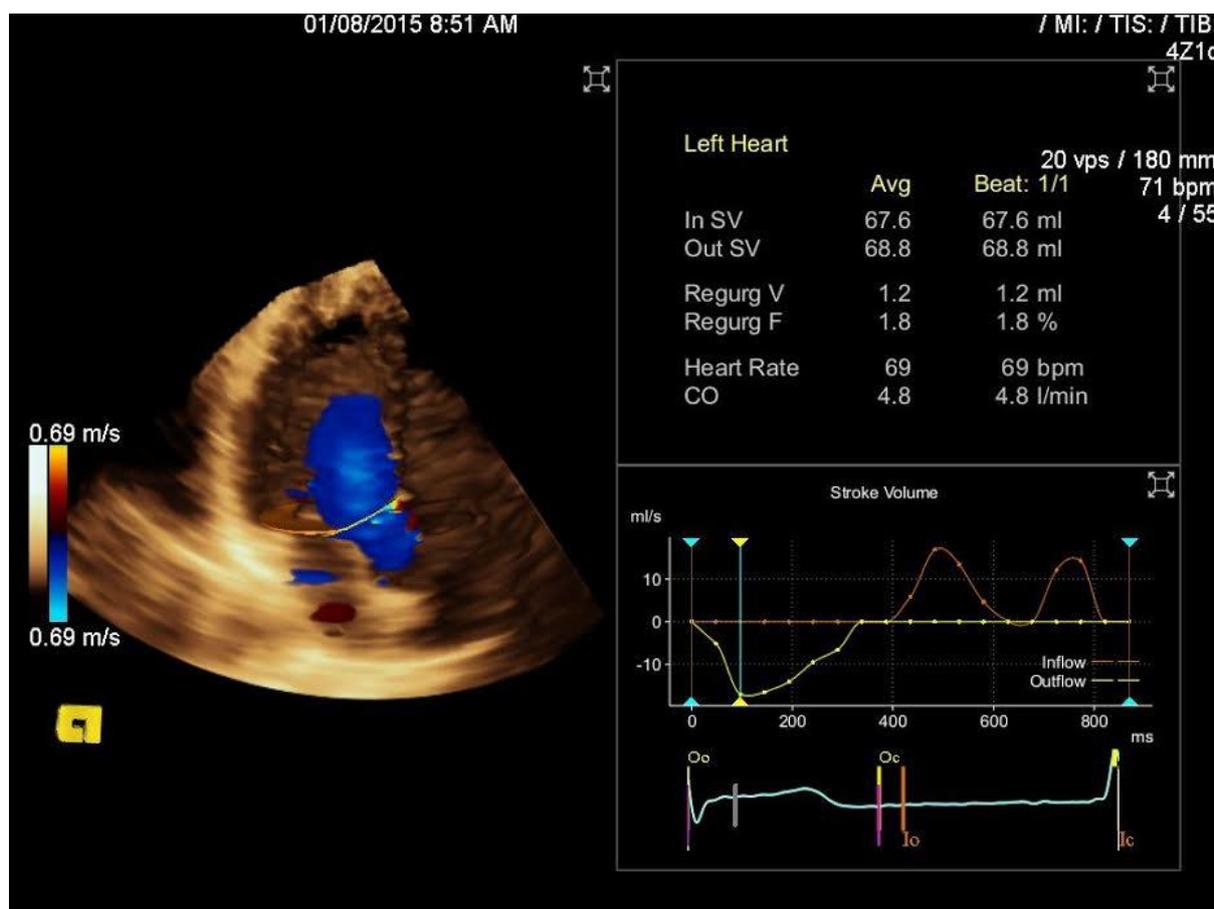


Figure 5 : évaluation des débits aortique et mitrale par technique de débit couleur 3D eSie flow.

B. Apports et limites de l'échographie dans la resynchronisation cardiaque

L'échocardiographie est devenue incontournable dans le bilan et le suivi de l'insuffisance cardiaque chronique, d'un point de vue diagnostique, pronostique et thérapeutique. La thérapie de resynchronisation cardiaque a prouvé dans le début des années 2000 un bénéfice dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique. ¹⁷

Il est démontré que près de 30% des patients insuffisants cardiaques avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche présentent des troubles de conduction à l'origine d'un asynchronisme au niveau ventriculaire. ¹⁸ Cet asynchronisme se traduit à l'ECG par un

élargissement des QRS et est possiblement à l'origine d'une altération de la fonction systolique et d'une majoration d'une fuite mitrale secondaire. S'est développé dans les années 1990 le principe de la CRT, ¹⁹ basé sur une stimulation contemporaine des deux ventricules par un pacemaker triple chambre synchronisé à la systole atriale.

William T. ABRAHAM démontre en 2002 ¹⁷ lors d'une étude prospective avec groupe contrôle une amélioration des performances fonctionnelles, de la qualité de vie, de la fonction systolique à l'évaluation échographique chez 228 patients implantés d'une CRT. Les résultats de l'étude COMPANION en 2003 mettent en évidence une diminution de près de 20% de la mortalité par la resynchronisation en comparaison à un traitement médical optimal.

Si la CRT est aujourd'hui une option thérapeutique essentielle de l'insuffisance cardiaque, elle connaît cependant des limites. Outre son prix élevé (près de 20 000 euros pour une prothèse de DAI-CRT) et les complications associées (hémopéricarde, endocardite, dysfonction de sonde), il a rapidement été mis en évidence une population de non-répondeurs. Les données de l'étude d'ABRAHAM en 2002 ¹⁷ montrent que près de 34% des patients implantés n'ont eu aucun bénéfice à la suite du geste. L'évaluation a été réalisée sur un critère composite prenant en compte les performances fonctionnelles, le nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque et la mortalité.

1. Qu'est-ce qu'un patient répondeur à une CRT ?

Si la réponse à l'implantation de la CRT peut être clinique ou échographique, la principale réponse attendue est une diminution de la morbi-mortalité. L'étude de VAN'T SANT en 2016 compare au sein d'une population de 205 patients implantés d'un DAI-CRT différents paramètres pour la prédiction dans les 24 mois d'un évènement cardiovasculaire majeur. ²¹ L'analyse univariée retrouve, comme facteurs prédicteurs d'une absence d'évènement cardiovasculaire, une diminution significative de la largeur des QRS en post-implantation à 6 mois, une diminution de la FEVG, une diminution du volume télésystolique VG et une diminution significative du taux de BNP. Est finalement retenue en analyse multivariée une diminution du volume télésystolique du VG à 6 mois avec un cut-off à 15%.

2. Comment prédire une bonne réponse à la CRT ?

Parmi les paramètres prédicteurs d'une réponse positive à la CRT, ont été retenus dans l'étude MADIT-CRT ²² en 2011 en pré-implantation, le sexe féminin, l'étiologie non-ischémique de la cardiopathie, le caractère gauche du bloc de branche, une largeur de QRS de plus de 150 ms, une hospitalisation antérieure pour insuffisance cardiaque, le VTDVG supérieur à 125 ml/m² et le volume de l'OG < 40 ml/m².

L'échocardiographie a rapidement été désignée comme une technique prometteuse pour le diagnostic d'asynchronisme intra ou interventriculaire. De nombreux paramètres ont été développés pour ce diagnostic d'asynchronisme, s'appuyant sur le TM, le Doppler pulsé et tissulaire ou le 2D-strain.

Echocardiographic Predictor	Description of Method	Echocardiography Method	Cutoff
SPWMD ¹⁰	Septal-posterior wall motion delay; M mode measured by parasternal short-axis view	M mode	≥130 ms
IVMD ¹⁴	Interventricular mechanical delay defined as the difference between left and right ventricular preejection intervals	Pulsed Doppler	≥40 ms
LVFT/RR ¹⁴	Left ventricular filling time (LVFT) in relation to cardiac cycle length (RR) as measured by transmitral Doppler echo expressed as percentage	Pulsed Doppler	≤40%
LPEI ¹⁴	Left ventricular preejection interval defined as the time interval between the beginning of QRS and beginning of left ventricular ejection by Doppler	Pulsed Doppler	≥140 ms
LLWC ¹⁴	Intraventricular dyssynchrony left lateral wall contraction defined as the presence of overlap between the end of lateral wall contraction (via M mode) and onset of LV filling (by Doppler echocardiography)	M mode and pulsed Doppler	Any overlap
Ts-(lateral-septal) ¹⁵	Delay between time to peak systolic velocity in ejection phase at basal septal and basal lateral segments	TDI	≥60 ms
Ts-SD ^{11,13}	SD of time from QRS to peak systolic velocity in ejection phase for 12 left ventricular segments (6 basal and 6 middle)	TDI	≥32 ms
PVD ¹⁶	Peak velocity difference derived from subtracting the maximal from the minimal difference of time to peak velocity (excluding velocities occurring during isovolumic contraction time) for 6 segments at basal level	TDI	≥110 ms
DLC ^{17,18}	Delayed longitudinal contraction measured in the 6 basal left ventricular segments with a systolic contraction component in early diastole by TDI and confirmed with strain rate imaging	TDI+SRI	≥2 basal segments
Ts-peak displacement	Maximum difference of time to peak systolic displacement for 4 segments	TDI	≥Median
Ts-peak (basal)	Maximum difference of time to peak systolic velocity for 6 segments at basal level	TDI	≥Median
Ts-onset (basal)	Maximum difference of time to onset of systolic velocity for 6 segments at basal level	TDI	≥Median

Figure 6 : principaux paramètres échocardiographiques d'asynchronisme, Chung, Circulation, 2008.

L'étude PROSPECT²³ en 2008 a testé plus d'une dizaine de ces paramètres sur une population de 286 patients néo-implantés d'une resynchronisation (figure 6). Aucun d'entre eux n'a pu prédire de manière satisfaisante la réponse à la CRT, constatée chez 69% des 467 patients inclus.

En 2010, d'autres paramètres échocardiographiques ont de nouveau été testés sur une population de 75 patients dans notre centre mais n'ont pas permis de prédire de manière satisfaisante une réponse à la CRT.²⁴

D'autres voies sont à l'étude, comme la réalisation de cartographies non-invasives pré-implantation par vestes multi-électrodes (cardio-insight) ou encore la réalisation de modèles électromécaniques personnalisés.

3. Quels sont les recommandations actuelles pour l'implantation d'une CRT ?

Les recommandations ESC de 2013²⁵ ne retiennent comme critère d'asynchronisme que la largeur des QRS et leur morphologie sur l'ECG de surface.

Les patients en insuffisance cardiaque NYHA II ou plus malgré un traitement médical optimal, une FEVG < 35% et un asynchronisme avéré à l'ECG peuvent ainsi bénéficier de l'implantation d'une CRT :

- BBG et QRS > 150 ms (grade Ia),
- BBG et QRS entre 120 et 150 ms (grade Ib),
- Non BBG et QRS > 150 ms (grade IIa),
- Non BBG et QRS entre 120 et 150 ms (grade IIb).

C. Développement de la modélisation cardiaque

La modélisation tridimensionnelle se définit en infographie (domaine de la création d'images numériques en informatique) comme une technique visant à créer des objets en trois dimensions à partir d'objets réels ou non. Appliquée à la cardiologie, elle permet de reproduire un modèle tridimensionnel du cœur, ses propriétés anatomiques, électrophysiologiques et mécaniques afin de l'étudier virtuellement.

La volonté d'utiliser une approche mathématique pour la compréhension du fonctionnement du cœur est ancienne. Dès 1892, Woods décrivait le ventricule comme un hémisphère à paroi fine, estimant ses pressions par la loi de Laplace.²⁶

Les modèles géométriques de représentation des ventricules ont évolué, avec depuis les années 1970 le développement de l'échographie et des techniques d'étude autopsique. Elles ont permis à l'heure actuelle une représentation anatomique précise au niveau macroscopique mais également tissulaire par l'orientation des fibres myocardiques.

L'utilisation de ces modèles anatomiques a permis dans les années 2000 une avancée importante en électrophysiologie. La création de cartographies tridimensionnelles du front d'onde de dépolarisation à l'étage atrial et ventriculaire guide le praticien au quotidien de manière précise dans les gestes d'ablation endocavitaire.

La modélisation cardiaque s'oriente actuellement vers la réalisation de modèles mécaniques de l'activité cardiaque. L'application première a été une meilleure compréhension de la physiologie et de la physiopathologie cardiologique. Les exemples dans la littérature sont nombreux.

1. Appareillage mécanique

Dans le cadre de l'assistance circulatoire par LVAD, une modélisation mécanique a été réalisée dans plusieurs études depuis 2013,^{27 ; 28} permettant d'analyser les mécanismes de décompensation cardiaque en cas de dysfonction matérielle ou de formation de thrombus (figure 7).

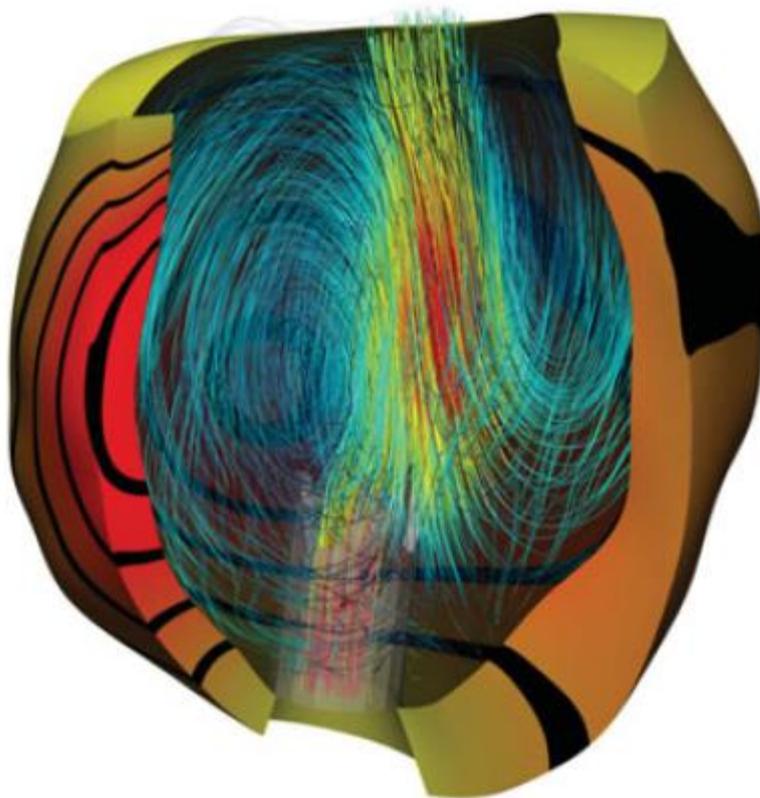


Figure 7 : modèle d'interaction fluide-solide dans le cadre d'une assistance monoventriculaire extrait de CHABINIOK, 2016. ²⁹

Pour les procédures d'implantation transcutanée aortique de prothèses valvulaires (TAVI), un modèle a été réalisé en 2012 afin d'étudier le déploiement de la bioprothèse et son interaction avec la paroi aortique et la valve native. ³⁰

Concernant la CRT, une étude en 2012 évaluait la réponse mécanique précoce du VG après implantation d'une CRT ³¹ comparant la dP/dt prédite à celle observée (*figure 8*).

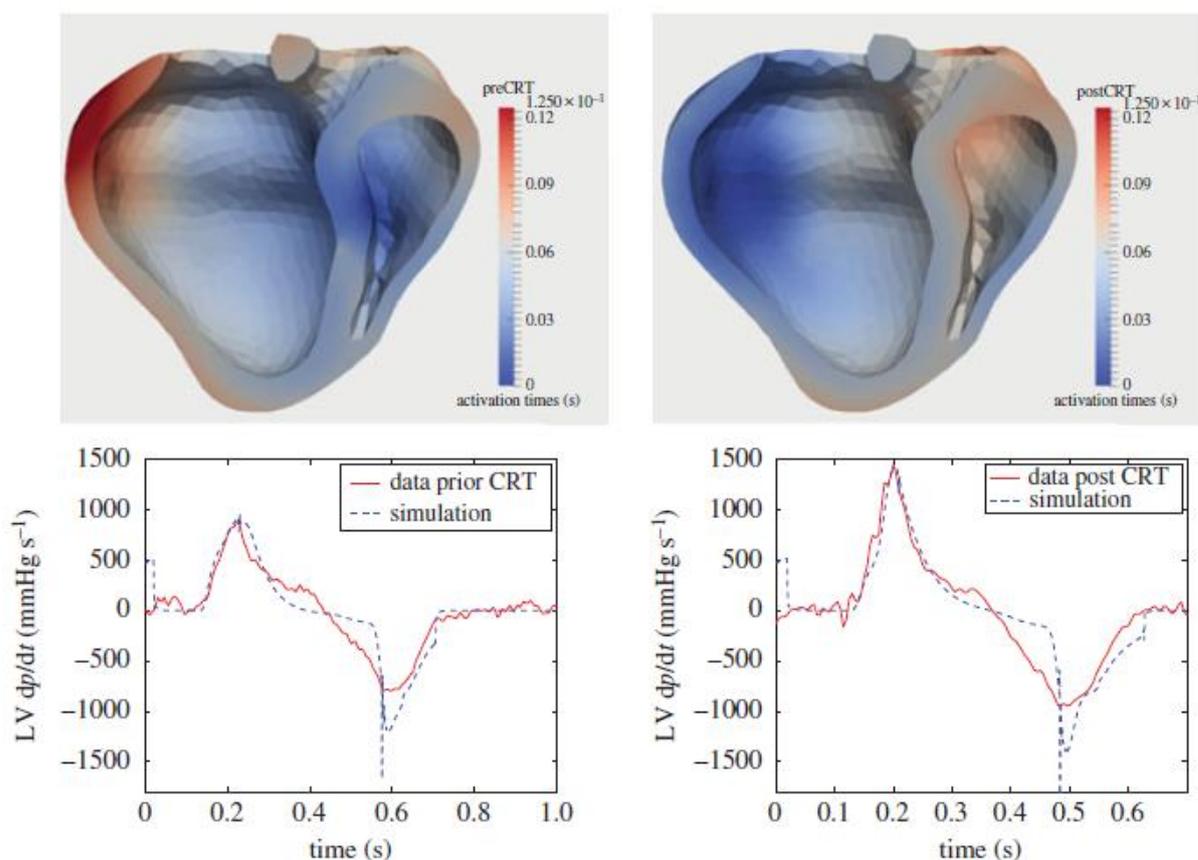


Figure 8 : dp/dt pré et post CRT observée et prédite par modèle mécanique, extrait de SERMESAN, 2012.

2. Pathologie et traitement médical

En 2015, un cas de cardiopathie amyloïde a été modélisé afin d'étudier virtuellement l'action de différents traitements pharmacologiques.³² La modélisation, réalisée à partir de l'IRM d'un patient malade et des pressions recueillies par cathétérisme, permettait l'étude des propriétés mécaniques du VG et notamment de sa compliance. Le ralentissement de la fréquence par les bêtabloquants ou la diminution de la post-charge par IEC semblaient améliorer le débit cardiaque.

Une étude de 2011 a modélisé l'action au niveau ventriculaire des anti-arythmiques de classe Ia.³³ Flécainide et Lidocaine étaient testées virtuellement sur un modèle de tissu myocardique intégrant les canaux sodiques. Les propriétés du myocarde imprégné de flécainide (bloc fréquence dépendant, conduction rapide d'arythmies atriales) étaient reproduites de manière comparable aux tests in vitro sur cœur de lapin.

3. Outil diagnostique

La modélisation mécanique combinée aux techniques récentes d'imagerie et de cathétérisme permet l'obtention de nouvelles données jusqu'ici non mesurables en pratique concernant les propriétés physiques du myocarde. La connaissance et la quantification de la

compliance ou de la puissance de contraction segmentaires permettront à l'avenir une meilleure compréhension des mécanismes de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'un diagnostic précoce en particulier en cas de fraction d'éjection préservée ou de cardiopathie hypertensive. Différentes études se sont intéressées à ces nouveaux paramètres.^{34; 35}

D. Principes physiques de la modélisation cardiaque

La réalisation à l'heure actuelle d'une modélisation cardiaque mécanique est une construction en plusieurs étapes :

1. Modélisation anatomique

a) Volumes

La première étape est la réalisation d'un modèle anatomique personnalisé à partir d'une imagerie cardiaque morphologique, scanner cardiaque, IRM myocardique ou échographie. De la télédiastole, un tracking (suivi image par image) est généralement réalisé pour le suivi du mouvement des parois cardiaques et l'obtention des volumes jusqu'en télésystole.

b) Orientation des fibres myocardiques

La vitesse de conduction de l'influx électrique peut varier du simple dans la longueur au triple dans la largeur du myocyte. De même, la contraction mécanique et l'élasticité du myocyte sont plus grandes dans la longueur que dans la largeur. La modélisation la plus juste de l'orientation des fibres myocardiques est donc indispensable pour la précision du modèle électrophysiologique.

2. Modélisation électrophysiologique

L'activité électrophysiologique est ensuite modélisée à partir du volume du massif biventriculaire et de l'orientation des fibres cardiaques réalisant une carte d'activation. La dynamique des potentiels extracellulaires peut être calculée et propagée au travers du torse pour obtenir un ECG 12 dériviations virtuel.

La méthode de calcul d'un front d'onde par la théorie des graphes³⁶ consiste à considérer un matériau ou un tissu (ici les voies de conduction et le myocarde) comme un maillage composé de nœuds reliés par des arêtes (*figure 9*). A la traversée de chaque arête est assigné un coût dépendant du temps nécessaire à cette traversée. L'activation électrique est initiée sur un ou plusieurs nœuds. Pour chaque nœud, le coût nécessaire au trajet depuis le premier nœud activé jusqu'au nœud d'arrivée est calculé. Le chemin le moins coûteux est retenu comme chemin prioritaire.

Cette méthode priorise donc selon leur coût les nœuds à évaluer. Un score est attribué à chaque nœud n selon le coût estimé $f(n)$ pour atteindre le dernier nœud en passant par n . Les nœuds évalués en priorité sont ceux auquel a été attribué le plus faible score. Le coût

estimé $f(n)$ est la somme des scores $g(n)$ et $h(n)$, $g(n)$ représentant le coût du premier nœud activé jusqu'à n , $h(n)$ le coût estimé jusqu'à l'arrivée.

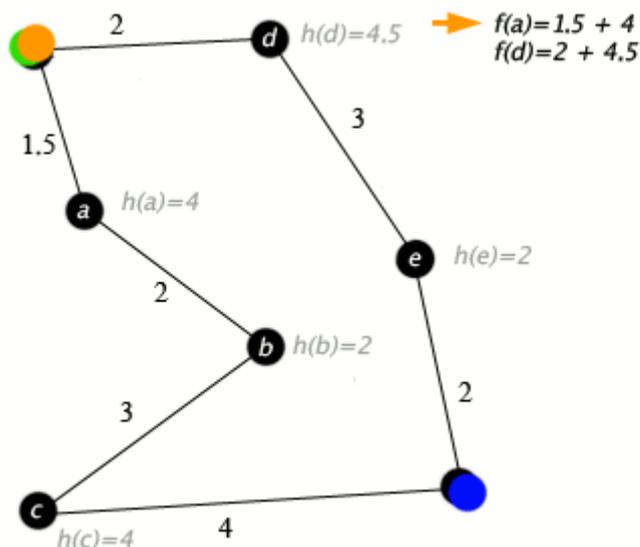


Figure 9 : schéma de la théorie des graphes.

Pour un point s , l'algorithme de base de la théorie des graphes est le suivant :

- 1) Ajouter s à la liste des priorités et calculer $f(s)$,
- 2) Choisir le nœud n dont la valeur $f(n)$ est la plus faible,
- 3) Si n est le dernier nœud, fin de l'algorithme,
- 4) Sinon, calculer $f(n_i)$ pour tous les nœuds n_i connectés à n et les ajouter à la liste des priorités,
- 5) Aller à l'étape 2.

Les équations bidomaines intègrent l'anisotropie liée aux espaces intracellulaires et extracellulaires afin de prédire l'onde de dépolarisation par le potentiel transmembranaire. Les équations monodomaines simplifient la méthode en calculant directement le potentiel transmembranaire. Les méthodes par théorie des graphes ne calculent plus les potentiels d'action mais directement les temps d'activation.³⁷

La méthode basée sur la théorie des graphes a l'avantage d'être plus rapide que les méthodes de référence (équations monodomaine et bidomaine), pour des résultats comparables (figure 10).

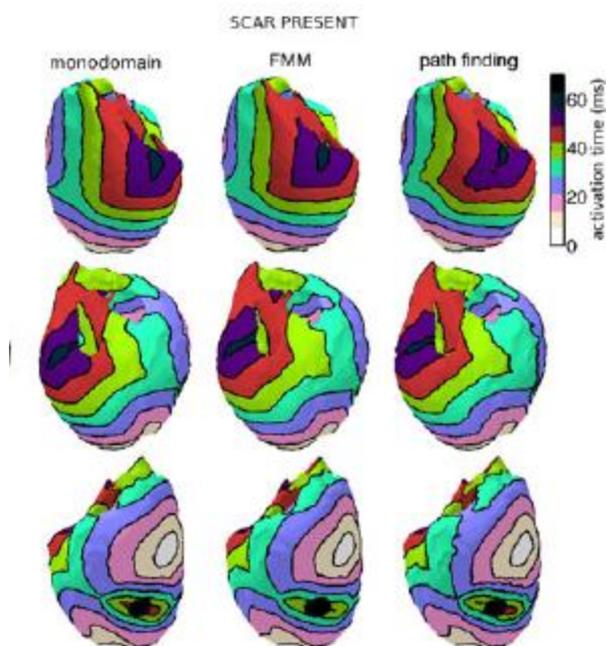


Figure 10 : cartographie de l'activation électrique épicaudique d'un modèle biventriculaire avec cicatrice selon application d'équation monodomaine, fast-marching method et path-finding (propagation graphique) pour des résultats proches, extrait de WALLMAN, 2012.

3. Modélisation hémodynamique et mécanique

La connaissance de la précharge et de la post-charge du VG est nécessaire à la réalisation d'une modélisation hémodynamique. Celle-ci s'appuie généralement sur les modèles de Windkessel.

Qu'est-ce qu'un modèle de Windkessel ?

Le modèle de Windkessel (chambre à air en allemand) a été décrit en 1899 par Otto FRANK. Il schématise le système cardiovasculaire en une pompe activant un circuit hydraulique dans lequel se situe une chambre où le liquide est en contact avec une poche d'air (*figure 11*). La compressibilité de cette poche d'air schématise la compliance de l'artère. La résistance en amont de la chambre à air schématise les résistances périphériques.

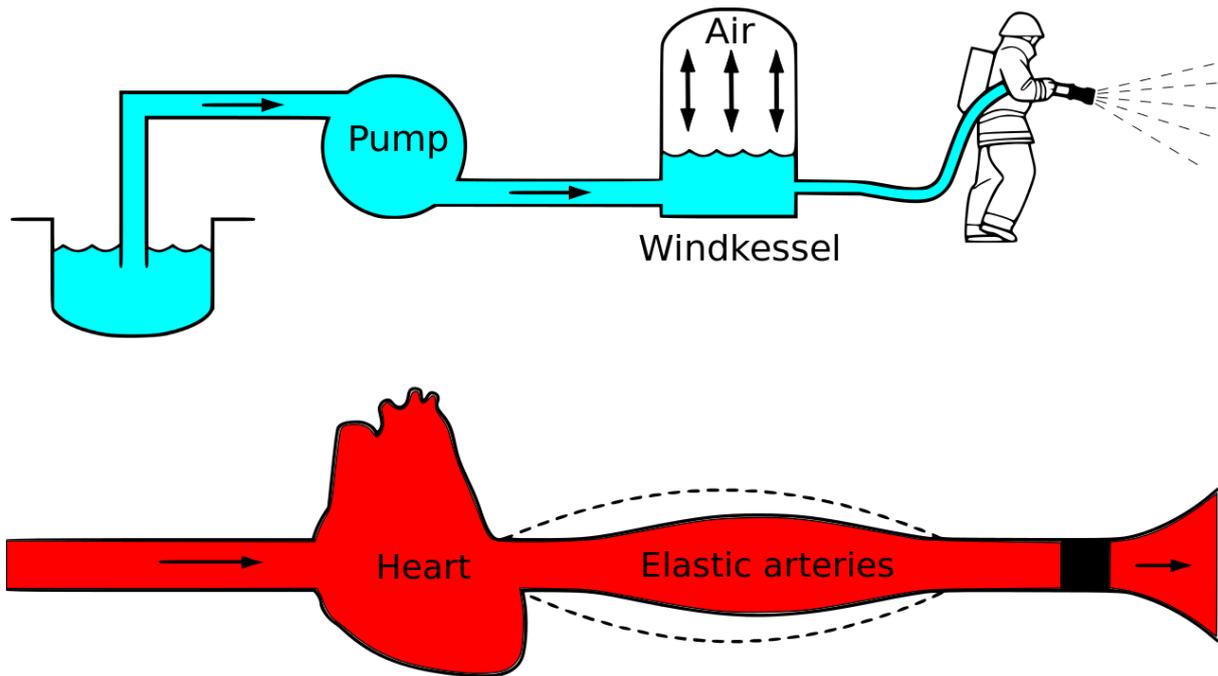


Figure 11 : schéma de modèles de Windkessel à deux éléments.

Si le rapport entre le volume et pression de la poche d'air est constant et que la loi de Poiseuille est applicable au circuit, l'équation différentielle suivante peut être appliquée :

$$I(t) = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP(t)}{dt} .$$

où $I(t)$ est le débit instantané de la pompe, $P(t)$ la pression instantanée dans le circuit, C le rapport constant pression sur volume de la poche d'air (compliance) et R la proportion constante débit-pression (résistance).

Un modèle décrit en 1930 par BROEMSER prend en compte la résistance R_1 en amont de la chambre à air. Elle schématise la résistance post-ventriculaire liée à la valve aortique ou pulmonaire montée en série de la résistance post-chambre à air R_2 . La formule suivante est alors applicable :

$$\left(1 + \frac{R_1}{R_2}\right) I(t) + C \frac{dI(t)}{dt} = \frac{P(t)}{R_2} + C \frac{dP(t)}{dt}$$

On parle alors de modèle de Windkessel à 3 éléments.

La modélisation de la contraction myocardique nécessite l'intégration de ses propriétés mécaniques :

- Anisotropie : corps dont les propriétés physiques varient suivant la direction

Pour le myocarde, la compliance et la contractilité varient selon l'orientation des fibres myocardiques.

- Orthotropisme : cas particulier d'anisotropie où la dépendance des propriétés physiques se fait suivant des plans perpendiculaires.

Dans le cas du myocarde, compliance et contractilité varient selon 3 plans principaux orthogonaux (*figure 12*).

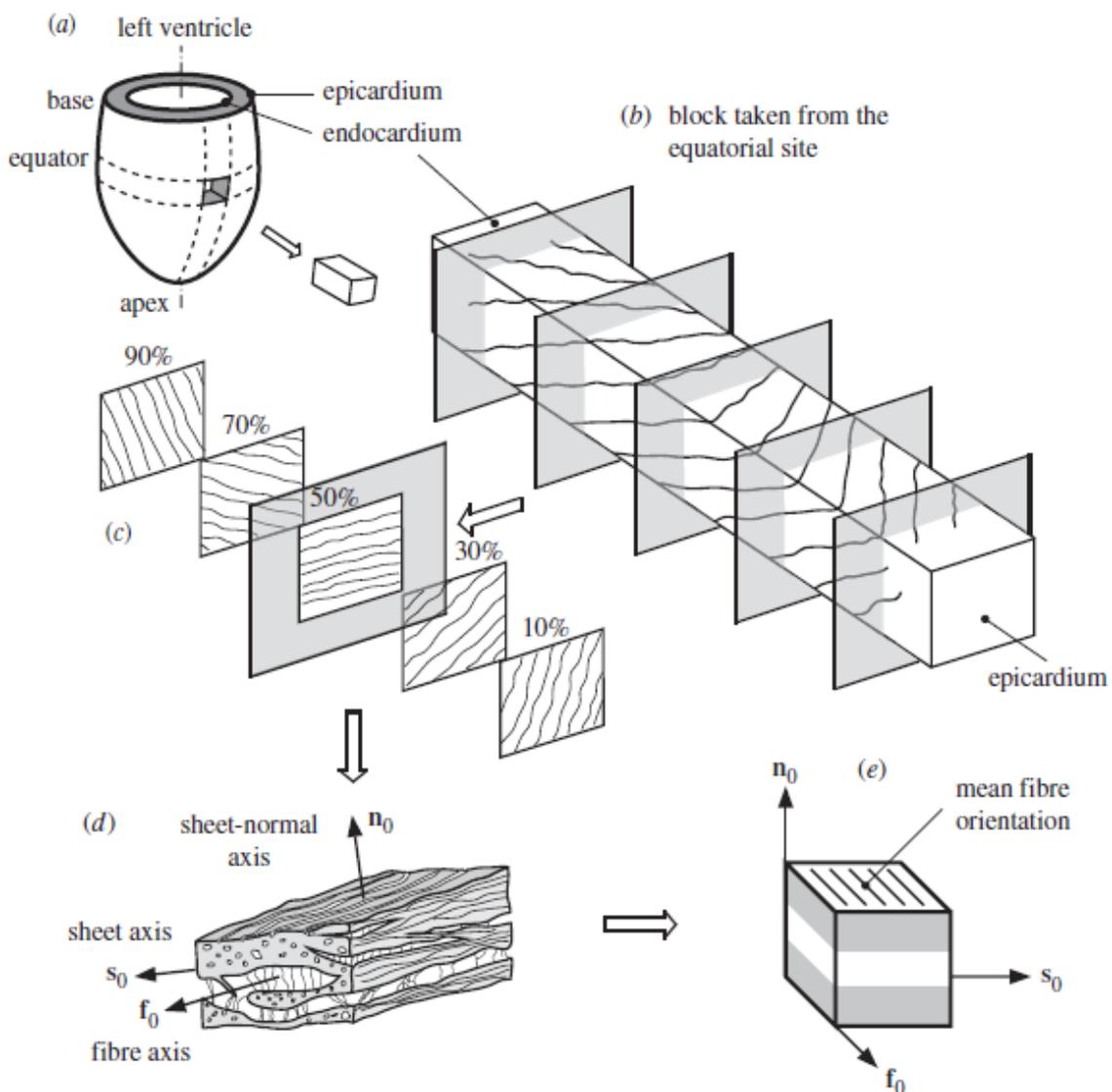


Figure 12 : propriétés mécaniques du myocarde ventriculaire gauche extrait de HOLZAPFEL, 2009.

- Viscoélasticité : le comportement d'un matériau viscoélastique linéaire est intermédiaire entre celui d'un solide élastique idéal et celui d'un liquide visqueux. L'élasticité d'un matériau traduit sa capacité à conserver et restituer de l'énergie

après déformation. La viscosité d'un matériau traduit sa capacité à dissiper de l'énergie.

Le myocarde possède selon son degré d'étirement un comportement de matériau visqueux ou élastique, avec une réponse non-linéaire (*figure 13*).

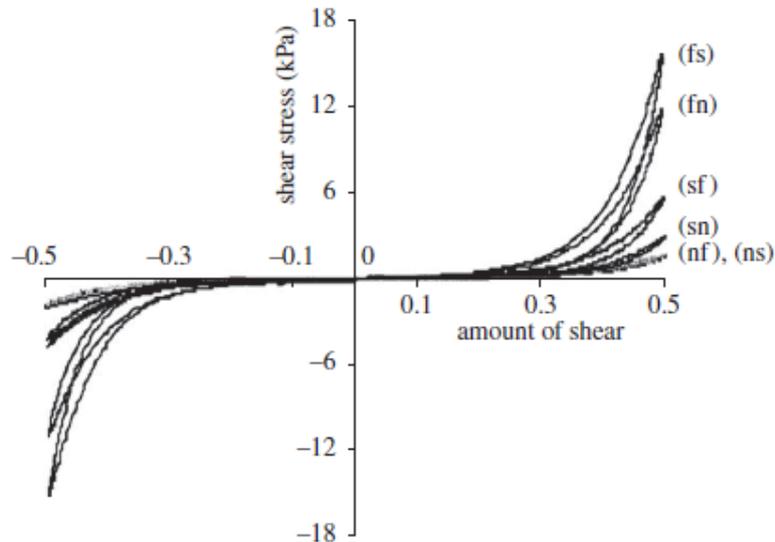


Figure 13 : réponse non linéaire de la compliance d'un cube myocardique selon son degré d'étirement et son orientation, témoignant de sa viscoélasticité, extrait de HOLZAPFEL, 2009.

La représentation de la contraction myocardique se fonde sur le raccourcissement et le déplacement de chacune des fibres myocardiques modélisées. On parle en physique de cinématique pour décrire le mouvement de chacun de ces éléments de base.

III. Hypothèse et objectif

A. Hypothèse : apports de la modélisation dans la prédiction de la réponse à la resynchronisation

L'obtention de modèles électromécaniques prédisant la réponse à la CRT pourrait avoir un intérêt pronostique en excluant du processus d'implantation les patients au profil non-répondeur. Elle pourrait également avoir un intérêt thérapeutique en guidant l'électrophysiologiste dans la position d'implantation des sondes.

A notre connaissance, il n'existe pas, à ce jour, d'étude ayant testé sur une population significative la modélisation cardiaque pour la prédiction de la réponse à la CRT.

Les données non-invasives et invasives (IRM, pressions de remplissage intracardiaques et mapping endocardique) de deux patients porteurs d'une cardiopathie dilatée avaient été exploitées pour la réalisation d'un modèle électromécanique en 2012 par SERMESANT.³¹ La modélisation prédisait pour ces deux patients la réponse mécanique précoce à plusieurs modes de stimulation d'une CRT par la dP/dt , avec une marge d'erreur de moins de 5% par rapport aux résultats mesurés.

En 2014, SEEGERER³⁸ crée un modèle d'activation électrique construit sans examen invasif à partir d'acquisitions IRM et adapté l'ECG de surface 12 dérivations sur une population de 14 patients porteurs d'une cardiopathie dilatée. Le modèle a été testé après implantation d'une CRT chez l'un des patients, semblant prédire avec succès la réponse électrique par la largeur des QRS en stimulation mono-VD et mono-VG.

B. Objectif

L'objectif de cette thèse était d'évaluer un système de modélisation cardiaque non-invasif pour la prédiction de la réponse électrique et mécanique précoce après implantation d'une CRT en testant différents modes de stimulation pour une population de plus de dix patients.

IV. Matériel et Méthode

A. Lieu et période

Les inclusions ont eu lieu sur une période de 7 mois du 1^{er} Janvier au 31 Juillet 2016. Il s'agissait d'une étude monocentrique avec un recrutement exclusif au centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, à l'hôpital Haut-Lévêque.

Le centre possède un service spécialisé en rythmologie de 45 lits d'hospitalisation conventionnelle sous la chefferie des Pr HAISSAGUERRE et BORDACHAR, un large plateau technique avec une activité annuelle de près de 180 CRT (pacemakers et DAI confondus).

B. Population

La population de base de l'étude était constituée de patients porteurs d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines chez qui était indiquée l'implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur avec CRT.

Les critères d'implantation d'une CRT étaient ceux des recommandations ESC de 2013, ²⁵ à savoir pour les patients en insuffisance cardiaque NYHA II ou plus malgré un traitement médical optimal, une FEVG < 35% et un asynchronisme avéré à l'ECG :

- BBG et QRS > 150ms (grade Ia)
- BBG et QRS entre 120 et 150ms (grade Ib)
- Non BBG et QRS > 150ms (grade IIa)
- Non BBG et QRS entre 120 et 150ms (grade IIb)

Les patients étaient contactés soit au moment de l'hospitalisation pour l'implantation soit lors d'une consultation de suivi. Un consentement oral devait être donné.

Les critères d'inclusion ont été élargis afin d'obtenir un panel plus large de cardiopathies à tester pour la technique de modélisation. Ont été inclus :

- Trois patients porteurs d'une myocardiopathie anciennement implantés avec une bonne réponse à la CRT,
- Un patient porteur d'une myocardiopathie ischémique,
- Deux patients porteurs d'une myocardiopathie dilatée à QRS fins,
- Un patient implanté d'une sonde VG quadripolaire.

Etaient exclus du screening :

- Les patients porteurs d'une fenêtre ultrasonore insuffisante pour la réalisation d'acquisitions tridimensionnelles en vue de la modélisation, si l'IRM n'était pas disponible,
- Les patients en FA permanente ou persistante au moment des acquisitions de l'imagerie du fait d'une variabilité des débits et des volumes instantanés.

C. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective visant à évaluer une technique de modélisation cardiaque pour la prédiction de la réponse précoce à la resynchronisation.

D. Recueil de données

Les acquisitions de la dernière IRM myocardique étaient recueillies, analysées par un radiologue spécialisé dans l'imagerie cardiaque pour la détermination des zones (VG divisé en 17 segments) et du type (transmurale et pourcentage, épigardique, intramurale ou diffus) de fibrose.

Pour chacun des patients étaient recueillis suite à l'implantation du stimulateur cardiaque :

- La pression artérielle au brassard s'intégrant dans le modèle hémodynamique
- Un ECG de surface 12 dérivations des 4 modes de stimulation de l'étude, en conduction spontanée auriculo-ventriculaire (AAI), stimulation VD, stimulation VG et biventriculaire,
- Des acquisitions échographiques des quatre modes de stimulation réalisés par deux mêmes opérateurs (certains paramètres, notamment la dP/dt , étant inconstamment recueillis du fait d'une fenêtre échographique insuffisante ou de l'absence d'insuffisance mitrale) :
 - o Boucles tridimensionnelles du massif biventriculaire pour la constitution du modèle anatomique, le calcul des volumes et de la fraction d'éjection VG,
 - o ITV sous-aortique pour le calcul du VES et du débit, la surface de la chambre de chasse du VG étant estimée par la surface corporelle,
 - o Acquisitions couleur tridimensionnelle au niveau valvulaire aortique pour le calcul du VES et du débit par la méthode de débit couleur 3D,
 - o Evaluation de la fonction systolique VG par la dP/dt ,
 - o Paramètres échographiques de base en AAI : FEVG Simpson biplan, ITV mitral, rapport E/A, surface de l'oreillette gauche, PAPS, vitesse de l'anneau tricuspide latéral S'VD pour l'évaluation de la fonction systolique VD.

Les données échographiques étaient recueillies par un appareil SIEMENS SC2000 équipé d'une sonde tridimensionnelle 4Z1c.

Les données nécessaires à la constitution du modèle personnalisé étaient envoyées à l'équipe d'ingénieurs de M. Tommaso MANSI :

- La pression artérielle systolique et diastolique au brassard de repos,
- L'ECG de repos 12 dérivations,
- Les paramètres électriques de stimulation avec la position des sondes VD et VG à partir du compte-rendu opératoire et d'une relecture de la radiographie thoracique post-implantation,
- Les boucles échographiques 3D de repos,

- Les images IRM avec la topographie et le type des zones de fibrose.

L'équipe d'ingénieurs était basée à Princeton aux Etats-Unis au Siemens Healthineers technology center. Trois ingénieurs, experts en modélisation cardiaque et dynamique des fluides, travaillaient sur le projet sous la direction de M. Tommaso MANZI.

E. Critères de jugement

Etaient évaluées les prédictions électrique et mécanique des différents types de stimulation.

a) Réponse électrique

La réponse électrique était évaluée par :

- La corrélation des valeurs mesurées et prédites pour chacune des simulations de stimulation,
- La concordance électrique. Il existait une concordance électrique si le sens de variation prédit de la durée des QRS stimulés (allongement ou raccourcissement) par rapport à l'ECG non stimulé était concordant avec le sens de variation mesuré à l'inclusion.

b) Réponse mécanique

Les critères d'évaluation mécanique de la fonction systolique VG lors des quatre modes de stimulation n'étaient pas connus des ingénieurs réalisant le modèle personnalisé. La réponse instantanée à la stimulation dans chacun des modes était évaluée en fonction de la réalisabilité :

- Volume d'éjection systolique (3D, par l'ITV sous-aortique, couleur 3D),
- FEVG tridimensionnelle,
- dP/dt .

F. Modèle personnalisé

La construction du modèle personnalisé s'appuyait sur plusieurs étapes successives (*figure 14*).

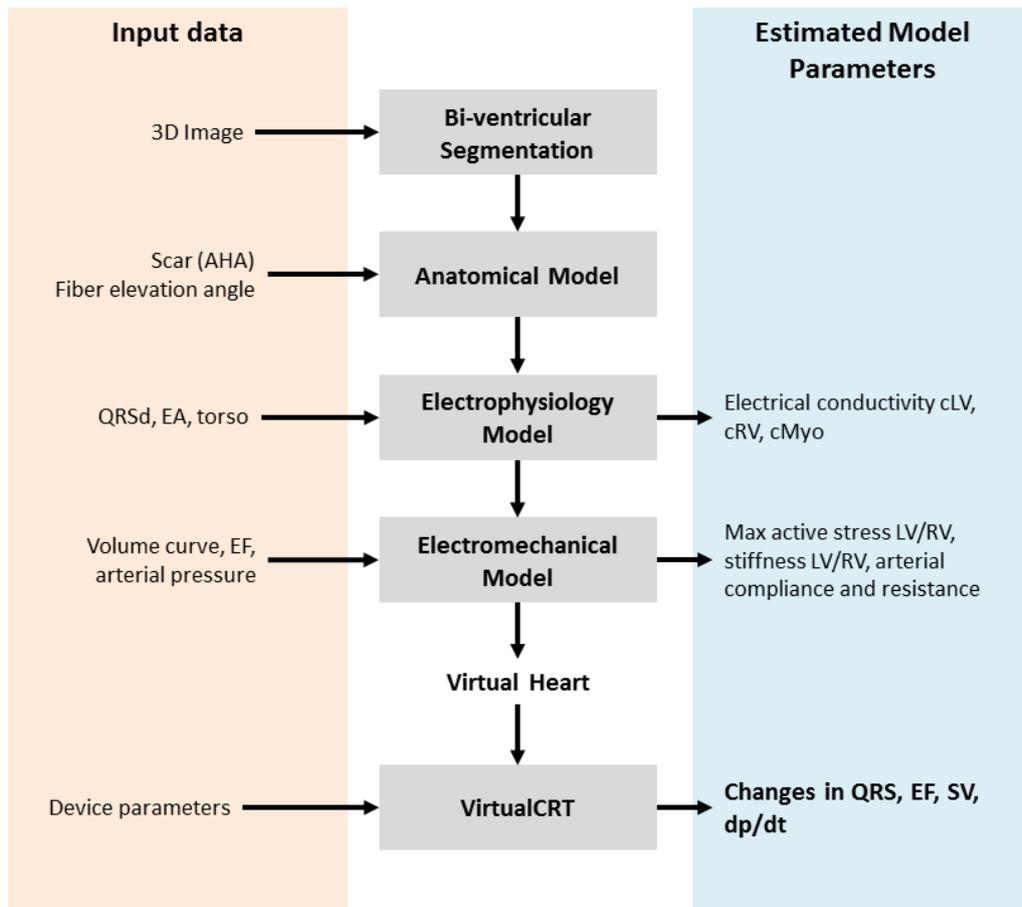


Figure 14 : workflow général.

1. Anatomique

a) Construction du massif biventriculaire représenté sous forme tétraédrique

Une modélisation anatomique du myocarde et des deux ventricules était générée à partir de l'IRM et/ou d'acquisitions échographiques 3D (figure 15). Les logiciels MRIBuildR ou EchoBuildR reconstruisaient à partir des séquences ciné IRM (petit-axe, deux cavités, trois cavités ou quatre cavités) ou des boucles échographiques apicales 3D l'endocarde biventriculaire, la chambre de chasse VG et VD, l'inflow VD, l'épicarde VG. Les contours cardiaques étaient automatiquement détectés en télédiastole. Un algorithme réalisait un tracking pour obtenir le mouvement anatomique tout au long du cycle cardiaque. Les données étaient enfin vérifiées par un ingénieur.

L'épicarde VD, difficilement visible à l'IRM avait une épaisseur standard de 3 mm. La surface du modèle était ensuite divisée en plusieurs segments, endocarde VG, endocarde VD, septum VD, septum VG.

Les zones de fibrose (épicardique, endocardique, transmurale ou intramurale) étaient intégrées à partir du rehaussement tardif IRM et définies par les zones AHA.

La position du torse, importante pour la modélisation de l'ECG dans le modèle électrique, était définie à partir des acquisitions SCOUT lorsqu'elles étaient disponibles ou bien par l'opérateur pour les images échographiques.

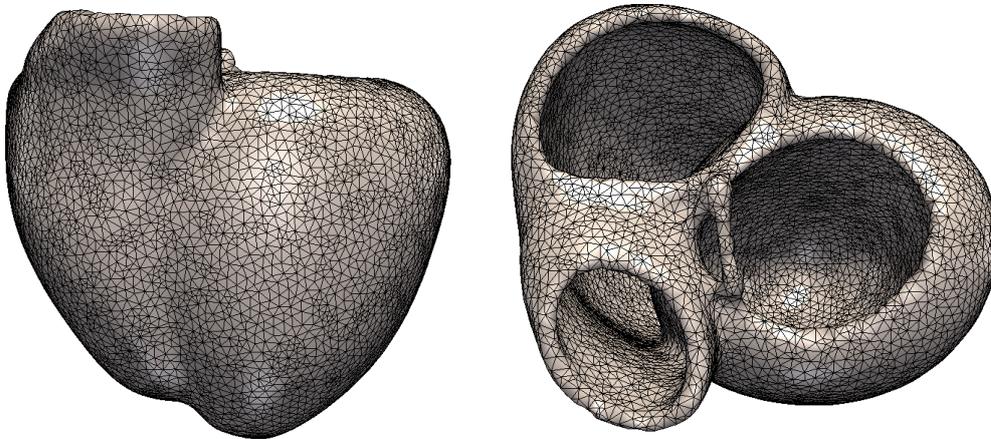


Figure 15 : représentation biventriculaire du myocarde d'un patient inclus (105000 éléments, 26000 nœuds, ~2.7mm résolution).

b) Orientation des fibres myocardiques

Un algorithme³⁹ était appliqué à partir des données d'études anatomopathologiques humaines et animales afin de prédire l'orientation des fibres selon leur position transpariétale dans la géométrie cardiaque du patient (figure 16).

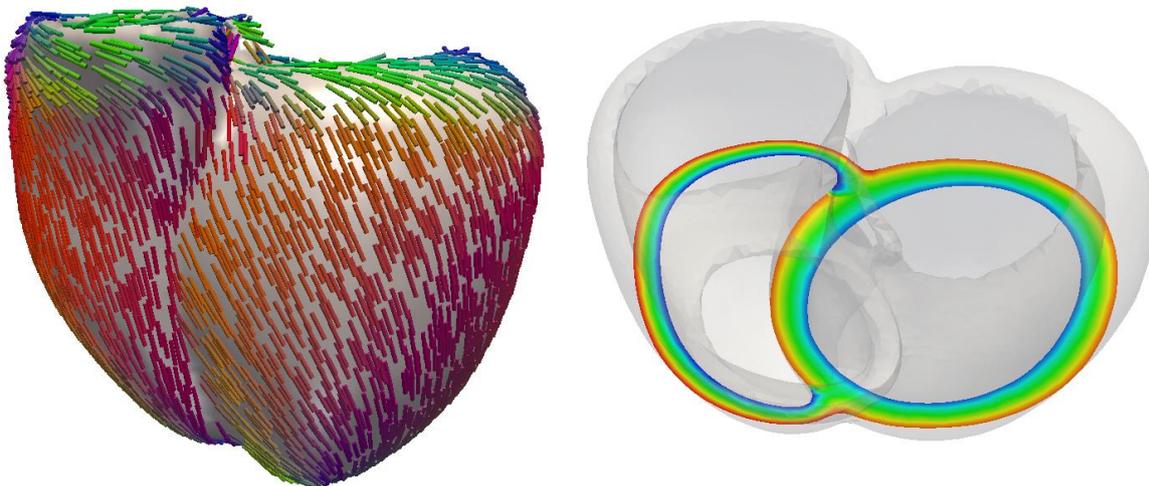


Figure 16 : représentation de l'orientation des fibres myocardiques d'un modèle biventriculaire. A gauche, un modèle 3D avec les fibres en couleur. A droite, une coupe dans le modèle bi-ventriculaire représentant l'angle d'élévation des fibres par rapport à sa position transpariétale.

2. Electrique

Dans les modèles, les temps d'activation étaient calculés par la théorie des graphes, en utilisant la méthode spécifique du plus court chemin de DIJKSTRA dans lequel le coût estimé $h(n)$ jusqu'au nœud d'arrivée est la fonction nulle.

Cette méthode permettait d'établir une cartographie du front d'onde de dépolarisation, un axe électrique, une durée des QRS.

Les modèles intégraient les zones de fibrose comme zone de conduction lente.

A partir des différences entre axe électrique et durée des QRS sur ECG mesuré et virtuel étaient estimées les vitesses de conduction myocardique et du réseau gauche et droit de Purkinje (cMYO, cLV, cRV).

La différence d'axe des QRS devait être inférieure à 10° et la différence de durée des QRS inférieure à 5ms par rapport à l'ECG de référence pour considérer le modèle comme personnalisé.

3. Hémodynamique

L'évaluation de l'hémodynamique intracardiaque nécessite la connaissance de la pré-charge et de la post-charge :

- Pour la pré-charge, les oreillettes étaient modélisées par des réservoirs d'élastance temps-dépendant lors du cycle cardiaque, ⁴⁰ les pressions étaient estimées à partir des volumes de remplissage IRM appliqués sur le modèle
- Pour la post-charge, la compliance et la résistance de l'aorte et de l'artère pulmonaire étaient estimées à partir de la pression artérielle au brassard et d'un modèle de Windkessel à 3 éléments

On pouvait déduire à partir des volumes ventriculaires et des courbes de pression auriculaire et artérielle la courbe pression-volume VG.

L'application d'un modèle de WINDKESSEL à 3 éléments permettait d'évaluer compliance et résistance des gros vaisseaux à partir des pressions artérielles.

4. Mécanique

Un modèle complexe basé sur celui d'OGDEN-HOLZAPFEL ⁴¹ était appliqué pour la détermination de la cinématique dans chacun des plans des fibres myocardiques à partir du modèle anatomique, de l'activation électriques et des pressions intracardiaques.

5. Simulation de CRT

La simulation de stimulation cardiaque était réalisée en modifiant sur le modèle multiparamétrique obtenu la zone d'initiation du front d'onde de dépolarisation, pour une stimulation par la sonde VD, VG ou biventriculaire. Les délais auriculo-ventriculaire et ventriculo-ventriculaire étaient adaptés selon les réglages du programmeur.

A partir de la stimulation électromécanique, les paramètres hémodynamiques étaient déduits avec le calcul de la durée des QRS, des volumes télédiastolique et télésystolique, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la dP/dt .

G. Analyse statistique

Les résultats pour les variables continues étaient exprimés en moyennes plus ou moins écart-type. Les comparaisons étaient réalisées par un test t de Student apparié, ou par un test de corrélation de Pearson selon la nécessité.

Les résultats pour les variables qualitatives étaient exprimés en proportion. Les comparaisons étaient réalisées par un test de chi-deux ou un coefficient kappa selon la nécessité.

V. Résultats

A. Population

Sur les 98 CRT implantées durant la période d'inclusion, 7 patients ont été inclus dans la population de base de cardiomyopathie dilatée à coronaires saines. Pour l'évaluation de la technique de modélisation, plusieurs cas spécifiques ont été ajoutés, à savoir (*figure 17*) :

- 3 patients implantés depuis plus de 3 mois, avec une bonne réponse à la resynchronisation,
- 2 patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée hypokinétique à QRS fins, implantés d'une CRT dans le cadre de troubles conductifs,
- 1 patient porteur d'une sonde VG quadripolaire « en Y »,
- 1 patient porteur d'une cardiomyopathie ischémique hypokinétique.

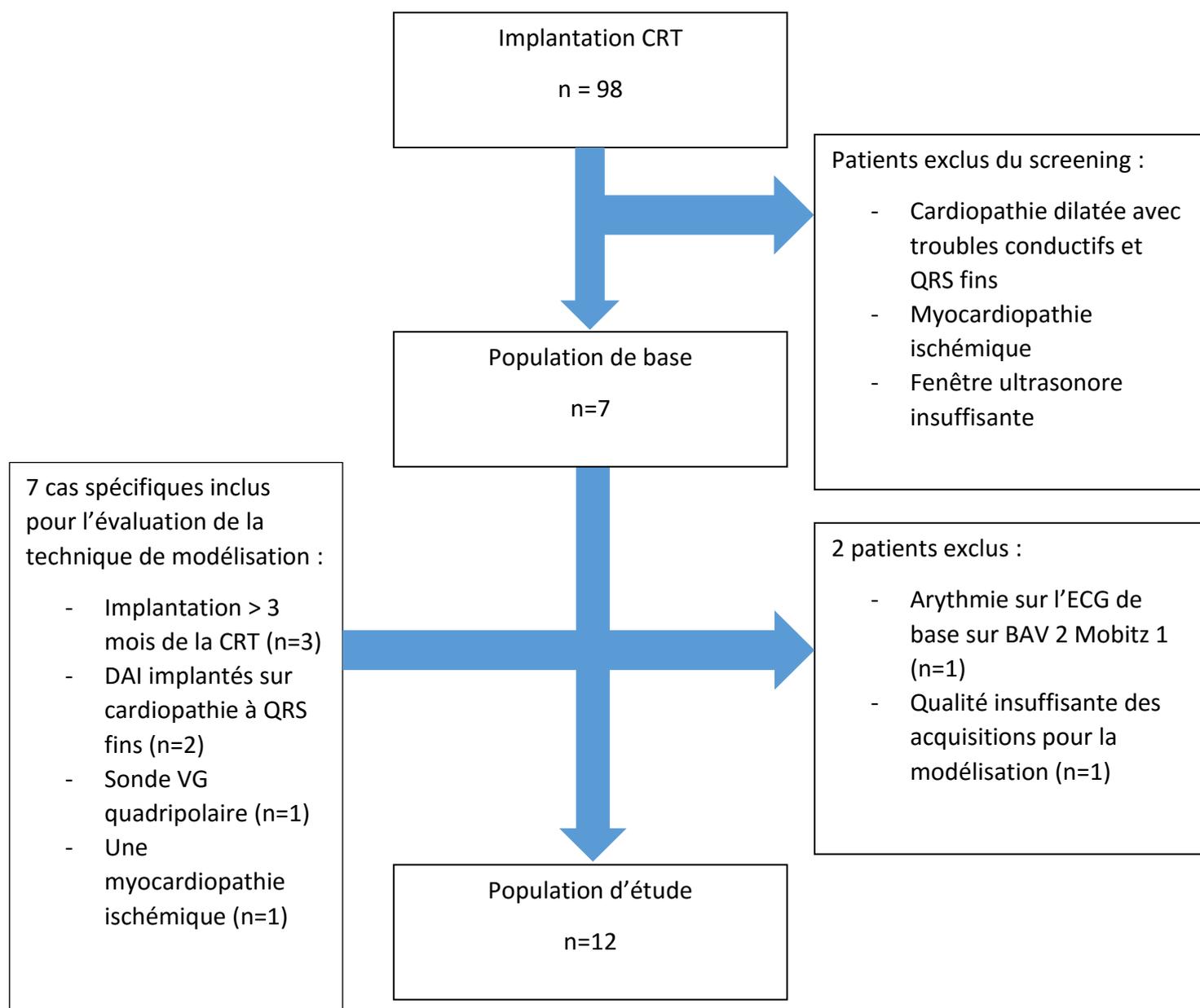


Figure 17 : flow-chart.

Les cas numéro 1 et 7 ont été exclus après inclusion et réalisation des modèles personnalisés du fait d'une arythmie sur trouble conductif au repos (BAV 2 Mobitz 1) pour l'un et d'acquisitions échographiques de qualité insuffisante pour l'autre rendant impossible la réalisation d'un modèle anatomique fiable.

La modélisation personnalisée était réalisable chez 12 patients inclus sur 14 (85,7%).

1. Caractéristiques globales à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été recueillies (tableau 1).

D'un point de vue rythmologique, il y avait 6 sondes VD implantées en position septale et 6 sondes implantées à l'apex VD. La sonde VG était implantée en position antérolatérale ou inférolatérale. La durée des QRS spontanée était en moyenne de 156ms avec un bloc de branche gauche dans 91,2% des cas

Au niveau hémodynamique, la FEVG de base était en moyenne à 34,8%. L'ITV sous-aortique était à 15,3 cm.

Tableau 1 : caractéristiques globales à l'inclusion.

	n	Population
		12
	Age (années)	57 (\pm 11,9)
	Poids (Kg)	69,4 (\pm 13,6)
	Taille (cm)	166 (\pm 7)
	Surface corporelle (m ²)	1,76 (\pm 0,18)
	TAS (mm Hg)	119 (\pm 24)
	TAD (mm Hg)	67 (\pm 13)
Type de cardiopathie	MCD coronaires saines	9 (75,0%)
	MCD chimio-induite	2 (16,7%)
	MCI	1 (8,3%)
Délai d'implantation	> 3 mois	3 (25,0%)
	< 3 mois	9 (75,0%)
Position sonde VD	Septale	6 (50,0%)
	Apex	6 (50,0%)
Position sonde VG	Antéro-lat	5 (41,2%)
	Inféro-lat	7 (58,8%)
	Durée QRS spontanés (ms)	156 (\pm 31)
Troubles conductifs	BAV 1	3 (25,0%)
	BBG	11 (91,2%)
	Fréquence de base (BPM)	67,6 (\pm 13)
	Délai AV (ms)	114 (\pm 24)
	FEVG base	34,8%
	ITV mitrale (cm)	15,5 (\pm 13,6)
	ITV aortique (cm)	15,3 (\pm 3,9)
	Rapport E/A	0,73
	Surface OG (cm ²)	18,6 (\pm 6,0)
	PAPS (mm Hg)	28,3 (\pm 7,1)
	S'VD (cm/s)	10,5 (\pm 2,6)

2. Présentation des patients

Le profil des douze patients était le suivant :

- Patient 2 :

Patiante de 64 ans, implantée en 2013 d'une resynchronisation dans le cadre d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche avec une bonne réponse permettant l'amélioration de la FEVG de 27% à 50%.

La réalisation du modèle anatomique reposait sur les acquisitions échographiques uniquement.

- Patient 3 :

Patient de 48 ans, implanté en 2015 d'une resynchronisation dans le cadre d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche avec une bonne réponse permettant l'amélioration de la FEVG de 25 à 50%.

La réalisation du modèle anatomique reposait sur les acquisitions échographiques uniquement.

- Patient 4 :

Patiente de 44 ans, porteuse d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche d'origine chimio-induite avec FEVG estimée à 29% nouvellement implantée d'une resynchronisation cardiaque.

Des images IRM étaient disponibles pour la réalisation du modèle anatomique.

- Patient 5 :

Patient de 49 ans, porteur d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche avec une FEVG à 33% nouvellement implanté d'une resynchronisation cardiaque.

Des images IRM étaient disponibles pour la réalisation du modèle anatomique.

- Patient 6 :

Patient de 69 ans, porteur d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche avec une FEVG à 39% nouvellement implanté d'une resynchronisation cardiaque.

Des images IRM étaient disponibles pour la réalisation du modèle anatomique.

- Patient 8 :

Patient de 71 ans, porteur d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche implanté en 2008 d'une resynchronisation cardiaque avec une bonne réponse permettant l'amélioration de la fraction d'éjection de 30 à 50%.

La réalisation du modèle anatomique reposait sur les acquisitions échographiques uniquement.

- Patient 9 :

Patient de 74 ans porteur d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche avec une FEVG à 30% nouvellement implanté d'une resynchronisation cardiaque.

Des images IRM étaient disponibles pour la réalisation du modèle anatomique.

- Patient 10 :

Patiente de 54 ans, porteur d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche chimio-induite avec une FEVG à 27% nouvellement implantée d'une resynchronisation cardiaque.

Des images IRM étaient disponibles pour la réalisation du modèle anatomique.

- Patient 11 :

Patient de 36 ans, porteur d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et à QRS fins avec une FEVG à 33%, appareillé dans le cadre de troubles conductifs auriculo-ventriculaires paroxystiques avec choix d'une resynchronisation d'emblée du fait de la dysfonction systolique.

Des images IRM étaient disponibles pour la réalisation du modèle anatomique.

- Patient 12 :

Patient de 67 ans porteur d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche avec FEVG à 22%, nouvellement implanté d'une resynchronisation cardiaque.

Des images IRM étaient disponibles pour la réalisation du modèle anatomique.

- Patient 13 :

Patient de 55 ans, porteur d'une cardiopathie ischémique pontée avec FEVG à 32% sur large séquelle inférieure avec bloc de branche gauche, nouvellement appareillé d'une resynchronisation cardiaque.

La réalisation du modèle anatomique reposait sur les acquisitions échographiques uniquement.

- Patient 14 :

Patiente de 53 ans porteuse d'une myocardiopathie dilatée à coronaires saines et bloc de branche gauche avec FEVG à 25% nouvellement implantée d'une resynchronisation cardiaque.

L'évaluation de la fonction systolique s'appuyait chez cette patiente sur la dp/dt et les variations du VES par l'ITV sous-aortique du fait d'une fenêtre insuffisante pour l'obtention de boucles tridimensionnelles et de débit couleur.

Des images IRM étaient disponibles pour la réalisation du modèle anatomique. Seuls les électrocardiogrammes de repos et en stimulation biventriculaire ont été réalisés.

B. Données électrophysiologiques simulées

A partir de la modélisation anatomique et des données de l'ECG 12 dérivations, les vitesses de conduction myocardique des réseaux droit et gauche de Purkinje étaient estimées, permettant la modélisation d'un ECG de surface avec QRS, QT et axe électrique virtuels (*tableau 2*).

Tableau 2 : paramètres électriques des modèles personnalisés au repos : vitesses estimées au niveau myocardique, des réseaux gauche et droit de Purkinje, QRS, QT et axe électrique spontanés.

Cas	EP Parameters			Baseline		
	cMyo (mm/s)	cLV (mm/s)	cRV (mm/s)	QRS (ms)	QT (ms)	EA (°)
2	720	895	3878	0,144	0,454	11
3	644	805	3982	0,150	0,494	67
4	635	635	3103	0,166	0,434	-23
5	747	934	4000	0,143	0,430	-41
6	652	843	3391	0,182	0,530	-26
8	679	848	4000	0,152	0,486	-61
9	764	782	1994	0,142	0,498	-25
10	881	1318	3992	0,184	0,540	-35
11	638	3755	3975	0,086	0,394	89
12	624	634	4000	0,207	0,530	-4
13	976	1423	3347	0,195	0,510	160
14	652	930	4000	0,144	0,400	-47
Moyenne	718	1150	3638	0,158	0,475	5,4

C. Prédiction électrique de stimulation

Lors du recueil des données, on observait des variations significatives de la largeur moyenne des QRS en fonction du type de stimulation avec un allongement de 9,3 ms en stimulation VD, un raccourcissement de 2,9 et 14,7 ms respectivement en stimulation VG et biventriculaire (*figure 18*).

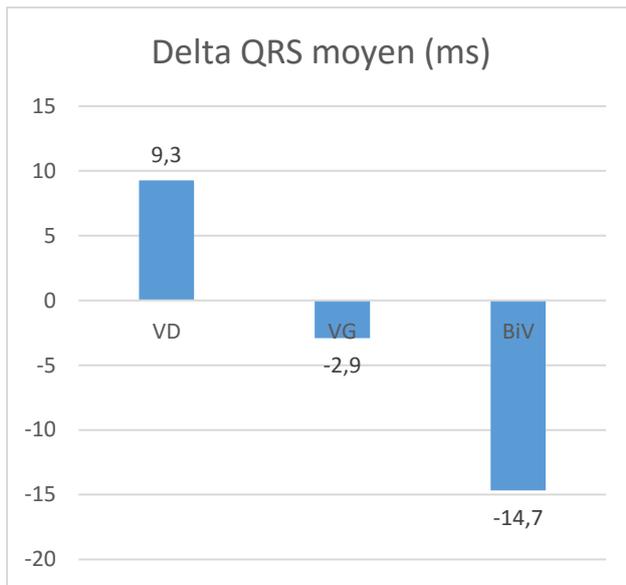


Figure 18 : delta QRS observé par rapport au QRS spontané lors du recueil des données pour la stimulation VD, VG et biventriculaire.

A partir des 12 patients, 34 simulations de stimulation ont pu être réalisées (figure 19, figure 20). On notait une erreur moyenne de 19,3 ms pour la prédiction de la durée des QRS avec une différence maximale de 53,6ms. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0,71 [0,49 ; 0,85] pour les 34 prédictions.

Pour chaque prédiction, il existait une concordance électrique si le sens de variation prédit de la durée des QRS stimulés (allongement ou raccourcissement) par rapport à l'ECG non stimulé était concordant avec le sens de variation mesuré à l'inclusion. On trouvait une concordance dans 23 cas (67,6%) pour un score Kappa à 0,353.

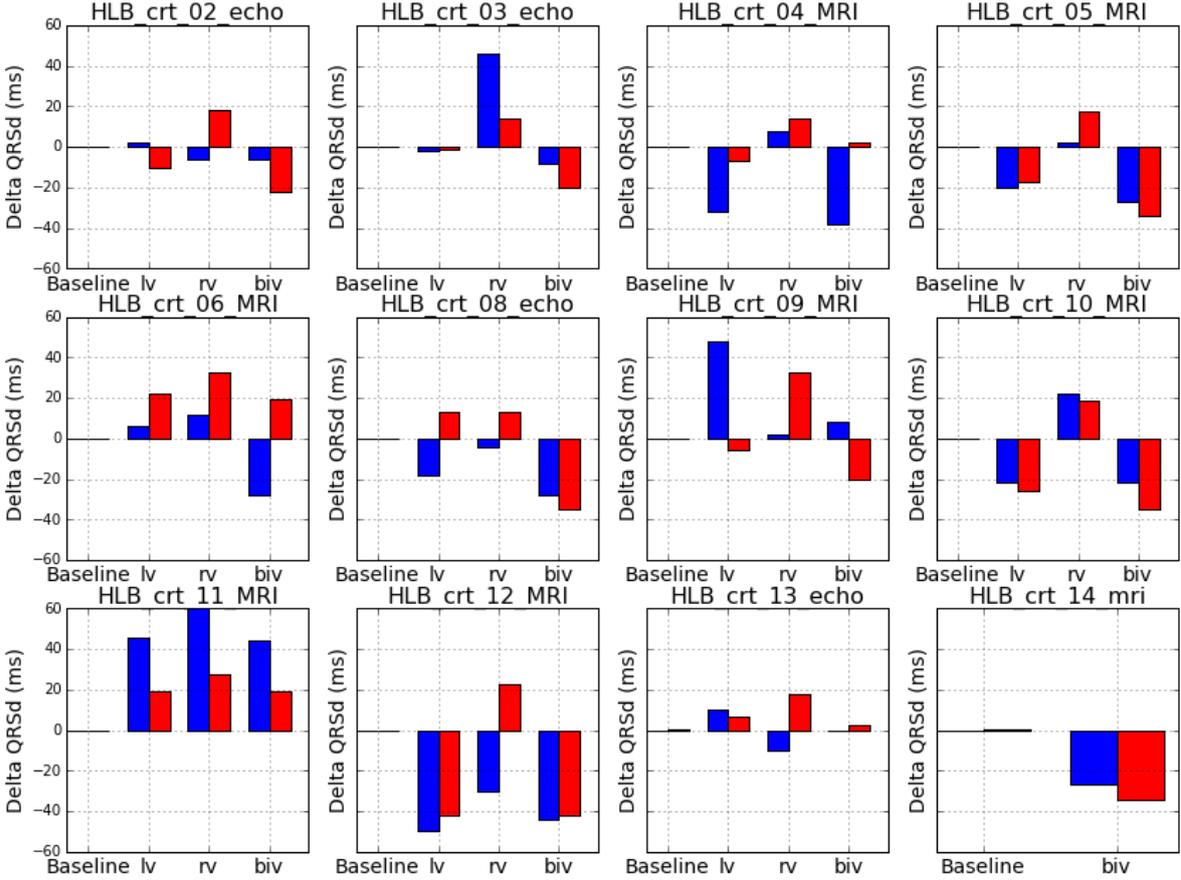


Figure 19 : variation des QRS prédite et mesurée pour chacun des patients et chacun des modes de stimulation.

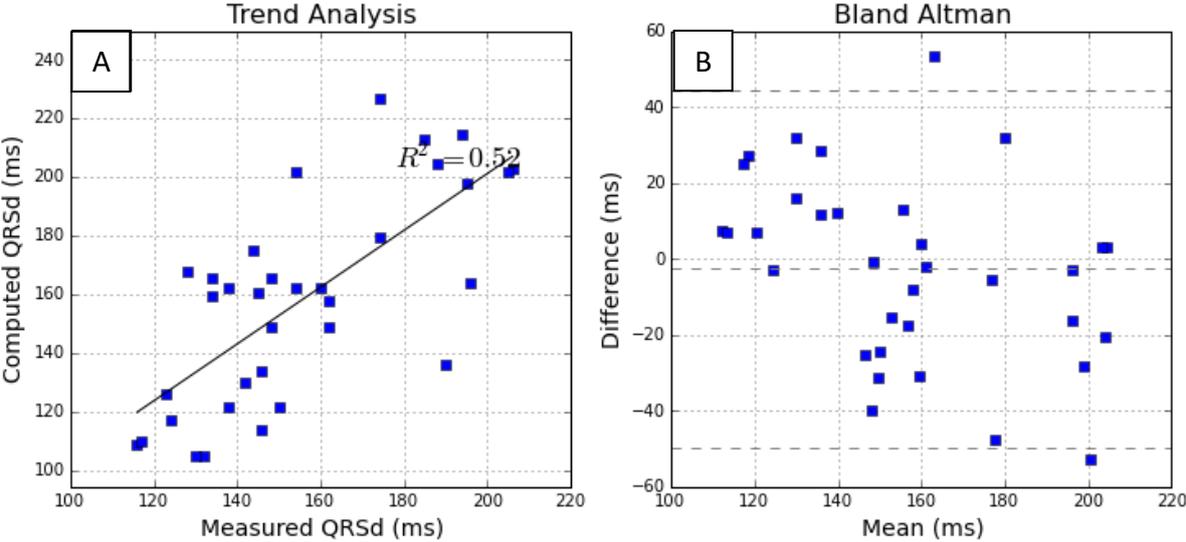


Figure 20 : corrélation quantitative entre durée des QRS mesurée et prédite (A) et graphique dérivé de Bland-Altman (B).

Pour tester la précision de la méthode, les données précédentes ont été comparées à un modèle nul prédisant l'absence de changement par rapport aux QRS de base quel que soit le mode stimulation (*figure 21*). La comparaison semble montrer une pertinence de notre modèle avec une erreur moyenne de 19,3 ms contre 21,7 ms avec le modèle nul (*tableau 3*).

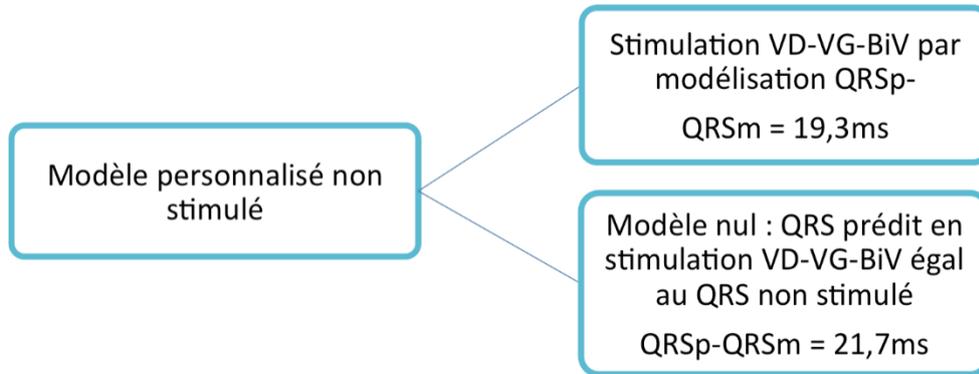


Figure 21 : prédiction électrique de stimulation par la modélisation et par l'emploi du « modèle nul ».

Tableau 3 : différence moyenne entre QRS prédits et observés pour le modèle personnalisé et le « modèle nul ».

	Différence absolue pour modèle nul	Différence absolue QRSp - QRSm
Moyenne (ms)	21,7	19,3
Médiane (ms)	21,0	16,2
Ecart-type (ms)	16,9	14,7
Maximale (ms)	60,0	53,6
Corrélation Pearson		0,71 (34 prédictions)
Trends		67,7%

ns (p=0,45)

1. Analyse selon les types de stimulation

La différence moyenne entre QRS mesurés et prédits était de 16,6 ms, 23,9 ms et 17,3 ms respectivement pour les stimulations VG, VD et BiV (*tableau 4*), sans différence statistiquement significative.

Tableau 4 : différence entre les QRS mesurés et prédits selon le type de stimulation.

	Predictions	LV	RV	BiV
Mean	19.3 ms	16.8	23.9	17.3
Median	16.2 ms	12.1	24.4	12.5
SD	14.7 ms	15.5	13.2	14.2
Max	53.6 ms	53.6	52.9	47.5

2. Analyse selon le modèle anatomique

Quatre patients pour un total de 12 prédictions ont eu un modèle anatomique basé sur les acquisitions échographiques, 8 patients pour un total de 22 prédictions ont eu un modèle anatomique basé sur les acquisitions IRM.

L'analyse selon le modèle IRM ou échographique ne retrouve pas de différence significative du coefficient de corrélation de Pearson (0,71 pour l'IRM contre 0,75 pour l'échographie). Pour la concordance électrique, on notait des statistiques en faveur d'une plus grande précision de l'IRM (81,8% pour kappa 0,64) par rapport à l'échographie 3D (41,7% pour kappa -0,268) (tableau 5).

Tableau 5 : corrélation quantitative et qualitative entre QRS mesurés et prédits.

		Total	IRM	Echographie	
Quantitatif	Prédictions	34	22	12	<i>ns</i>
	Coefficient de corrélation	0,71	0,71	0,75	
Qualitatif	Kappa	0,353	0,636	-0,268	<i>p = 0,01</i>
(Concordance du sens de variation)					

3. Analyse des prédictions de sens de variation concordantes

Pour les prédictions dans lesquelles il n'y avait pas de discordance électrique (24 prédictions), on notait un coefficient de corrélation à 0,88 (figure 22).

QRS duration

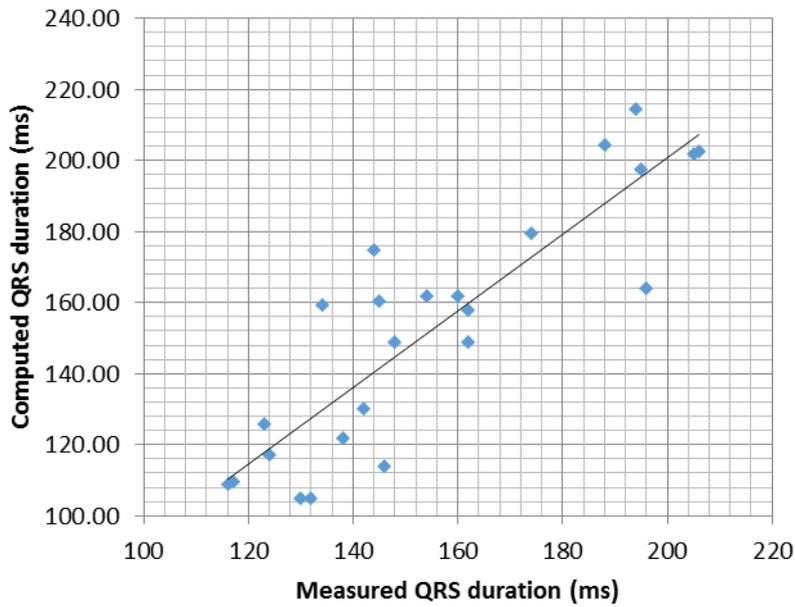


Figure 22 : corrélation entre QRS mesurés et simulés pour les prédictions avec concordance du sens de variation.

D. Prédiction mécanique

1. Evaluation de la FEVG et du VES

Au niveau mécanique, il existait également des variations significatives lors du recueil des données de la FEVG observée, du volume d'éjection systolique et de la dP/dt (figure 23).

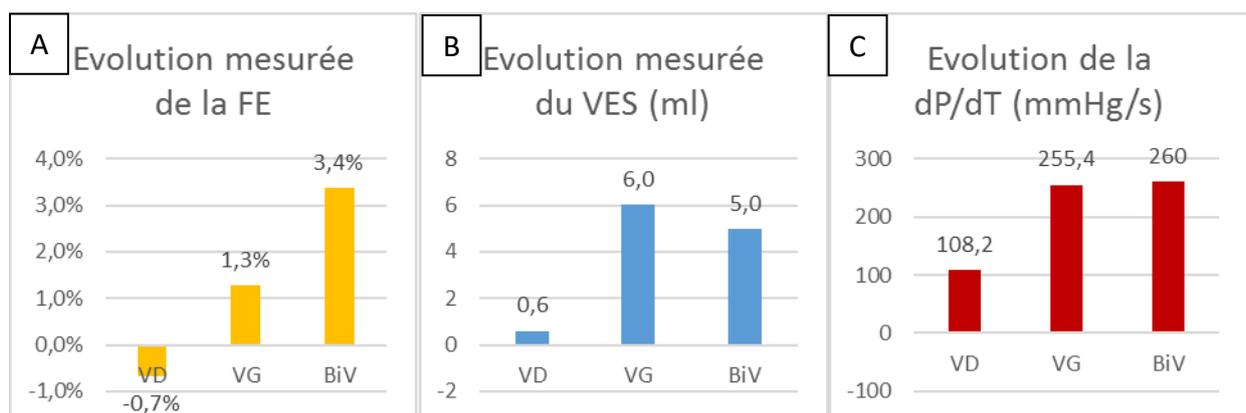


Figure 23 : évolution mesurée lors du recueil des données par rapport à la contraction spontanée de la FEVG (A), du VES (B), de la dP/dt (C) selon le type de stimulation.

Les variations du volume d'éjection systolique et de la FEVG estimées par la simulation de stimulation ont été comparées aux valeurs mesurées lors du recueil de données pour les 24

prédictions électriquement concordantes (*figure 24*). Les coefficients de corrélation étaient non significatifs, respectivement de 0,50 et 0,27.

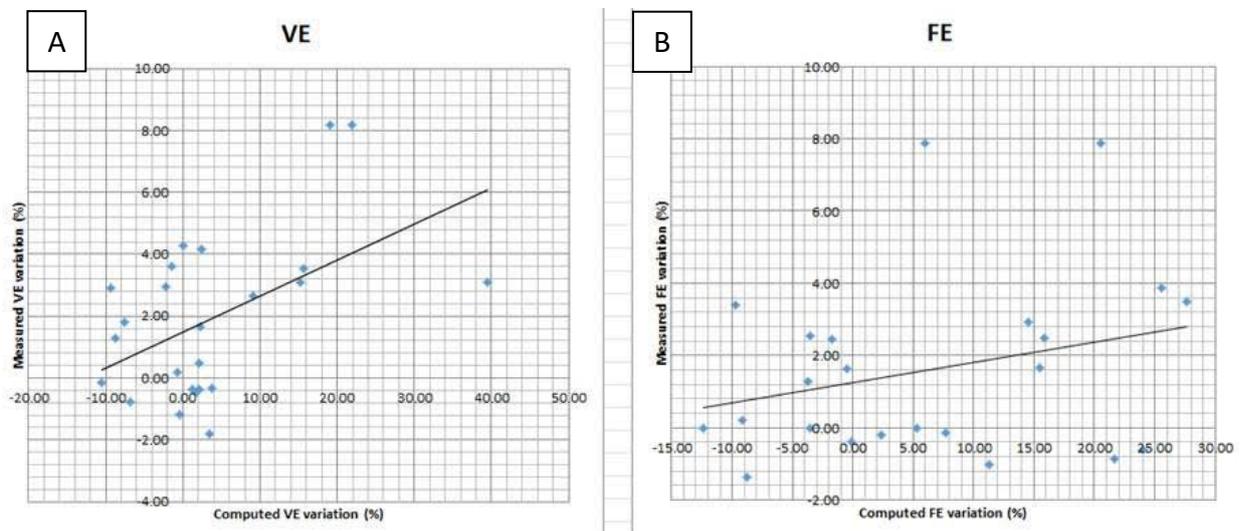


Figure 24 : variations simulées du volume d'éjection systolique (A) et de la FEVG (B) comparées aux valeurs mesurées pour les modèles électriquement concordants.

2. Evaluation de la dP/dt

La dP/dt simulée a également été comparée aux valeurs observées pour les prédictions électriquement concordantes (*figure 25*). Onze prédictions ont pu être évaluées (13 dP/dt recueillies à l'inclusion, 11 prédictions électriques concordantes). Le coefficient de corrélation était calculé à 0,75.

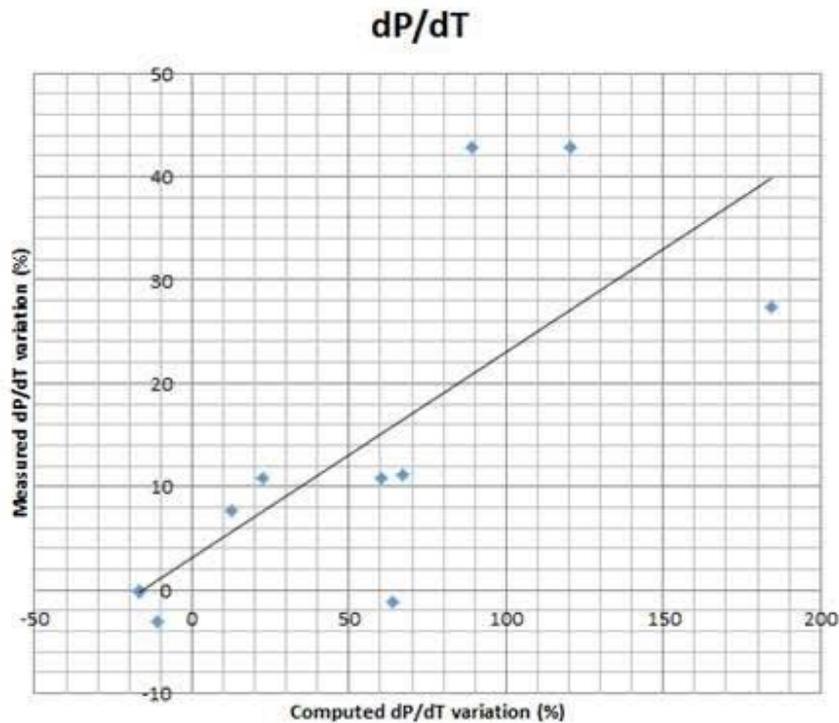


Figure 25 : variations simulées de la dP/dt comparées aux valeurs mesurées pour les prédictions électriquement concordantes.

E. Corrélation électromécanique suggérée par le modèle personnalisé

La dP/dt était le paramètre mécanique pour lequel on observait les variations les plus importantes. Les variations simulées de durée de QRS et de dP/dt ont été confrontées pour l'ensemble des prédictions réalisées (n=34). Il existait une corrélation inverse entre variation de durée des QRS et variation de dP/dt avec un affinement des QRS associé à une progression de la dP/dt (figure 26). Le coefficient de corrélation était calculé à -0,75.

dP/dT vs QRS (model)

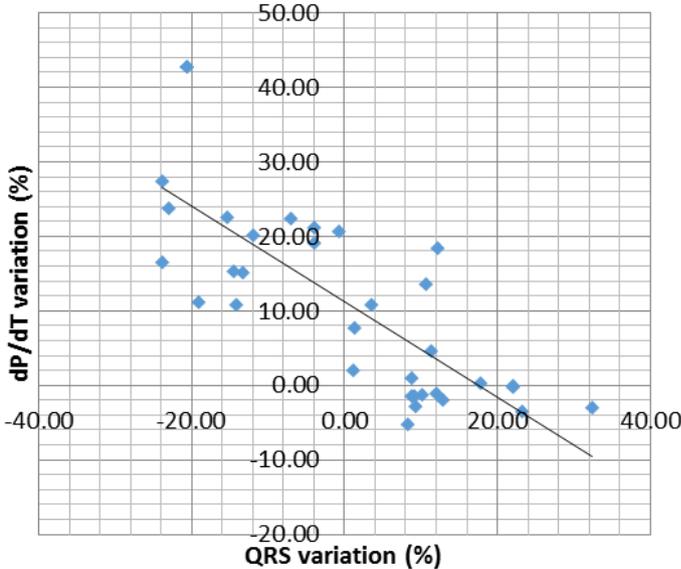


Figure 26 : corrélation entre réponse électrique et mécanique pour l'ensemble des prédictions.

Au vu de cette tendance, les variations de QRS et de dP/dt ont également été comparées pour les valeurs mesurées à l'inclusion. Pour les 13 valeurs recueillies de dP/dt, on observait également une corrélation inverse avec un affinement de la durée des QRS associé à une progression de la dP/dt (figure 27). Le coefficient de corrélation était de -0,72.

dP/dT vs QRS (meas.)

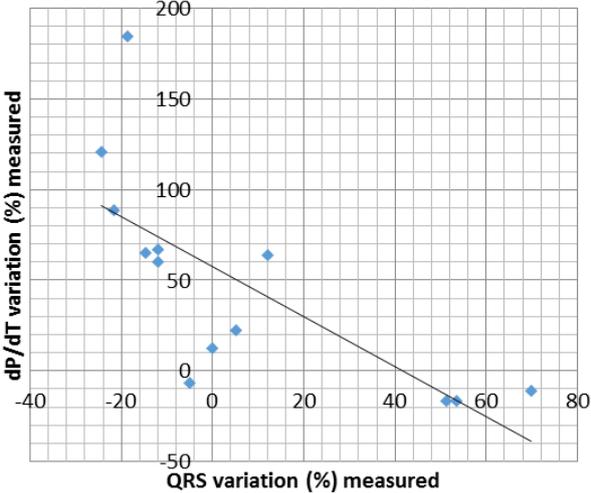


Figure 27 : corrélation entre réponse électrique et mécanique pour les mesures recueillies à l'inclusion.

VI. Discussion

A notre connaissance, il s'agit de la plus grosse cohorte de patients pour lesquels une modélisation cardiaque personnalisée était réalisée pour la prédiction de la réponse électrique ou mécanique. Cette étude était également la première dans laquelle les ingénieurs prédisaient la réponse électrique et mécanique à la stimulation sans connaissance des résultats mesurés et donc sans post-traitement.

Les modèles personnalisés semblaient, au niveau électrique, être corrélés aux mesures électrocardiographiques. Le coefficient de corrélation était de 0,71 [0,49 ; 0,85] pour la prédiction de la durée des QRS. Le taux de concordance électrique était de 67,7% pour un coefficient kappa de 0,353.

La marge d'erreur pour la prédiction de la durée des QRS reste cependant significative avec une moyenne estimée à 19,3 ms ($\pm 14,7$), traduisant un modèle électrique encore imparfait et potentiellement source d'erreur pour la construction du modèle mécanique. Pour les modèles électriquement concordants, l'erreur moyenne est de 13,3 ms (± 10).

Le taux de concordance électrique semblait plus élevé pour les modèles basés sur l'IRM en comparaison aux modèles basés sur l'échographie (coefficient kappa 0,636 contre -0,268 pour $p=0,01$).

La faisabilité de la technique était correcte à 85,7% avec deux patients exclus, l'un pour un rythme de base irrégulier sur un bloc auriculo-ventriculaire 2 Mobitz 1, l'autre pour une fenêtre échographique insuffisante.

Les prédictions de la réponse mécanique à la stimulation n'étaient pas corrélées aux résultats des données mesurées à l'échographie pour les différents modes de stimulation concernant le volume d'éjection systolique et la FEVG. On notait en revanche des résultats encourageants avec un coefficient de corrélation à 0,75 pour les 11 prédictions de variations de dP/dt basées sur un modèle électrique concordant aux valeurs mesurées.

La réalisation des modèles personnalisés nous a enfin permis d'observer des tendances de réponse notamment une corrélation inverse entre variation de la durée des QRS et de la dP/dt . L'affinement des QRS par la stimulation semblait être associé à une progression de la dP/dt avec un coefficient de corrélation à -0,75. Cette tendance était également retrouvée pour les valeurs mesurées à l'inclusion des patients.

A. Approche électrique

1. Revue de littérature

En 2014, SEEGERER³⁸ décrivait un modèle d'activation électrique construit sans examen invasif à partir d'acquisitions IRM et adapté l'ECG de surface 12 dérivations sur une population de 14 patients porteurs d'une myocardiopathie dilatée. Le modèle a été testé après implantation d'une CRT chez l'un des patients, semblant prédire avec succès la réponse électrique par la largeur des QRS en stimulation mono-VD et mono-VG. Plus

récemment, l'équipe de KAYVANPOUR rapporte en 2015 ses expériences de prédiction sur un modèle cardiaque personnalisé pour un patient, à partir de données IRM, d'un ECG 12 dérivations et de données hémodynamiques invasives par cathétérisme cardiaque. La simulation de stimulation selon plusieurs protocoles prédisait de manière satisfaisante la réponse électrophysiologique observée par la largeur des QRS (*tableau 6*).

Tableau 6 : résultats de simulation de CRT par KAYVANPOUR 2015.

	QRS duration (ms)		Electrical axis (degrees)	
	Measured	Predicted	Measured	Predicted
BiV LV-RV 20ms	171	171	161	215
RV only	184	191	-69	-38
DDT-40 triggered LV	125	105	-16	-18

2. Limites dans notre étude

Les résultats sur une échelle de 12 patients montraient une erreur moyenne de 19,3 ms pour la prédiction de la durée des QRS, plus importante que celle des modèles présentés par SEEGERER et KAYVANPOUR. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'imperfection de notre modélisation électrique.

a) Absence d'IRM

L'inclusion de modèles électriques sans connaissance des zones de fibrose du fait de l'absence de données IRM pouvait mener à des erreurs dans la prédiction du front d'onde de dépolarisation par la théorie des graphes et donc de l'ECG 12 dérivations virtuel. Cette hypothèse est corroborée par le traitement des résultats en sous-groupe puisque le coefficient kappa des patients disposant d'une IRM est de 0,64 pour la prédiction du sens de variation des QRS contre -0,27 pour le groupe sans IRM.

b) Modèle anatomique échographique ou IRM

La constitution du modèle anatomique était réalisée prioritairement à partir des données IRM ou à défaut à partir des acquisitions échographiques tridimensionnelles. L'IRM myocardique restant le gold standard pour l'appréciation des volumes VG et de la fraction d'éjection, l'hypothèse que les modèles anatomiques basés sur l'échographie sont sources d'erreur pour la cartographie électrique peut être posée. Dans notre population, les modèles IRM bénéficiaient systématiquement de la localisation des zones de fibrose contrairement aux modèles échographiques choisis par défaut, rendant impossible la comparaison directe des deux types de modélisation. Il pourrait être intéressant de créer un deuxième modèle échographique avec les zones de fibroses pour les patients ayant déjà un modèle IRM afin de comparer les deux techniques.

c) *Modélisation du torse*

L'obtention d'un ECG 12 dérivations virtuel s'appuyait sur la modélisation d'un torse. Dans le cas des modèles IRM, les images scouts dans les 3 axes permettaient la création d'un torse virtuel aux proportions respectées avec un positionnement du cœur fiable. Pour les modèles échographiques, des proportions standards du torse étaient appliquées avec un positionnement du cœur à l'appréciation de l'ingénieur. La modélisation du torse, peu reproductible pour les modèles échographiques, était probablement à l'origine d'imprécisions pour l'ECG virtuel estimé.

d) *Délimitation des zones de fibrose*

Pour le cas numéro 13, patient porteur d'une cardiopathie ischémique avec une large séquelle akinétique à l'échographie, la modélisation s'appuyait sur les acquisitions échographiques. Les ingénieurs ont dans un premier temps considéré les segments akinétiques comme zone de nécrose sans conduction électrique intrinsèque. Les résultats étaient peu comparables aux valeurs observées. Après modification des paramètres électrique de la zone akinétique et l'application d'une conduction à basse vitesse, la cartographie électrique semblait plus fiable avec un ECG virtuel plus proche des valeurs observées. Cette séquelle akinétique semble donc n'être pas entièrement constituée d'une nécrose transmurale. Cet exemple illustre l'intérêt de l'IRM par la nécessité d'une connaissance précise du type et de la taille des zones séquellaires dans les cardiopathies ischémiques.

e) *Complexes de fusion*

Le modèle électrophysiologique prenait en compte la fusion possible des fronts d'ondes de dépolarisation initiés par les voies de conduction nodo-hissienne et par les sondes de stimulation en fonction du DAV. Dans plusieurs cas, il a été observé une meilleure prédiction électrique en désactivant complètement le front d'onde provenant des voies nodo-hissienne. Une meilleure compréhension du mécanisme de la fusion électrique semble nécessaire à l'évolution de la technique de modélisation.

B. *Approche mécanique*

1. *Revue de littérature*

Il n'existe pas d'étude comparable prédisant par un modèle personnalisé basé sur des données non-invasives la réponse mécanique à la stimulation par une CRT. En 2012 l'équipe de SERMESANT³¹ a décrit un modèle personnalisé basé sur des données invasives (IRM associée à une cartographie électrophysiologique endocavitaire et à une mesure des pressions intracardiaques par cathétérisme) permettant d'évaluer la prédiction de la réponse mécanique à la stimulation par CRT. Pour les deux patients testés, les modèles

reproduisaient avec précision (erreur moyenne de 47,5mmHg/s) la fonction systolique observée par cathétérisme et estimée par la dP/dt.

2. Limites

Dans notre étude, la variation prédite du VES et de la FEVG était peu corrélée aux valeurs observées. La corrélation entre variation de dP/dt prédite et mesurée sur les modèles électriquement concordants était correcte à 0,75. Plusieurs mécanismes pouvaient expliquer ces résultats.

a) Imperfection du modèle électrique

La première cause à évoquer afin d'expliquer les prédictions non corrélées du modèle mécanique est l'imperfection du modèle électrique. La construction du modèle mécanique s'appuyant sur la cartographie électrique, son imprécision aura pour conséquence des erreurs dans la prédiction de la cinématique. Les progrès du modèle électrique devraient être à l'avenir associés aux progrès du modèle mécanique.

b) Evaluation de la fonction systolique échographique

Les variations instantanées attendues de la fonction systolique étant minimales, une bonne précision de la technique d'évaluation de la fonction systolique est indispensable. Cette évaluation était associée aux limites des techniques échographiques pour la mesure des volumes. Le volume d'éjection systolique devait malgré tout être évalué par échographie 3D, ITV sous-aortique et débit couleur 3D selon la réalisabilité. Les valeurs étaient ensuite moyennées. La faible variation des VES mesurée (0,6 ml, 6,0 ml et 5,0 ml respectivement pour la stimulation VD, VG et BiV) confirme le risque lié à l'imprécision de la technique échographique.

Cette hypothèse était corroborée par les prédictions correctes de la dP/dt, technique d'évaluation plus précise que la mesure du VES ou de la FEVG.

c) Mesure tensionnelle au brassard pour les paramètres hémodynamiques

La prédiction des paramètres hémodynamiques s'appuyait sur une mesure au brassard de la tension artérielle du fait du choix d'une approche non invasive. Des imprécisions liées à la technique ⁴² et à la variabilité des tensions au cours de l'examen peuvent être évoquées.

Pour les modèles échographiques, les paramètres hémodynamiques pourraient être évalués par Doppler pour plus de précision.

d) Position des sondes

La prédiction de la réponse à la CRT dépendait enfin de la position des sondes VD et VG. Le recueil du positionnement se faisait à partir du compte-rendu de l'intervention et de la relecture des radiographies de thorax par un rythmologue confirmé. Il donnait le positionnement sur la segmentation AHA de la sonde VG et le

positionnement septal, apical ou au niveau du plancher de la sonde VD. Des imprécisions pouvaient exister du fait de la difficulté à distinguer ces zones à partir des seules images de scopie et de radiographie de thorax.

e) *Variabilité temporelle des conditions de charge*

Le volume d'éjection systolique peut varier dans le temps à la faveur des modifications de la fréquence cardiaque ou de tension artérielle. L'IRM cardiaque et les acquisitions échographiques n'étant pas réalisées de manière contemporaine, les volumes de base IRM et échographiques pouvaient être différents entraînant des imprécisions pour les corrélations quantitatives volumiques.

C. Interdépendance des paramètres modélisés

La modélisation nous permettait de rechercher une interdépendance entre les paramètres électriques et mécaniques. Il semblait exister une association entre l'affinement du QRS obtenu par la stimulation et la progression de la valeur de la dP/dt . Il n'y a pas d'étude, à notre connaissance, ayant testé l'interdépendance de ces paramètres en post-implantation précoce.

Cette association semble logique puisque l'affinement des QRS traduit la diminution de l'asynchronisme ventriculaire, lui-même partiellement responsable de la dysfonction systolique.

La mise en évidence de cette tendance illustre l'apport de la modélisation cardiaque pour l'étude « virtuelle » et la compréhension des mécanismes physiopathologiques.

D. Evolution de la technique de modélisation

Les optimisations à appliquer à la technique de modélisation seraient donc les suivants :

- Réalisation systématique d'une IRM pour l'obtention des zones de fibrose,
- Personnalisation de l'orientation des fibres myocardiques par l'IRM sur les modèles anatomiques,
- Choix d'un modèle IRM, ou si choix d'un modèle échographique, application des zones de fibrose et travail sur la modélisation du torse,
- Meilleure connaissance des célérités myocardiques et dans les zones de fibrose,
- Paramètres hémodynamiques basés sur le Doppler,
- Multiplication des paramètres d'évaluation de la fonction systolique en favorisant la dP/dt comme critère de jugement principal.

La prochaine étape est l'amélioration de la technique de modélisation électrique indispensable à l'obtention de résultats mécaniques cohérents.

L'inclusion dans notre centre de l'ensemble des patients bénéficiant de l'implantation d'une CRT et possédant une IRM myocardique pourrait permettre à l'avenir de poursuivre l'amélioration de la technique de modélisation. L'inclusion et l'étude de cardiopathies

ischémiques pourraient permettre de mieux préciser les célérités et le comportement des zones de fibrose.

La dernière étape de la progression de la modélisation cardiaque pour la CRT sera la prédiction de la réponse à long terme avec la prise en compte du remodelage lié la stimulation permanente. Outre la connaissance de la réponse cardiaque à la CRT, les progrès dans la technique de modélisation permettront à l'avenir une meilleure compréhension physiopathologique des mécanismes du remodelage ventriculaire dans l'insuffisance cardiaque, encore incertains.

Bibliographie

- ¹ P. Curie et J. Curie, « Developpement, par pression de l'électricité polaire dans les cristaux hémiedres à faces inclinées », *Compte-rendus*, 1880.
- ² A. G. Emsler, « Inge Edler and the origins of clinical echocardiography. », *Eur J Echocardiogr*, 2001.
- ³ Edler, « Mitral and aortic valve movements recorded by an ultrasonic echo-method », *Acta med Scand*, 1961.
- ⁴ Feigenbaum, « Ultrasound diagnosis of pericardial effusion », *J Am Med Assoc*, 1965.
- ⁵ Henry et al., « Echocardiographic measurements in normal subjects. Growth-related changes that occur between infancy and early adulthood. », *Circulation* 57, n° 2 (1978): 278–285.
- ⁶ Griffith et al., « A sector scanner for real time two-dimensional echocardiography », *Circulation* 49, n° 6 (1974): 1147–1152.
- ⁷ J. Holen et al., « Determination of pressure gradient in mitral stenosis with Doppler echocardiography », *Br Heart J*, 1961.
- ⁸ P. Hannath et al., « Transösophageale echokardiographie: ein neues verfahren zur dynamischen ventrikelfunktionsanalyse », s. d.
- ⁹ JJ Jacobs et al., « Detection of left ventricular asynergy by echocardiography », *Circulation*, 1973.
- ¹⁰ Dekker et al., « A system for ultrasonically imaging the human heart in three dimensions », *Comput Biomed Res*, 1974.
- ¹¹ C. Aggeli et al., « Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: Never before Clinical Efficacy Looked so Picturesque », *International Journal of Cardiology* 198 (novembre 2015).
- ¹² K. Isazaz et al., « Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall », *The American Journal of Cardiology*, 1989.
- ¹³ T. Toyoda et al., « Assessment of Regional Myocardial Strain by a Novel Automated Tracking System from Digital Image Files », *Journal of the American Society of Echocardiography* 17, n° 12 (1 décembre 2004).
- ¹⁴ O. Mirea et al., « Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging », *F1000 research*, 2016.
- ¹⁵ E. Shimada et al., « Quantitative Assessment of Mitral Inflow and Aortic Outflow Stroke Volumes by 3-Dimensional Real-Time Full-Volume Color Flow Doppler Transthoracic Echocardiography An In Vivo Study », *Journal of Ultrasound in Medicine* 34, n° 1 (1 janvier 2015).
- ¹⁶ C. Gruner et al., « Quantification of Mitral Regurgitation by Real Time Three-Dimensional Color Doppler Flow Echocardiography Pre- and Post- Percutaneous Mitral Valve Repair », *Echocardiography* 32, n° 7 (1 juillet 2015).
- ¹⁷ WT. Abraham et al., « Cardiac resynchronization in chronic heart failure », *New England Journal of Medicine* 346, n° 24 (2002): 1845–1853.
- ¹⁸ Farwell et al., « How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? », *European Heart Journal*, 2000.
- ¹⁹ Saxon et al., « Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function », *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998.

- ²⁰ TV. Salukhe et al., « Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization », *International Journal of Cardiology* 87, n° 2–3 (février 2003).
- ²¹ J. van 't Sant et al., « Echo Response and Clinical Outcome in CRT Patients », *Netherlands Heart Journal: Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 24, n° 1 (janvier 2016).
- ²² I. Goldenberg et al., « Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) », *Circulation* 124, n° 14 (2011): 1527–1536.
- ²³ ES. Chung et al., « Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial », *Circulation* 117, n° 20 (20 mai 2008).
- ²⁴ P. Bordachar et al., « Low Value of Simple Echocardiographic Indices of Ventricular Dyssynchrony in Predicting the Response to Cardiac Resynchronization Therapy », *European Journal of Heart Failure* 12, n° 6 (juin 2010).
- ²⁵ M. Brignole et al., « 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy: The Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) », *European Heart Journal* 34, n° 29 (1 août 2013).
- ²⁶ RH Woods et al., « A few applications of a physical theorem to membranes in the human body in a state of tension », *Trans R. Acad. Med. Ireland*, 1892.
- ²⁷ M. McCormick et al., « Simulating left ventricular fluid–solid mechanics through the cardiac cycle under LVAD support », *Journal of Computational Physics, Multi-scale Modeling and Simulation of Biological Systems*, 244 (1 juillet 2013).
- ²⁸ M. McCormick et al., « Computational Analysis of the Importance of Flow Synchrony for Cardiac Ventricular Assist Devices », *Computers in Biology and Medicine* 49 (1 juin 2014): 83-94, doi:10.1016/j.combiomed.2014.03.013.
- ²⁹ R. Chabiniok et al., « Multiphysics and Multiscale Modelling, Data–model Fusion and Integration of Organ Physiology in the Clinic: Ventricular Cardiac Mechanics », *Interface Focus* 6, n° 2 (6 avril 2016).
- ³⁰ Q. Wanget et al., « Patient-Specific Modeling of Biomechanical Interaction in Transcatheter Aortic Valve Deployment », *Journal of Biomechanics* 45, n° 11 (26 juillet 2012).
- ³¹ M. Sermesant et al., « Patient-Specific Electromechanical Models of the Heart for the Prediction of Pacing Acute Effects in CRT: A Preliminary Clinical Validation », *Medical Image Analysis* 16, n° 1 (1 janvier 2012): 201- 15, doi:10.1016/j.media.2011.07.003.
- ³² van Assen et al., « Patient-specific biomechanical modeling of cardiac amyloidosis—a case study », *Functional imaging and modeling of the heart*, 2015.
- ³³ JD Moreno et al., « A Computational Model to Predict the Effects of Class I Anti-Arrhythmic Drugs on Ventricular Rhythms », *Science Translational Medicine* 3, n° 98 (31 août 2011).
- ³⁴ R. Chabiniok et al., « Estimation of Tissue Contractility from Cardiac Cine-MRI Using a Biomechanical Heart Model », *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 11, n° 5 (28 juillet 2011).
- ³⁵ L. Asner et al., « Estimation of Passive and Active Properties in the Human Heart Using 3D Tagged MRI », *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 26 novembre 2015.

- ³⁶ M. Wallman et al., « Estimation of activation times in cardiac tissue using graph based methods », in *International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart* (Springer, 2011), 71–79.
- ³⁷ M. Wallman et al., « A Comparative Study of Graph-Based, Eikonal, and Monodomain Simulations for the Estimation of Cardiac Activation Times », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 59, n° 6 (juin 2012).
- ³⁸ P. Seegerer et al., « Estimation of regional electrical properties of the heart from 12-lead ECG and images », in *International Workshop on Statistical Atlases and Computational Models of the Heart* (Springer, 2014), 204–212.
- ³⁹ PM. Nielsen, « Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart », *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1991.
- ⁴⁰ R. Kerckhoffs et al., « Coupling of a 3D Finite Element Model of Cardiac Ventricular Mechanics to Lumped Systems Models of the Systemic and Pulmonic Circulation », *Annals of Biomedical Engineering* 35, n° 1 (9 décembre 2006): 1- 18, doi:10.1007/s10439-006-9212-7.
- ⁴¹ GA. Holzapfel et al., « Constitutive Modelling of Passive Myocardium: A Structurally Based Framework for Material Characterization », *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 367, n° 1902 (13 septembre 2009).
- ⁴² H. Smulyan et al., « Blood Pressure Measurement: Retrospective and Prospective Views », *American Journal of Hypertension* 24, n° 6 (6 janvier 2011).