



HAL
open science

Hypersynchronisme dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique : description et approche mécanistique avec une cartographie électro-mécanique non invasive multimodale

Matthieu Michaud

► **To cite this version:**

Matthieu Michaud. Hypersynchronisme dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique : description et approche mécanistique avec une cartographie électro-mécanique non invasive multimodale. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02071539

HAL Id: dumas-02071539

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02071539>

Submitted on 18 Mar 2019

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.

Hypersynchronisme dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique : description et approche mécanistique avec une cartographie électro-mécanique non invasive multimodale

Matthieu Michaud

► **To cite this version:**

Matthieu Michaud. Hypersynchronisme dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique : description et approche mécanistique avec une cartographie électro-mécanique non invasive multimodale. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02071539>

HAL Id: dumas-02071539

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02071539>

Submitted on 18 Mar 2019

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 2018

N°3076

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 septembre 2018 par
MICHAUD Matthieu
Né le 31 décembre 1989 à Pontoise (95)

**Hypersynchronisme dans la cardiomyopathie
hypertrophique sarcomérique : description et approche
mécanistique avec une cartographie électro-mécanique
non invasive multimodale**

Directeur de thèse :
Docteur Patricia REANT

Jury :
Professeur Raymond ROUDAUT, président et juge
Professeur Stéphane LAFITTE, juge
Docteur Eric ABERGEL, rapporteur et juge
Docteur Caroline ROORYCK-THAMBO, juge
Docteur Josselin DUCHATEAU, juge
Docteur Patricia REANT, directeur et juge

Remerciements

Monsieur le Professeur Raymond ROUDAUT, *Professeur des universités, service médico-chirurgical de valvulopathies et cardiomyopathies, laboratoire des échocardiographies, CHU de Bordeaux*, pour votre encadrement et vos précieux enseignements depuis mes tout débuts d'interne et pour me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie chaleureusement.

Monsieur le Professeur Stéphane LAFITTE, *Professeur des universités, service médico-chirurgical de valvulopathies et cardiomyopathies, laboratoire des échocardiographies, CHU de Bordeaux*, pour avoir accepté de juger ce travail, pour la confiance accordée dans la réalisation de ce projet et pour m'avoir fait l'honneur de m'accepter dans votre unité. Je vous remercie chaleureusement.

Monsieur le Docteur Eric ABERGEL, *Cardiologue, laboratoire d'échocardiographie, département de cardiologie et de chirurgie cardiaque, clinique Saint Augustin, Bordeaux*, pour avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail, pour ton accueil chaleureux et ton accompagnement lors de mon stage à la clinique Saint Augustin, pour l'immense savoir acquis à tes côtés, ta pédagogie et ta disponibilité. Je te remercie chaleureusement.

Madame le Docteur Caroline ROORICK-THAMBO, *Maitre de conférences des universités, service de génétique médicale, CHU de Bordeaux*, pour avoir répondu si promptement et accepté de juger ce travail. Je vous remercie chaleureusement.

Monsieur le Docteur Josselin DUCHATEAU, *Chef de clinique assistant, service de cardiologie-électrophysiologie et stimulation cardiaque, CHU de Bordeaux*, pour avoir accepté de juger ce travail, pour tes précieux conseils et tes avis toujours très éclairés. Je te remercie chaleureusement.

Madame le Docteur Patricia REANT, *Maitre de conférences des universités, service médico-chirurgical de valvulopathies et cardiomyopathies, laboratoire des échocardiographies, CHU de Bordeaux* pour m'avoir guidé au quotidien tout au long de la réalisation cette thèse, pour tes précieux conseils, pour ta grande disponibilité. Je te remercie profondément.

A l'ensemble des équipes, médicales et paramédicales, de l'hôpital cardiologique rencontrées lors de mes différents stages, pour m'avoir fait découvrir les différents aspects de cette belle spécialité.

A l'équipe de réanimation médicale de l'hôpital Pellegrin, pour avoir élargi mon regard de cardiologue, pour la confiance accordée et la bienveillance.

A la formidable équipe des échocardiographies de Saint Augustin, pour leur accueil, leur gentillesse et l'apprentissage à vos côtés.

A Christel et toute l'équipe du CIC cardio, pour leur disponibilité, leur réactivité et pour leur immense aide dans le casse-tête qu'a été l'organisation de cette étude.

A Claire, à qui j'ai repris le flambeau, pour le temps passé à mettre ce travail sur les rails.

A Beate, pour le temps passé à relire mon anglais parfois douteux et pour ta grande réactivité.

A mes parents, pour leur présence et leur aide précieuse dans les bons et les moins bons moments de ces longues années d'étude, leurs encouragements et leur indéfectible soutien

A tous les internes croisés au cours de mes différents stages, gardes ...

A mes amis de fac maintenant éparpillés dans toute la France, pour tous ces bons moments passés

Ludivine, Vincent, Zélie – pour l'émulation de nos sous colles

Benjamin, Florence, Julian, Kévin, Marc, Sophie, Thomas

Et surtout à Amandine, ma p'tite, dresseuse de grasmouths, grande prêtresse licorne, faucheuse devant l'éternel, qui partage ma vie, me soutient, m'encourage et me supporte au quotidien. Je te dois beaucoup. Merci.

Table des matières

AVANT-PROPOS	8
A. La cardiomyopathie hypertrophique (CMH)	8
1. Généralités	8
2. Caractéristiques	8
3. Obstruction intra-ventriculaire gauche	9
4. Traitement	9
B. Stimulation ventriculaire droite dans la CMH	10
1. Historique	10
2. Place dans la stratégie thérapeutique actuelle	12
3. Données récentes de suivi à très long terme	14
4. Mécanismes d'action	14
C. Séquences d'activation électrique et mécanique du ventricule gauche	15
1. Séquence d'activation électrique physiologique	15
2. Séquence d'activation mécanique physiologique	16
3. Séquences d'activation électrique et mécanique dans la CMH	17
D. Les bases de l'étude « Hsync »	18
1. Lien entre séquence de contraction et obstruction	18
2. Méthodologie et objectifs	18
3. Velocity Vector Imaging (VVI) et analyse de phase	19
4. Cartographie électrocardiographique tridimensionnelle haute résolution (Cardioinsight®)	21
HYPERSYNCHRONY IN SARCOMERIC HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: DESCRIPTION AND MECHANISTIC APPROACH WITH A MULTIMODAL ELECTRO-MECHANICAL NON-INVASIVE CARTOGRAPHY (HSYNC STUDY)	23
Abstract	24
Résumé	25
Keywords	26
Abbreviations	27
Introduction	28
Material and methods	30
Patient population	30
Medical history, symptoms and cardiac events	31
Ultrasound acquisition	31
Resting transthoracic echocardiography	31
Stress transthoracic echocardiography	32
Cardiac magnetic resonance imaging	33
Velocity vector imaging and phase analysis	33
Three-dimensional electrocardiographic mapping	35

Reproducibility	36
Group comparison and statistical analysis	36
Results	37
Group characteristics	37
Left ventricular contraction sequence	37
Left ventricular contraction sequence in controls	37
Left ventricular contraction sequence in HCM patients	38
Correlation between ABD determined with TTE and MRI	39
Comparison of the different LV contraction sequence subpopulations	39
Electrical activation sequence and correlation with contraction sequence	40
Electrocardiogram	40
Electrocardiographic mapping	40
Reproducibility	41
Discussion	42
Phase analysis	42
Contraction sequence in controls	43
Contraction sequence in HCM patients	43
Electrical activation sequence	43
Physiopathology	44
Perspectives	45
Limitations	46
Conclusions	47
Tables	48
Table 1: Baseline clinical characteristics of the different groups	48
Table 2: Baseline imaging characteristics of the different groups	50
Table 3: Stress transthoracic echocardiography characteristics for HCM patients	52
Table 4: Comparison of HCM subpopulations	53
Table 5: Correlation between apex-to-base delay in left ventricular contraction and electrical activation parameters obtained from electrocardiogram and electrocardiographic mapping in hypertrophic cardiomyopathy population	55
Figures	56
Figure 1: Repartition of apex-to-base delay in left ventricular contraction according to groups	56
Figure 2: Definitions of the contraction sequence profiles according to apex-to-base delay	57
Figure 3: Repartition of the contraction sequence profiles in the different groups	58
Figure 4: Kendall's correlation and Bland-Altman analysis of apex-to-base delay in left ventricular contraction determined with transthoracic echocardiography versus those determined with cardiac magnetic resonance imaging	59
Figure 5: Summary of first and last regions to activate on electrocardiographic mapping obtained from HCM population	60
Figure 6: Comparative analysis of different left ventricular contraction and activation profiles in HCM patients	61
RÉFÉRENCES	62
SERMENT D'HIPPOCRATE	66

Avant-propos

A. La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) :

1. Généralités :

Les cardiomyopathies regroupent un ensemble de pathologies cardiaques dans lesquelles le myocarde est structurellement et fonctionnellement anormal, cette altération ne pouvant être expliquée par une atteinte coronarienne, valvulaire, congénitale ou une hypertension. Les cardiomyopathies sont regroupées en différents phénotypes partageant les mêmes caractéristiques morphologiques et fonctionnelles (1).

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la plus fréquente des cardiomyopathies héréditaires, sa prévalence est estimée à 1 cas sur 500 dans la population générale (2). Il s'agit d'une affection familiale dans plus de 60% des cas, à transmission autosomique dominante, liée à des mutations dans les protéines constitutives du sarcomère du cardiomyocyte. A l'heure actuelle plus de 1500 mutations ont été identifiées, sur 11 gènes. Cependant la majorité des mutations concerne 5 gènes plus fréquemment : celui de la protéine C cardiaque (MYBPC3), celui de la chaîne lourde de la myosine (MYH7), ceux des troponines (TNNT2 et TNNI3) et de la tropomyosine (TPM1).

2. Caractéristiques :

La CMH se caractérise en échocardiographie par une hétérogénéité d'expression phénotypique mais associe le plus souvent une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) asymétrique (le plus souvent à prédominance septale), des anomalies de l'appareil valvulaire mitral (élongation de la valve mitrale antérieure, hypertrophie et insertion anormale des piliers valvulaires mitraux) et peut s'accompagner d'un obstacle sous-aortique générant une

obstruction (3). Histologiquement, elle se caractérise par une désorganisation de l'architecture tissulaire avec perturbation de l'agencement des cardiomyocytes et fibrose myocardique (4).

La CMH peut s'accompagner de symptômes invalidants tels que dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations ou syncopes et peut mener à des complications sévères telles que des arythmies supra-ventriculaires ou ventriculaires, et des manifestations d'insuffisance cardiaque. Il s'agit par ailleurs de la première cause de mort subite du sujet jeune sportif.

3. Obstruction intra-ventriculaire gauche :

L'obstruction intra-ventriculaire gauche, qu'elle survienne au repos ou à l'effort, est un des éléments principaux de cette pathologie. C'est un marqueur pronostic majeur, corrélé avec l'expression clinique et le risque de mort subite (5).

Il s'agit d'un phénomène dynamique multifactoriel dans lequel sont impliqués l'hypertrophie des piliers, l'hypertrophie septale, l'hyperkinésie ventriculaire, les conditions de charge et/ou un mouvement systolique antérieur de la grande valve mitrale (systolic anterior motion ou SAM). Les mécanismes du SAM sont multiples, par attraction de la grande valve mitrale (effet Venturi) secondaire à l'accélération sous-aortique, élongation de la grande valve mitrale ou anomalie anatomique propre de l'appareil sous valvulaire (antéposition et apicalisation des piliers).

4. Traitement :

Selon les dernières recommandations internationales (6,7), le traitement de l'obstruction intra-ventriculaire gauche repose en première intention sur le traitement médical par agents inotropes négatifs (bétabloquants, inhibiteurs calciques voire disopyramide). Sont ensuite proposés la réduction septale par myomectomie chirurgicale (plus ou moins associée à un geste de correction des anomalies valvulaires et sous valvulaires mitrales) ou l'alcoolisation septale

chez les patients présentant des symptômes réfractaires au traitement médical et la stimulation ventriculaire droite apicale (en mode DDD).

B. Stimulation ventriculaire droite dans la CMH :

1. Historique :

L'intérêt de la stimulation cardiaque double chambre avec stimulation ventriculaire droite permanente a été décrit pour la première fois dans les années 60 (8), suite à la découverte relativement fortuite d'une amélioration fonctionnelle des patients atteints de CMH obstructive après stimulation ventriculaire droite dans le cadre de troubles conductifs auriculo-ventriculaires.

Au début des années 90, quelques études non contrôlées ont montrées des résultats prometteurs à court et moyen terme. Ainsi, le travail de Fananapazir et al (9) mené sur une cohorte de 44 patients avec classe fonctionnelle NYHA III ou IV malgré le traitement médicamenteux retrouvait une amélioration de la classe fonctionnelle, des capacités d'effort et du gradient intra-ventriculaire après une période de 6 à 12 semaines de stimulation ventriculaire droite permanente. Un autre travail issu de la même équipe américaine (10) confirmait, dans une cohorte de 84 patients, des résultats similaires après une période de suivi plus prolongée (>2ans).

Cependant, les 3 études prospectives contrôlées randomisées menées à l'époque évaluant la stimulation double chambre ont montré des résultats contrastés :

- L'étude PIC (11), travail multicentrique en simple aveugle de Kappenberger et al, mené en cross over (stimulation DDD ou AAI de secours) sur une cohorte de 83 patients

retrouvait, après 12 semaines de stimulation DDD, une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA et une chute du gradient d'obstruction.

- Un autre travail publié par Nishimura et al (12) mené également en cross over sur une cohorte de 21 patients retrouvait, après 12 semaines de pacing, une diminution du gradient d'obstruction et une amélioration des scores de qualité de vie et de la durée d'exercice. A noter cependant l'existence d'une dégradation fonctionnelle chez certains patients et des améliorations fonctionnelles décrites chez des patients ne présentant pas de bénéfice hémodynamique suggérant une amélioration par effet placebo principalement.
- L'étude M-PATHY (13), cohorte multicentrique de 48 patients de Maron et al, mené en double aveugle sur 2 temps avec une première période de randomisation en cross over pour 3 mois de stimulation DDD ou AAI de secours puis une seconde période non contrôlée de 6 mois de stimulation DDD. Après la première période de randomisation, malgré une diminution de 40% du gradient d'obstruction dans le groupe DDD, aucune différence significative n'était notée en termes de classe NYHA, score de qualité de vie, durée d'exercice ou pic de VO₂. Après la seconde période on constatait une diminution du gradient d'obstruction chez 57% des patients, avec une amélioration de la classe fonctionnelle et des scores de qualité de vie mais sans amélioration du pic de VO₂. A noter cependant que tous les patients présentant une amélioration fonctionnelle étaient dans le sous-groupe ≥ 65 ans, suggérant un bénéfice chez les patients les plus âgés.

La méta analyse de la Cochrane publiée en 2012 (14) concluait que les données disponibles provenaient essentiellement de petites séries à haut risque de biais, basées essentiellement sur des mesures physiologiques et que les données sur les critères de jugement cliniquement pertinents (mortalité toute cause, capacité d'exercice) étaient faibles.

2. Place dans la stratégie thérapeutique actuelle :

Ainsi, la stimulation double chambre chez les patients porteurs d'une CMH obstructive non répondeurs au traitement médical ne s'est pas inscrite dans les recommandations en dehors d'un trouble de conduction patent ou chez certains patients sélectionnés, le niveau de preuve restant faible (recommandations de grade IIaB à IIbC).

Les recommandations européennes de 2014 (7) (**Figure 1**) réservent les indications de stimulation ventriculaire droite aux patients présentant des symptômes réfractaires au traitement médical et un gradient d'obstruction ≥ 50 mmHg et présentant une contre-indication à la chirurgie de réduction septale ou l'alcoolisation septale (grade IIbC). Par ailleurs, il est proposé, chez les patients avec une indication d'implantation de défibrillateur, d'envisager l'implantation d'un appareil double chambre afin d'évaluer l'efficacité de la stimulation sur l'obstruction intra-ventriculaire (grade IIbC).

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Sequential AV pacing, with optimal AV interval to reduce the LV outflow tract gradient or to facilitate medical treatment with β -blockers and/or verapamil, may be considered in selected patients with resting or provokable LVOTO ≥ 50 mm Hg, sinus rhythm and drug-refractory symptoms, who have contraindications for septal alcohol ablation or septal myectomy or are at high risk of developing heart block following septal alcohol ablation or septal myectomy.	IIb	C	268,318–322
In patients with resting or provokable LVOTO ≥ 50 mm Hg, sinus rhythm and drug-refractory symptoms, in whom there is an indication for an ICD, a dual-chamber ICD (instead of a single-lead device) may be considered, to reduce the LV outflow tract gradient or to facilitate medical treatment with β -blockers and/or verapamil.	IIb	C	268,318–322,327

Figure 1 : 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

Les recommandations américaines de 2011 (6) (**Figure 2**) se limitent à proposer l'implantation d'un défibrillateur double chambre aux patients symptomatiques avec gradient d'obstruction ≥ 50 mmHg et présentant une indication d'implantation de défibrillateur (grade IIaB).

2.15. Selection of ICD Device Type—Recommendations
Class IIa

1. In patients with HCM who meet indications for ICD implantation, single-chamber devices are reasonable in younger patients without a need for atrial or ventricular pacing.^{159–162} (Level of Evidence: B)
2. In patients with HCM who meet indications for ICD implantation, dual-chamber ICDs are reasonable for patients with sinus bradycardia and/or paroxysmal AF.¹⁵⁹ (Level of Evidence: C)
3. In patients with HCM who meet indications for ICD implantation, dual-chamber ICDs are reasonable for patients with elevated resting outflow gradients greater than 50 mm Hg and significant heart failure symptoms who may benefit from right ventricular pacing (most commonly, but not limited to, patients >65 years of age).^{136–138,159} (Level of Evidence: B)

Figure 2 : 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy

Ces différentes recommandations insistent également sur l'importance à accorder aux réglages du stimulateur et notamment l'importance primordiale du délai auriculo-ventriculaire. En effet il y a un délai optimal à trouver (propre à chaque patient), qui doit être suffisamment court pour assurer une capture complète mais suffisamment long pour compromettre au minimum le remplissage ventriculaire gauche (**Figure 3**). L'adaptation de ce délai à l'effort, pour suivre le raccourcissement physiologique de l'intervalle PR, est également un challenge majeur.

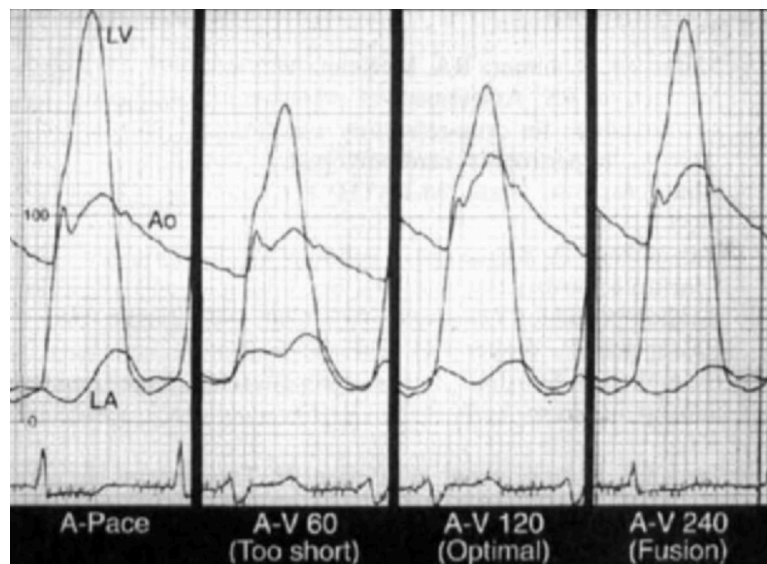


Figure 3 : mesures invasives de pression de l'oreillette gauche (LA), du ventricule gauche (LV) et de l'aorte (AO) chez un patient avec CMH obstructive illustrant le bénéfice hémodynamique de la stimulation ventriculaire droite et l'importance du réglage du délai atrio-ventriculaire (DAV). L'état de base (stimulation atriale seule : A-Pace) est montré sur la 1^{ère} vignette. Sur la 2^{ème} vignette le DAV réglé à 60ms est trop court, entraînant une diminution de la pression aortique et une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche. Sur la 3^{ème} vignette un DAV optimal à 120ms permet une diminution du gradient d'obstruction sans dégradation de la fonction diastolique. Sur la 4^{ème} vignette le DAV est trop long à 240ms avec fusion entre le QRS natif et le QRS stimulé, la diminution du gradient est sous optimale (Adapté de Erwin et al. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a clinical perspective in 2000. Mayo Clin Proc 2000)

3. Données récentes de suivi à très long terme :

Cependant, des études plus récentes (15,16) ont évalué l'effet à très long terme (10 ans de suivi moyen) de la stimulation double chambre. Ces travaux montrent une réelle amélioration du statut clinique et hémodynamique de ces patients avec amélioration significative du gradient d'obstruction et des capacités d'exercice, ces améliorations se maintenant sur le long terme, une minorité des patients de ces 2 cohortes ayant nécessité un traitement invasif de l'obstruction.

Finalement, ces données de la littérature montrent qu'une réelle efficacité peut être obtenue grâce à la stimulation cardiaque double chambre dans la CMH obstructive avec l'hypothèse qu'une approche physiopathologique pourrait identifier des critères prédictifs de réponse et sélectionner au préalable un sous-groupe de patients spécifiques, ceci d'autant plus que certaines données nous montrent une dégradation fonctionnelle chez certains patients.

4. Mécanismes d'action :

Le mécanisme d'action physiopathologique de l'amélioration médiée par la stimulation demeure néanmoins peu connu, plusieurs hypothèses ont été évoquées :

- Dès la phase aiguë :
 - Modification de la séquence d'activation électrique, et donc de la séquence de contraction mécanique, avec retardement de la contraction septale basale ;
 - Réduction de l'hypercontractilité avec décalage de la courbe d'élastance télé systolique vers la droite et augmentation réactionnelle du volume télé systolique (17).
- A la phase chronique :
 - Remodelage chronique avec dilatation cavitaire.

Afin d'identifier des critères prédictifs de réponse à la stimulation cardiaque chez les patients porteurs de CMH obstructive, il semble important de s'intéresser aux séquences d'activation électrique et mécanique cardiaque.

C. Séquences d'activation électrique et mécanique du ventricule gauche :

La dépolarisation et la contraction ventriculaire gauche suivent une séquence temporelle précise permettant la vidange progressive de la cavité ventriculaire. L'étude de ces séquences d'activation électrique et mécanique du ventricule gauche a fait l'objet d'une littérature abondante au cours des années. Ainsi, la séquence d'activation électrique a d'abord été étudiée de façon invasive grâce à des cathéters d'électrophysiologie puis de façon non invasive grâce aux techniques récentes de cartographie non invasive haute résolution. La séquence d'activation mécanique a également d'abord été étudiée de manière invasive par micro-sonométrie sur des modèles animaux, puis de façon non invasive par speckle tracking en échocardiographie ou tagging en imagerie par résonance magnétique.

1. Séquence d'activation électrique physiologique :

L'impulsion électrique est conduite du nœud auriculo-ventriculaire jusqu'aux ventricules par les branches droite et gauche du faisceau de His puis par le réseau de Purkinje. Ce dernier formant un dense réseau à conduction rapide tapissant le sous endocarde l'impulsion se propage rapidement au niveau de l'endocarde puis de proche en proche de l'endo- vers l'épicarde. Cette séquence d'activation suit un gradient entre l'apex et la base, la dernière zone activée étant la région postéro-basale du ventricule gauche.

2. Séquence d'activation mécanique physiologique :

En conséquence de cette séquence d'activation électrique, la séquence de contraction ventriculaire gauche présente un état de désynchronisation physiologique avec décalage temporel dans la contraction des parois apicales, précoces, et des parois basales, tardives.

Cet état d'asynchronisme physiologique a été mis en évidence :

- Dans les modèles animaux :

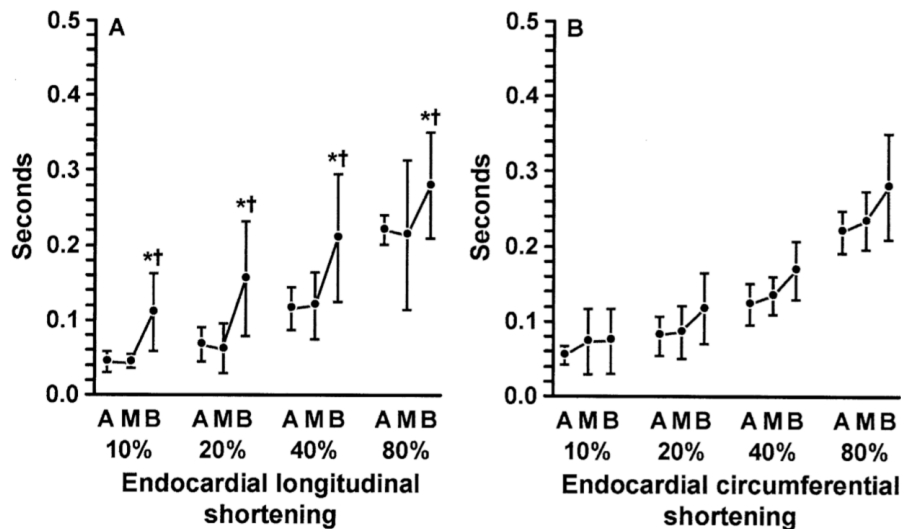


Figure 4: Etude invasive par microsonométrie sur un modèle porcin, représentation de la distribution des délais avant l'atteinte de 10-20-40 et 80% du raccourcissement longitudinal (A) et circonférentiel (B) des fibres endocardiques. Les fibres des étages apicaux (A), médians (M) et basaux (B) sont analysées. A noter le délai entre l'apex (précoce) et la base (tardive)

(Adapté de Sengupta et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening JACC 2005)

- Avec confirmation dans les modèles humains :

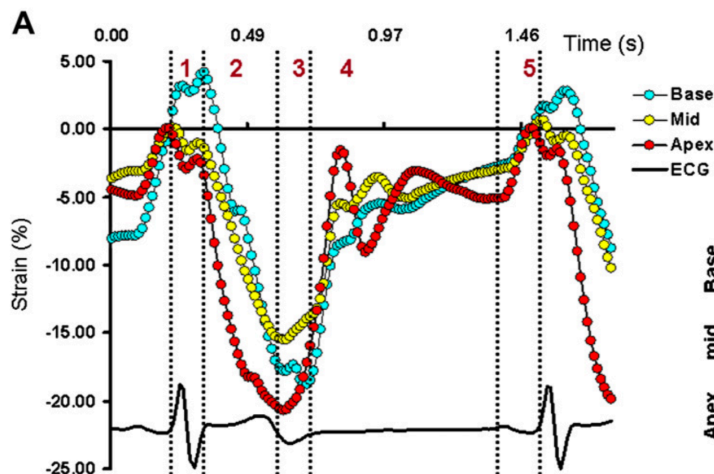


Figure 5: Etude échographique de la séquence du raccourcissement longitudinal de la paroi latérale du ventricule gauche par speckle tracking chez un sujet sain. Le début du raccourcissement survient au niveau des segments apicaux (points rouges) puis au niveau de la base (points bleus). A noter l'étirement (pré stretching) des segments basaux durant la phase de contraction iso volumique (1) alors que les segments apicaux et médians ont déjà commencé leur raccourcissement.

(Adapté de Sengupta et al. Electromechanical activation sequence in normal heart. Heart Failure Clinics 2008)

3. Séquences d'activation électrique et mécanique dans la CMH :

Différents travaux se sont intéressés aux modifications de la séquence de contraction du ventricule gauche dans la CMH.

Ainsi, Okada et al (18) ont décrit des modifications des courbes de strain rate longitudinal avec une inflexion systolique rapide et une diminution du délai avant l'atteinte du pic.

Plusieurs travaux se sont également intéressés à l'asynchronisme intra-ventriculaire gauche (19–21), corrélant la présence d'un délai intra-ventriculaire (entre les différentes parois basales) au risque rythmique, au niveau d'obstruction intra-ventriculaire gauche et à la fonction ventriculaire gauche.

Une étude récente de Duchateau et al (22) a été la première à décrire une perte du délai physiologique apex-base dans une proportion de la population de CMH avec contraction simultanée (hypersynchronisme) voire une inversion de la séquence de contraction (asynchronisme inversé).

A la différence de l'activation mécanique il n'existe, à notre connaissance, pas de données dans la littérature sur la séquence d'activation électrique du ventricule gauche dans la CMH.

Au total, nous avons vu que les séquences d'activation électrique et mécanique du ventricule gauche suivent une séquence précise, dont l'importance est majeure pour l'efficacité de la vidange ventriculaire et la fonction systolo-diastolique du ventricule gauche. Une meilleure compréhension de ces séquences dans la cardiomyopathie hypertrophique pourrait permettre de mieux comprendre l'efficacité de la stimulation ventriculaire droite dans certaines formes obstructives. En effet cette thérapeutique présente l'avantage d'être peu invasive en comparaison d'autres modalités de traitement de l'obstruction mais ne s'est pas inscrite dans les recommandations actuelles par manque de niveau de preuve.

D. Les bases de l'étude « HSync » :

1. Lien entre séquence de contraction et obstruction :

La séquence d'activation mécanique du ventricule gauche participant à l'efficacité de la vidange ventriculaire, nous faisons l'hypothèse que cet état d'hypersynchronisme pourrait être un des éléments constitutifs de l'obstruction sous-aortique dans la CMH. L'état d'hypersynchronisme pourrait alors être un élément prédictif d'une réponse positive à la désynchronisation permettant de cibler les futurs répondeurs à la technique de stimulation cardiaque droite.

2. Méthodologie et objectifs :

L'étude HSync est une étude monocentrique prospective observationnelle menée en collaboration avec le centre de compétence des cardiomyopathies héréditaires du CHU de Bordeaux entre juin 2015 et septembre 2018.

L'objectif est de décrire les séquences d'activation électrique et mécanique chez des patients CMH et de les comparer à des sujets contrôles, ceci grâce à une cartographie multimodale non invasive de l'activation électrique et mécanique ventriculaire gauche.

Les analyses réalisées comprennent :

- 1) Une étude de la séquence de contraction mécanique par analyse de phase des données d'imagerie vectorielle (Velocity Vector Imaging [VVI]) sur des boucles d'échocardiographie et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
- 2) Une étude de la séquence d'activation électrique par cartographie électrocardiographique haute résolution.

3. Velocity Vector Imaging (VVI) et analyse de phase :

La mesure du décalage entre les contractions apicale et basale a été obtenue grâce aux données obtenues par le logiciel d'imagerie vectorielle Syngo Velocity Vector Imaging (VVI) software (Siemens Medical, Erlangen, Germany). Il s'agit d'une technique récemment développée qui permet une analyse des déplacements, vitesses et déformations des différentes parois myocardiques. Cette technique a été validée in vivo contre une évaluation invasive par micro-sonométrie (23).

Les analyses ont été réalisées :

1) sur les boucles d'échocardiographie en coupe apicale des 4 cavités : le logiciel permet d'obtenir les données de déplacement pour l'ensemble des points de l'endocarde ventriculaire gauche à chaque temps du cycle cardiaque, on en extrait les variations de diamètre pour les segments basaux et apicaux (**Figure 6**)

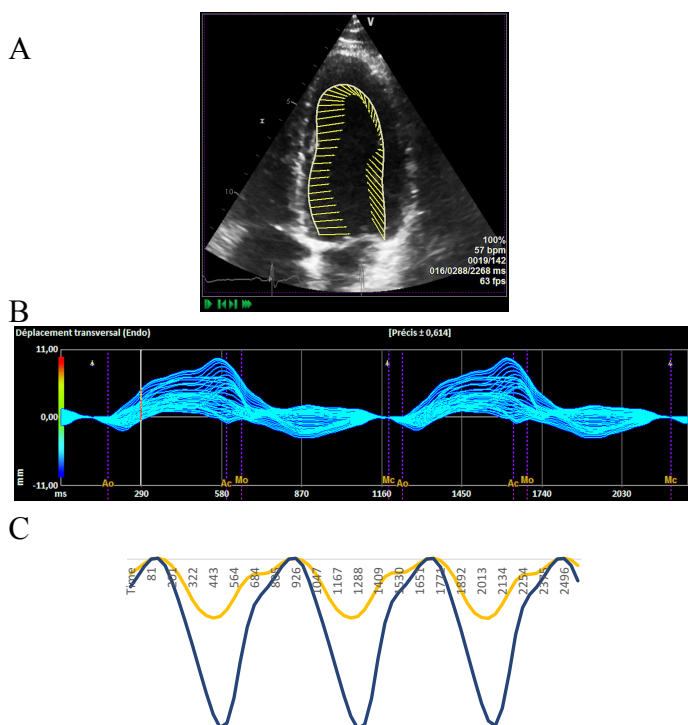


Figure 6 : analyse VVI des échocardiographies

(A) après délimitation manuelle des contours de l'endocarde ventriculaire gauche, celui-ci est automatiquement suivi tout au long du cycle

(B) obtention des données de déplacement de chaque point de l'endocarde pour chaque temps du cycle cardiaque

(C) obtention des données de variations de diamètre ventriculaire gauche avec analyse comparative des segments apicaux (courbe bleue) et basaux (courbe jaune)

2) sur les boucles d'IRM cardiaque en coupe axiale obtenues à 2 niveaux, apical et basal : le logiciel permet d'obtenir les données de déformation circonférentielle pour ces 2 niveaux (**Figure 7**)

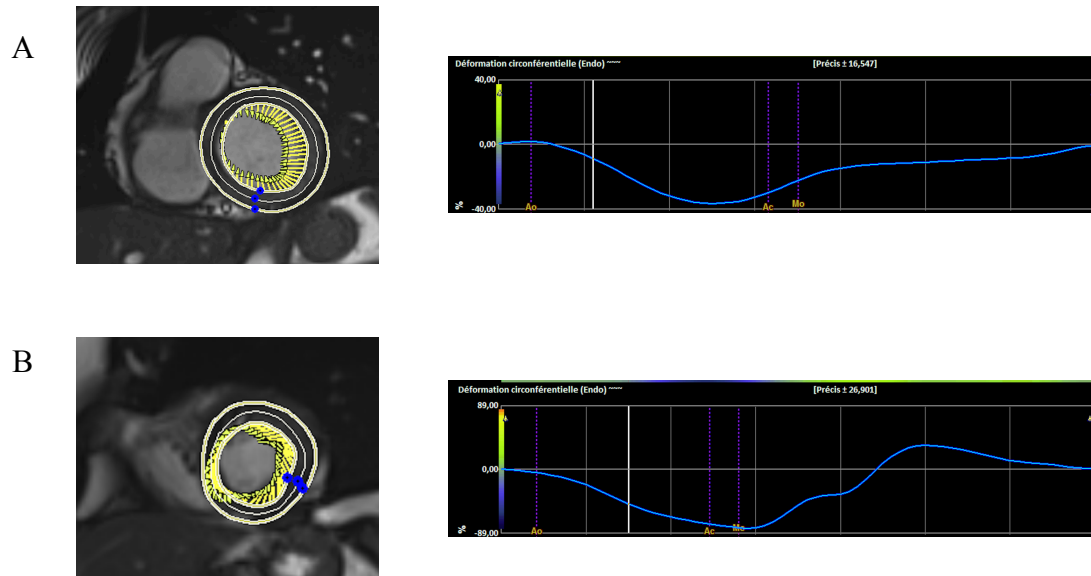


Figure 7 : analyse VVI des imageries par résonance magnétique cardiaque

Délimitation manuelle des contours de l'endocarde sur 2 coupes petit axe au niveau de la base (A) et de l'apex (B) qui sont ensuite suivis automatiquement tout au long du cycle cardiaque.

Obtention des données de variation de déformation circonférentielle pour ces 2 niveaux

Ces données de mouvement sont ensuite exportées dans un logiciel de traitement (XLstat software, Addinsoft, Paris, France) pour réalisation d'une analyse de phase. Cette analyse de phase est réalisée en utilisant une transformée rapide de Fourier. En effet, tout signal périodique peut être décomposé en une somme de sinusoides, dont chacune est caractérisée par son amplitude (la sinusoides de plus grande amplitude étant appelée fondamentale) et sa phase. La transformée de Fourier nous permet d'identifier la fondamentale pour chacun de ces mouvements. La différence de phase (φ), en millisecondes, entre apex et base est ensuite calculée.

4. Cartographie électrocardiographique tridimensionnelle haute résolution (Cardioinsight®) :

Les cartographies d'activation ont été obtenues grâce à une technique de cartographie haute résolution non-invasive (CardioInsight Technologies Inc., Cleveland, Ohio) dont le détail de fonctionnement a été précédemment décrit (24). Une veste dotée de 250 électrodes est appliquée sur le patient, permettant la détermination d'une cartographie du potentiel de surface. Un examen tomodensitométrique non injecté est ensuite réalisé, le patient portant la veste. Chacune des électrodes contenant un marqueur visible sur l'imagerie il est alors reconstruit la géométrie du thorax et de la surface épicaudique. La cartographie du potentiel de surface et les géométries du thorax et de la surface épicaudique sont par la suite combinées pour reconstruire une cartographie du potentiel épicaudique et des séquences de dépolarisation et de repolarisation (isochrones) (Figure 8).

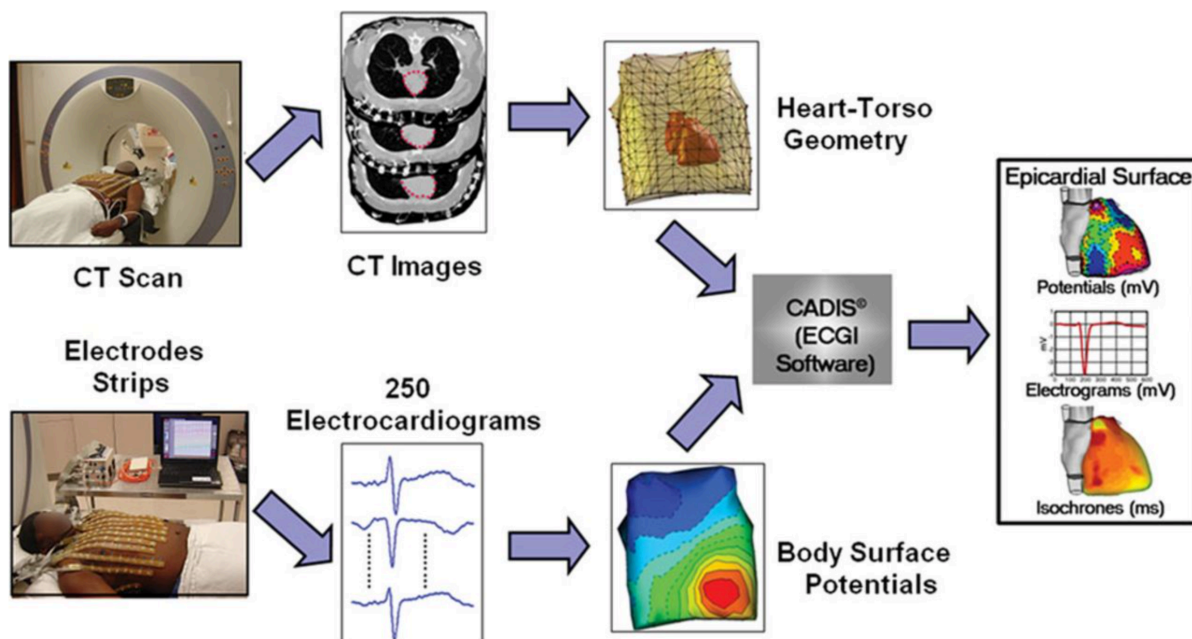


Figure 8 : la procédure de cartographie électrocardiographique tridimensionnelle. En haut : obtention des données géométriques, un scanner thoracique non injecté permet l'obtention des géométries thoracique et cardiaque. En bas : obtention des données électriques, 250 électrodes permettent l'enregistrement simultané des potentiels de surface. Les données géométriques et électriques sont par la suite combinées pour reconstruire une cartographie du potentiel épicaudique.

(Adapté de Ramanathan et al. Non-invasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. Nature Medicine 2004)

La cartographie fournie présente une résolution temporelle de 1ms (chaque électrode enregistrant simultanément le potentiel de surface toutes les millisecondes), et une résolution spatiale de $6\pm 2\text{mm}$.

Cette technologie a été extensivement validée dans la littérature sous différentes conditions (physiologiques et pathologiques) dans différents modèles (animaux et humains).

Les cartographies obtenues sur des cœurs de sujets sains ont été préalablement décrites (25). La première région activée étant située au niveau de la région para-septale antérieure droite, le front de dépolarisation s'étend ensuite de manière radiaire, touchant en dernier la région basale postérieure du ventricule gauche (**Figure 9**).

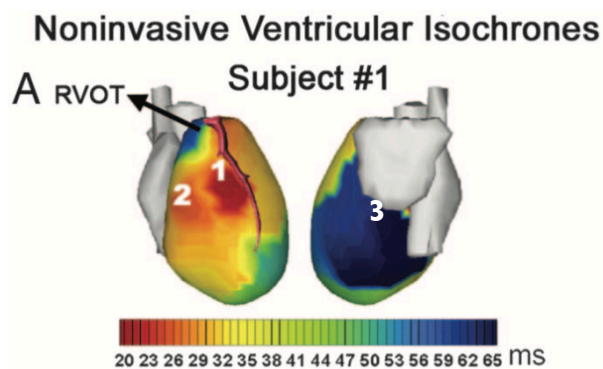


Figure 9 : cartographie non invasive haute résolution d'un coeur normal. A noter : les premiers sites d'activation épicaudiques au niveau de la région para septale droite (1 et 2), la dernière zone activée étant la zone postéro-basale du ventricule gauche (3)

(adapté de Ramanathan et al. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions PNAS 2006)

Hypersynchrony in sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: description and mechanistic approach with a multimodal electro-mechanical non-invasive cartography (HSync study)

Hypersynchronisme dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique: description et approche mécanistique avec une cartographie électromécanique non-invasive multimodale (étude HSync)

Abstract:

Background: Little is known about the left ventricular (LV) sequences of contraction and electrical activation in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). A better understanding of the underlying relation between mechanical and electrical activation may allow the identification of predictive response criteria to right ventricular DDD pacing in obstructive patients.

Objective: To describe LV mechanical and electrical activation sequences in HCM patients and compare them to a control group.

Methods: We prospectively studied, in 40 HCM patients (20 obstructive and 20 non-obstructive) and 20 healthy controls, 1) mechanical activation with echocardiography at rest and during exercise, and cardiac magnetic resonance imaging, 2) electrical activation with 3-dimensional electrocardiographic mapping (ECM).

Results: In echocardiography, healthy controls had a physiological apex-to-base delay (ABD) in contraction (23.8 ± 16.2 ms). Among the 40 HCM patients, 18 (45%) presented a loss of this ABD (ABD < 10ms) defining hypersynchrony. These patients had lower LV end-diastolic volumes (71.4 ± 9.7 ml/m² vs. 82.4 ± 14.8 ml/m², p=0.01), lower native T1 values (988 ± 32 ms vs. 1028 ± 39 ms, p=0.001) and tended to have lower LV masses (80.7 ± 23.7 g/m² vs. 94.5 ± 25.3 g/m², p=0.08) compared with HCM patients having a physiological contraction sequence. There was no significant relation between ABD and LV outflow tract obstruction. While HCM patients with physiological contraction sequence presented ECM close to those encountered in controls, patients with loss of the ABD presented a particular pattern of ECM with the first potential more frequently occurring in the postero-basal region.

Conclusion: The LV contraction sequence can be modified in HCM patients, with a loss of the physiological ABD (hypersynchrony). This phenomenon was associated with lower LV dimensions and native T1 values and a particular pattern of ECM but seemed to be independent of obstruction.

Résumé :

Contexte : les séquences d'activation mécanique et électrique du ventricule gauche (VG) dans la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) sont peu connues. Une meilleure connaissance des relations entre activations électrique et mécanique pourrait permettre une identification des critères prédictifs de réponse à la stimulation ventriculaire droite chez les patients obstructifs.

Objectifs : décrire les séquences d'activation électrique et mécanique du VG dans la CMH, en comparaison à un groupe contrôle.

Méthode : nous avons prospectivement évalué, chez 40 patients CMH (20 obstructifs et 20 non obstructifs) et 20 sujets contrôles, 1) l'activation mécanique par échocardiographie au repos et à l'effort et imagerie par résonance magnétique, 2) l'activation électrique par cartographie électrocardiographique (CEC) tridimensionnelle.

Résultats : en échocardiographie, les contrôles présentaient un délai apex-base (DAB) dans la contraction (23.8 ± 16.2 ms). Sur les 40 patients CMH, 18 (45%) présentaient une perte de ce DAB ($DAB < 10$ ms) définissant l'hypersynchronisme. Ces patients présentaient de plus faibles volumes télodiastoliques VG (71.4 ± 9.7 ml/m² vs. 82.4 ± 14.8 ml/m², $p=0.01$), de plus basses valeurs de T1 natif (988 ± 32 ms vs. 1028 ± 39 ms, $p=0.001$) et tendaient à avoir de plus faibles masses VG (80.7 ± 23.7 g/m² vs. 94.5 ± 25.3 g/m², $p=0.08$) comparés aux patients CMH avec séquence de contraction VG physiologique. Il n'y avait pas de relation entre DAB et gradient d'obstruction intra ventriculaire gauche. Alors que les patients CMH avec une séquence de contraction physiologique présentaient des CEC proches de celles retrouvées chez les contrôles, les patients avec perte du DAB présentaient des CEC avec un premier potentiel apparaissant plus fréquemment au niveau de la région postéro-basale.

Conclusion : la séquence de contraction VG peut être modifiée dans la CMH, avec une perte du DAB physiologique (hypersynchronisme). Ce phénomène était associé avec de plus faibles dimensions VG et un profil particulier de CEC mais semblait indépendant de l'obstruction.

Keywords:

Hypertrophic cardiomyopathy

Echocardiography

Non-invasive electrocardiographic mapping

Cardiac activation

Myocardial contraction

Mots clés :

Cardiomyopathie hypertrophique

Echocardiographie

Cartographie électrocardiographique non invasive

Activation cardiaque

Contraction myocardique

Abbreviations:

ABD: apex to base delay

CMR: cardiac magnetic resonance imaging

ECM: electrocardiographic mapping

HCM: hypertrophic cardiomyopathy

LGE: late gadolinium enhancement

LV: left ventricle

LVOTO: left ventricular outflow tract obstruction

NO-HCM: non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy

O-HCM: obstructive hypertrophic cardiomyopathy

SAM: systolic anterior movement (of the mitral valve)

TTE: transthoracic echocardiography

VVI: velocity vector imaging

Introduction:

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited cardiomyopathy, affecting 1/500 persons in the general population (2). HCM is mostly due to mutations in cardiac sarcomere protein genes and is associated with serious adverse outcomes, including heart failure, arrhythmias and sudden cardiac death.

It is characterized by a heterogeneous phenotypical expression with asymmetric left ventricular (LV) hypertrophy, mitral valve apparatus abnormalities and LV outflow tract obstruction (LVOTO). This LVOTO is one of the most important feature of HCM, correlated with symptoms, outcome and sudden cardiac death risk (5). The pathophysiology of this obstruction is mostly linked to a systolic anterior movement (SAM) of the mitral valve with contact between mitral valve and septal wall, for which several mechanisms have been proposed: septal hypertrophy, hyperkinesia, anterior mitral valve elongation, abnormal positioning and hypertrophy of the subvalvular apparatus. Loading conditions, especially pre-charge, play also a major role.

Following international recommendations (6,7) the first-line treatments of this obstruction are negative inotropic agents (beta adrenergic blocker, calcium channel blocker and disopyramide), septal reduction with surgical myectomy or alcohol ablation in case of drug-refractory symptoms and dual chamber pacing.

The interest of dual chamber pacing with permanent right ventricular pacing in HCM was first described in the 60s (8), then some preliminary studies showed promising results in the early 90s (9,10), but the three randomized studies conducted later had contrasted results (11–13), relegating dual chamber pacing to a secondary option treatment in international recommendations. However, recent works (15,16) have demonstrated benefits of pacing in long term follow up with an improvement of clinical and hemodynamic parameters. But the exact mode of action remains largely unknown.

These data suggest a potential effectiveness of pacing on obstruction but highlight the need for a better understanding of the mechanisms involved, in order to identify predictive response criteria.

To identify these criteria, it seems important to focus on sequences of electrical and mechanical activation of LV. Indeed, the depolarization and contraction of LV follow a precise timing allowing synchronous contraction of both ventricles and progressive emptying of ventricular cavities. The normal LV contraction sequence presents a state of asynchrony with a time difference between contraction of apex, early, and base, late (26). A recent work was the first to describe a perturbation of this physiological asynchrony in HCM (22). In this study, some patients exhibit a state of hypersynchrony or invert asynchrony with loss of the physiological apex-to-base delay (ABD) or an inversion of this delay respectively.

We hypothesized that this state of hypersynchrony could contribute to LVOTO and predict response to right ventricular pacing. The effect of pacing could therefore be linked to the modifications in activation and contraction sequences in patients with obstruction and hypersynchrony.

The HSync study was designed to describe LV mechanical and electrical activation sequences in HCM patients and compare them to controls in order to identify this state of hypersynchrony and precise its origin with a multimodal non-invasive electro-mechanical cartography.

Material and methods:

Patient population:

HSync was a monocentric observational study in which 20 cases of obstructive HCM (O-HCM), 20 cases of non-obstructive HCM (NO-HCM) and 20 control subjects were prospectively analysed.

Patients were recruited from the Hereditary Cardiomyopathy Competence Center of the University Cardiologic Hospital Haut-Leveque of Bordeaux-Pessac (France). Were eligible patients ≥ 18 years of age presenting previous formal diagnosis of HCM on the basis of morphological hypertrophy (hypertrophied non-dilated LV with maximal wall thickness ≥ 15 mm in the absence of other cardiac or systemic diseases susceptible to produce similar degree of hypertrophy), genetic tests or family history. Presence of LVOTO was defined according to convention (7) as an instantaneous peak Doppler LV outflow tract gradient ≥ 30 mmHg at rest or during physiological provocation such as Valsalva manoeuvre and exercise.

Control subjects were eligible if they did not present any cardiovascular disease or risk factor.

Patients and controls were excluded if any of the following criteria was met: atrial arrhythmia at the time of the investigation, previous alcoholic or surgical septal ablation, a poor acoustical window, apical localisation of hypertrophy or any contraindication to cardiac magnetic resonance imaging (CMR) such as severe claustrophobia, gadolinium hypersensitivity or intra cardiac device. For women of childbearing age, effective contraception and negative pregnancy test were required.

Information concerning the study and data collection were provided to all participants and written consent was obtained, the study protocol was approved by the institutional review

board. The protocol was registered at ClinicalTrials.gov 3 months after the inclusion of the first participant (NCT02559726).

Explorations, performed during one single day for each participant, included:

- For HCM patients: transthoracic echocardiography (TTE) at rest and during semi-supine cycling test, CMR with gadolinium injection and 3-dimensional electrocardiographic mapping (ECM)
- For control subjects: TTE at rest, CMR without gadolinium injection and 3-dimensional ECM.

Medical history, symptoms and cardiac events:

Each patient's medical history was collected from the institutional database at inclusion, including symptoms, complications, treatment and family history. Sudden cardiac death risk was evaluated applying the HCM Risk SCD formula (27). Recent twelve-lead electrocardiograms were analysed and the following characteristics were collected: heart rate, QRS duration and characterisation of a ventricular conduction disorder (left bundle branch block, right bundle branch block or undifferentiated branch block).

Ultrasound acquisition:

Resting transthoracic echocardiography:

Resting TTE was performed according to American Society of Echocardiography guidelines (28) with ultrasound recordings obtained on a Vivid E95 (General Electric Medical System, Horten, Norway) by an experienced operator.

Recordings in standardized views were acquired in 2-dimensional (frame rates >50 Hz), pulsed, continuous, and colour Doppler modalities and stored for subsequent analysis.

The LV dimensions (end diastolic diameter, maximal wall thickness, posterior wall thickness), LV ejection fraction and left atria diameter and volume were measured according to recommendations (29). Localization of the hypertrophy was established in accordance with the Maron's classification (30). Particular attention was paid to the LV outflow tract area to identify and analyse SAM of the mitral valve. The outflow tract was scanned with continuous Doppler to measure maximal outflow velocity. Pulsed tissue Doppler imaging analysis was carried out in the apical four-chamber view at the lateral and septal sides of the mitral annulus and at the lateral free side of the right ventricle. Peak systolic global longitudinal strain was quantified in the three apical views using the 2-dimensional speckle tracking method on a 17 segments model.

Stress transthoracic echocardiography:

Exercise TTE was performed without stopping medications, in accordance with European Association of Echocardiography guidelines (31). Exercise consisted of bicycle exertion in a semi-supine position (50°) with a slight left lateral tilt to enable simultaneous echocardiography. Starting at 30 Watts, the workload was increased by 30 Watts every 2 minutes, up to the maximum tolerated effort. At each stage from rest to recovery, conventional recordings were acquired in 2-dimensional views, continuous and colour Doppler modalities and were stored for off-line analysis. In addition to the electrocardiogram, systolic and diastolic blood pressures were recorded from rest to recovery at each stage. Blood pressure was measured using a cuff sphygmomanometer at rest and at 1-min intervals during exercise. Inadequate blood pressure response to exercise was defined as a failure to increase systolic blood pressure by at least 20mmHg or a drop in systolic blood pressure at peak ≥ 15 mmHg.

Cardiac magnetic resonance imaging (CMR):

All subjects underwent CMR with a 1.5 Tesla scanner (Magnetom Avanto, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). CMR scans consisted of localizing images (axial, coronal and sagittal), cine scans, native T1 mapping, and for HCM patients only, late gadolinium enhancement (LGE) and post T1 mapping. All magnetic resonance imaging acquisitions were stored for off-line analyses.

After localization, cine images of the LV were acquired using a breath-hold and retrospectively gated sequence on 4-, 3- and 2-chambers and short axis views. Short axis cine images were segmented to compute LV volumes, mass and ejection fraction using the modified Simpson's rule (32).

LGE imaging was performed 10-12 minutes after the injection of 0.2mmol/kg gadoterate meglumine to image the whole LV. LGE patterns were analysed qualitatively.

T1 mapping images were acquired pre- and post-contrast with modified Look Locker inversion-recovery (MOLLI). For the acquisition of myocardial T1 values, regions of interest for signal intensity were drawn manually in the septum at the mid-ventricular level, avoiding zone of LGE, in the pre- and post-contrast T1 maps. The T1 value of blood was measured by positioning a circular region of interest in the LV cavity. The extracellular volume (ECV) of the myocardium was calculated as described before (33):

$$ECV = (1 - \text{haematocrit}) \frac{\frac{1}{\text{post contrast T1 myo}} - \frac{1}{\text{native T1 myo}}}{\frac{1}{\text{post contrast T1 blood}} - \frac{1}{\text{native T1 blood}}}$$

Velocity vector imaging and phase analysis:

Analyses of contraction sequence were performed using the Syngo Velocity Vector Imaging (VVI) software (Siemens Medical, Erlangen, Germany). This is a technique which

provides angle-independent movement, velocity, strain and strain rate analysis. Endocardial tracking is performed using an algorithm based on combination of speckle tracking, tissue-blood border detection, mitral annulus motion and cardiac periodicity analysis.

The endocardial border is visually identified by the user and manually outlined, the manual placement of this endocardial tracing is then automatically tracked throughout the cardiac cycle. The software allows editing of the initial trace if the resulting tracking is assessed as suboptimal.

Analyses were performed, 1) on TTE loops in an apical 4-chamber view and 2) on CMR loops in two short axis views, one at the base (up the mitral valve leaflets) and the second at the apex (downstream insertion of papillary muscles).

- 1) From TTE loops: coordinates were extracted for each point at each time frame, allowing analysis of diameter variation (this variation being assumed to be a consequence of circumferential strain). Comparison was performed between the apical points (after exclusion of the most apical points for which the signal-to-noise ratio is the worst) and the most basal points.
- 2) From CMR loops: variations of circumferential strain were extracted for the two levels (base and apex).

Raw data obtained from the VVI software were then exported into XLstat software (Addinsoft, Paris, France) for phase analysis. Phase analysis was directly performed using a fast Fourier transform of these movement data. Phase (φ) difference, in milliseconds, between apical and basal points were calculated ($\varphi_{\text{base}} - \varphi_{\text{apex}}$), this phase delay corresponds to ABD presented here. By convention a positive value will reflect a contraction of apex before base, and a negative value a contraction of base before apex.

Three-dimensional electrocardiographic mapping (ECM):

Ventricular epicardial activation maps were acquired using a non-invasive, high resolution ECM (CardioInsight Technologies Inc., Cleveland, Ohio) during intrinsic rhythm. As previously described in detail (24), body surface potentials were recorded from 250 electrodes mounted on strips applied around the entire surface of the torso. A thoracic non-contrast computed tomography gated scan was performed with the electrodes attached to the patient. Each electrode contains a marker that is visible on computed tomography images, providing the epicardium geometry and electrode position in the same image. The body surface potentials and computed tomography images were then combined to reconstruct epicardium potentials, activation and repolarization maps.

Qualitative analysis of activation maps was performed, the first epicardial breakthrough site was defined as the earliest location identified, last region to activate was also identified.

Several electrical indexes were derived from activation maps:

- 1) The ventricular total activation time, defined as the duration from the earliest to the latest site of ventricular activation.
- 2) The left ventricular total activation time, defined as the duration from the earliest to the latest site of left ventricular activation.
- 3) The ventricular electrical uncoupling, defined as the difference between the mean left and right ventricle activation times (a positive value reflects activation from the right ventricle whereas a negative value reflects activation from the left ventricle).
- 4) ABD between apical point and basal inferior point which is the last to activate in a normal electrical activation sequence.

Reproducibility:

Ten randomly assigned cases (controls and HCM patients) were reanalysed off-line by the same observer and by a second blinded observer, to assess intra-observer variability and inter-observer variability for ABD determined with TTE and CMR.

Group comparison and statistical analysis:

Data were expressed as mean \pm standard deviation and/or median with interquartile range (IQR) for continuous variables, and as proportions for categorical variables. Continuous variables were analysed for normality using the Shapiro-Wilks test. The Student t test and Mann-Whitney test assessed the statistical significance of continuous variables as appropriate according to the distribution of the variables. Categorical variables were compared as appropriate using the chi-square test or the Fisher exact test. Correlation between continuous variables was assessed using a rank approach by calculating Kendall's tau coefficient and Bland-Altman analysis. Inter- and intra-observer variabilities were evaluated using Pearson's correlation coefficient. Correlation coefficient values of 0.20 or less were indicative of poor agreement; 0.21–0.40 was considered fair; 0.41–0.60, moderate; 0.61–0.80, good; and 0.81 or more, excellent correlation.

In all statistical analyses, p values $<0,05$ were considered significant. All statistical calculations were performed with XLstat (Addinsoft, Paris, France).

Results:

Group characteristics:

Baseline clinical and imaging characteristics are summarized in **Tables 1 and 2**.

The mean age of HCM patients was 53 ± 16 years, 26 (65%) were men. There was no statistical difference in terms of age and sex category between patients and controls. As compared to control subjects, HCM patients had higher LV maximal wall thickness, LV mass and LA volume, but lower LV end diastolic diameter (all $p<0.05$).

Compared to O-HCM, NO-HCM patients presented a younger age at diagnosis, more frequently history of paroxysmal atrial fibrillation, less history of hypertension, and lower left atria volume (all $p<0.05$). They also tended to have higher LV maximal wall thickness ($p=0.09$).

Maximal rest LV outflow tract gradient was 48 ± 43 mmHg (median 38mmHg IQR 14 to 58mmHg) in O-HCM patients, versus 6 ± 5 mmHg in NO-HCM patients ($p<0.0001$). Among the 20 O-HCM patients, obstruction was present at rest in 11 patients (55%), after Valsalva manoeuvre in 16 patients (80%) and during exercise in 17 patients (85%).

Stress TTE results for HCM patients are presented in **Table 3**. As compared to O-HCM patients, NO-HCM patients present lower mitral regurgitation severity. They also present less abnormal blood pressure response to exercise (this difference was not statistically significant: $p=0.19$). There was no difference in terms of exercise capacity.

Left ventricular contraction sequence:

Left ventricular contraction sequence in controls:

Analysis of contraction sequences on TTE loops in control subjects showed a delay between contraction of apex and base with a mean ABD of 23.8 ± 16.2 ms (median 20.7ms IQR 14.0 to 35.8ms) (**Figure 1**).

On the basis of these results, we defined 4 contraction sequence profiles (**Figure 2**):

- physiological asynchrony: ABD between 10 and 40ms (observed in 70% of the controls)
- marked asynchrony: ABD >40ms (observed in 20% of the controls)
- hypersynchrony: ABD between -20 and 10ms (observed in 10% of the controls)
- invert asynchrony: ABD <-20ms (observed in none of the controls)

Left ventricular contraction sequence in HCM patients:

Mean ABD was 11.9 ± 34.9 ms (median 17.4ms IQR -5 to 34ms) in the whole HCM population, not significantly reduced compared with controls ($p=0.335$). There was no statistical difference between NO- and O-HCM patients ($p=0.192$). Repartition of ABD between groups are presented in **Figure 1**. This delay was not influenced by age ($\tau=0.09$, $p=0.38$) and treatment slowing down electrical conduction such as beta blocker, calcium channel blocker and disopyramide ($p=0.754$).

Seven (18%) HCM patients presented a marked asynchrony, 15 (38%) a physiological asynchrony, 8 (20%) an hypersynchrony and 10 (25%) an invert asynchrony. So, among the 40 HCM patients, 18 (45%) exhibited a loss of the delay between contraction of apex and base (hypersynchrony and invert asynchrony), whereas it was preserved in 22 patients (55%) (physiological asynchrony or marked asynchrony).

Repartition of contraction sequence profiles between groups are presented in **Figure 3**. Profiles of contraction with loss of the physiological ABD were significantly more represented in HCM patients as compared with controls ($p=0.017$). There was no difference between obstructive and non-obstructive patients in terms of repartition of contraction sequence profiles ($p=0.451$).

Correlation between ABD determined with TTE and MRI:

Exploitable CMR loops permitted analyses of contraction sequence profiles with determination of ABD for 38 subjects (13 control subjects and 25 HCM patients, 12 obstructive and 13 non-obstructive). There was a good correlation between ABD obtained by the 2 modalities ($\tau=0.693$, $p<0.0001$) (**Figure 4**).

Comparison of the different LV contraction sequence subpopulations:

The HCM population was divided in two subpopulations according to LV contraction sequences determined with TTE: patients with preserved ABD (physiological asynchrony or marked asynchrony) and patients with loss of ABD (hypersynchrony or invert asynchrony). Comparison of the subpopulations of HCM patients is presented in **Table 4**.

As compared to the HCM patients with preserved ABD patients with loss of ABD had a lower LV end diastolic volume index ($71.4\pm 9.7\text{ml/m}^2$ vs. $82.4\pm 14.8\text{ml/m}^2$, $p=0.01$) and a lower native T1 ($988\pm 32\text{ms}$ vs. $1028\pm 39\text{ms}$, $p=0.001$). They also tended to have a lower LV mass index ($80.7\pm 23.7\text{g/m}^2$ vs. $94.5\pm 25.3\text{g/m}^2$, $p=0.08$) and a higher E/A ratio (1.34 ± 0.76 vs. 1.03 ± 0.43 , $p=0.11$). The phenotypes of hypersynchrony and invert asynchrony were less frequently encountered in men (50% vs. 77%), however this difference was not statistically significant ($p=0.08$).

There was no difference between contraction sequence profiles in term of functional class, exercise capacity, peak gradient, LV ejection fraction, global longitudinal strain, septal wall thickness, mitral regurgitation or SAM.

Within the HCM population there was no significant correlation between ABD and maximal peak gradient ($\tau=-0.07$ $p=0.58$) and septal wall thickness ($\tau=0.10$ $p=0.41$).

Electrical activation sequence and correlation with contraction

sequence:

Electrocardiogram:

Mean QRS duration was 101 ± 19 ms in HCM patients, 2 (5%) presented a complete left bundle branch block, 2 (5%) a complete right bundle branch block, 1 (2.5%) a complete undifferentiated branch block. There was a fair correlation between ABD and QRS duration ($\tau=0.291$, $p=0.01$) (**Table 5**).

Electrocardiographic mapping:

Electrocardiographic mapping was available for 34 HCM patients (15 hypersynchrony or invert asynchrony and 19 physiological asynchrony or marked asynchrony).

Analysis of activation maps showed that, in HCM patients with preserved ABD, the first epicardial breakthrough occurs mainly in the right para-septal region (68% of cases), rarely in the postero-basal region (10% of cases). On the contrary, in patients exhibiting a loss of the physiological ABD, this repartition is inversed with a first potential occurring mainly in the postero-basal region (47% of cases), less frequently in the para septal region (33% of cases). This pattern is particularly encountered in patients exhibiting invert asynchrony: 7 of the 9 patients (78%) with this contraction sequence profile presented with an activation beginning in the postero-basal region.

Analysis of the location of last region to activate showed that, in HCM patients with preserved ABD, this zone was almost exclusively (95% of cases) in the basal region of LV (anterior or posterior), there was a higher variability in the subgroup of patients with loss of ABD.

Locations of first and last regions to activate are summarized in **Figure 5**.

There was a moderate correlation between ABD in LV contraction and LV activation ($\tau=0.508$, $p<0.0001$), but no correlation with other indexes derived from ECM (ventricular total activation time, left ventricular total activation time and ventricular electrical uncoupling) (**Table 5**).

Examples of different contraction sequences profiles are presented in **Figure 6** with comparative analyses of motion obtained from VVI and ECM.

Reproducibility:

The intra-observer and inter-observer correlation coefficient for ABD were 0.80 and 0.72 respectively with TTE, 0.85 and 0.77 respectively with CMR.

Discussion:

Our results confirm the existence, in a subgroup of HCM patients, of a loss of the physiological apex-to-base delay in LV contraction. Patients with this profile of contraction presented lower LV volumes and native T1 values. They also tended to be more frequently women and have lower LV mass. Otherwise this subgroup presented a particular pattern of electrocardiographic mapping.

Phase analysis:

We can here confirm that the evaluation of apex-to-base delay with velocity vector imaging on TTE and CMR loops is feasible and reproducible.

The analysis from TTE loops was performed with 2- rather than 3-dimensional TTE because of better image quality and frame rate, indeed the delay analysed need a high temporal resolution. Circumferential strain was preferred over longitudinal strain because global longitudinal strain was described to be potentially greatly reduced in HCM (34) with high spatial heterogeneity in alterations, moreover circumferential strain is the principal determinant of systolic ejection (35). The 4-chamber view was preferred to parasternal short axis view because it allows simultaneous visualization of apex and base segments and also permits to overcome the difficulties of alignment subject to the short axis views. However, 4-chamber view allows only a 2-dimensional approach, which is why we wanted to validate these analyses against CMR short axis views. We found good correlation between ABD obtained with TTE and CMR ($\tau=0.69$; $p<0.0001$), but with weaker correlation for extreme values.

Contraction sequence in controls:

A physiological apex-to-base delay in the contraction of the LV has been described previously (26). Using velocity vector imaging and phase analysis we can here confirm a delay in the circumferential contraction (on average 24ms) in control subjects.

Contraction sequence in HCM patients:

Loss of this physiological delay in HCM patients was first described recently (22). Our work confirms that a subgroup of HCM patients (45% of the population in our study) presents simultaneous contraction (hypersynchrony) or inverted contraction sequence (inverted asynchrony).

This loss of the ABD is associated with particular LV geometry: lower end-diastolic volume and mass (the latter being more influenced by the volume of the cavity than by wall thickness), and thus higher relative septal thickness (absolute values showing no difference).

Electrical activation sequence:

Unlike the contraction sequence there is, to our knowledge, no data describing the electrical activation sequence in HCM patients, which was assessed here using three-dimensional ECM, a technique that present interest of a non-invasive evaluation of activation sequence under complete physiological conditions.

The pattern of ECM in normal hearts was described in precedent works, the first epicardial breakthrough is in the right ventricular anterior para-septal region, activation then travels in an apex-to-base direction, the last zone to activate being the postero-basal region of LV (25).

In our work the majority of HCM patients exhibiting a physiological delay between apex and base contraction present an activation sequence close to this one. However, patients exhibiting a loss of this physiological delay (especially patients with invert asynchrony) present perturbation in the activation sequence on ECM. The first epicardial breakthrough appears most frequently in the LV postero-basal region with an inversion in the activation sequence. The interpretation of these modifications must remain prudent, further works are needed to determine if this pattern is really related to an electrical substrate or a consequence of a particular geometry of the hypertrophied hearts encountered in the HCM population.

Physiopathology:

Abnormalities at different levels of the hypertrophic heart can explain these modifications of electrical and contraction sequences:

- In the electromechanical coupling and calcium handling: with an increase in calcium sensitivity (36).
- At the sarcomere level: despite persistent controversy several studies have provided evidences that mutations causing HCM can enhance the functional properties of myofiber (increase in speed and strength or actin-myosin interaction) leading to a hypercontractile state (37).
- At the cell level: hypertrophic cardiomyocytes present altered distribution of desmosomes (responsible for the transmission of mechanical tension) and gap junctions (responsible for the transmission of electrical impulse) with random localization over the surface of myocytes rather than asymmetric distribution in intercalated discs (38).
- At the tissue level: architectural disorganization of the myocardium in which myocytes are aligned obliquely or perpendicularly and are replaced by fibrosis (4). Indeed, moderately increased values of native T1 (a non-invasive marker of fibrosis infiltration)

have been described in HCM (39). We found here in the population of hypersynchrony and invert asynchrony lower values of native T1, in favor of a lower fibrosis infiltration, however there were no differences in term of late gadolinium enhancement or extra-cellular volume.

- At the metabolic level: some works have highlighted a heterogeneity in regional glucose uptake of the hypertrophic heart (40)
- At the organ level: micro-vascular ischemia and local charge conditions (indeed, in our work, patients with loss of ABD had particular LV geometry with lower LV volume and higher relative wall thickness, which can modify the intra ventricular pressure equilibrium)

The number of parameters involved as well as the heterogeneity of the expression of HCM may explain that this profile is met only in a part of the HCM population.

Perspectives

The physiological sequence of contraction allowing a progressive emptying of ventricular cavities, its loss in HCM patients, with an early contraction of basal septum, could play a role in outflow tract obstruction. The interest of dual chamber pacing could then be addressed to a subgroup of obstructive HCM patients exhibiting these perturbations in activation and contraction sequences.

Apical right ventricular pacing used to treat obstruction can play a role at different level:

- Delaying electromechanical coupling (41)
- Leading to modification in the electrical activation sequence and enhancement of the apex-to-base dispersion in the contraction (42)

- Leading to reduction of LV hypercontractility with an early rightward shift of the end-systolic pressure-volume relation, increasing end-systolic volume (17), this being followed by a chronic remodelling with chamber dilation

However, in our study, similarly to the work of Duchateau et al, this phenotype seems to be independent of obstruction. Indeed, obstruction is a highly multifactorial and dynamic phenomenon involving septal hypertrophy, hyperkinesia, mitral valve and subvalvular apparatus abnormalities, with great implication of loading conditions. In our work, the slightly higher septal thickness in the NO-HCM group and the similar ejection fractions between NO- and O-HCM groups suggest a main role of the modifications of the mitral valve apparatus, element probably less influenced by the contraction sequence.

Limitations

Several limitations of our work can be noted: first the relatively low number of patients, furthermore analyses were performed by an operator who was not blinded to the subgroup of patients. Concerning the phase analysis, the Fourier transform allows analysis of the whole cardiac cycle and not just the systole. A time-to-peak movement approach, which is strictly limited to the systolic phase, could be proposed but the contraction sequence was described before as physiologically not monophasic (43). Analyses of ECM are also subject to caution, the “normal” pattern of activation sequence has not been described in these hypertrophied hearts. Finally, the VVI software is designed for TTE analysis and not optimized for CMR analysis.

Conclusions:

Some HCM patients have a pathological LV contraction sequence characterized by a loss of the physiological apex-to-base delay. This phenomenon is associated with lower LV volumes and native T1 values and specific pattern of electrical activation on electrocardiographic mapping.

Tables:

Table 1: Baseline clinical characteristics of the different groups

	Controls (n=20)	NO-HCM (n=20)	O-HCM (n=20)
Age, years	47±16	50±18	55±13
Male	11 (55)	13 (65)	13 (65)
Body surface area, m ²	1.8±0.2	1.8±0.2	2.0±0.2
Heart rate, beats/min	68±13	62±13	63±10
NYHA functional class	†		
I	20 (100)	10 (50)	4 (20)
II	0 (0)	7 (35)	10 (50)
III	0 (0)	3 (15)	6 (30)
Age at diagnosis, years	N/A	37±19‡	50±18
Family history of HCM	N/A	9 (45)	6 (30)
Diabetes mellitus	N/A	0 (0)	1 (5)
Hypertension	N/A	5 (25)‡	13 (65)
Paroxysmal atrial fibrillation	N/A	7 (35)‡	1 (5)
Sudden cardiac death risk score, %	N/A	2.3±1.2	2.4±1.6
Genetic	N/A		
Mutation identified	-	5 (25)	7 (35)
MYH7	-	2 (10)	4 (20)
MYBPC3	-	3 (15)	3 (15)
Medications	N/A		
Beta blocker	-	10 (50)	14 (70)

Calcium channel blocker	-	3 (15)	2 (10)
Disopyramide	-	0 (0)	1 (5)
Amiodarone	-	1 (5)	1 (5)
Sotalol	-	4 (20)	0 (0)
ACE inhibitor/ARB	-	4 (20)	5 (25)
Diuretics	-	3 (15)	3 (15)
Oral anticoagulant	-	8 (40)	2 (10)

Values are expressed as mean±SD or n (%).

ACE = angiotensin II converting enzyme; ARB = angiotensin II receptor blocker; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; NO-HCM = non-obstructive HCM; NYHA = New York Heart Association; O-HCM = obstructive HCM

† p<0.05 vs. all HCM ‡ p<0.05 vs. O HCM

Table 2: Baseline imaging characteristics of the different groups

	Controls (n=20)	NO-HCM (n=20)	O-HCM (n=20)
Echocardiography			
LV maximal wall thickness, mm	8.2±1.4 [†]	20.2±5.6	17.1±3.4
Indexed LV end diastolic diameter, mm/m ²	26.1±2.2 [†]	23.6±3.4	23.2±2.4
LV ejection fraction, %	66.5±5.8	67.6±8.1	70.5±7.2
Global longitudinal strain, %	-22.0±2.2 [§]	-19.1±4.3	-20.3±4.0
Resting LVOT gradient, mmHg	N/A	8±7 [‡]	70±50
	-	8 [0-15]	65 [38-84]
Maron class type	N/A		
I	-	1 (5)	5 (25)
II	-	16 (80)	13 (65)
III	-	3 (15)	2 (10)
Mitral regurgitation grade	‡	‡	
None or trivial	20 (100)	19 (95)	13 (65)
Mild	0 (0)	1 (5)	4 (20)
Moderate	0 (0)	0 (0)	3 (15)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SAM	N/A	3 (15) [‡]	15 (75)
Indexed LA volume, ml/m ²	23.3±4.0 [†]	36.4±8.3 [‡]	45.9±15.2
E/A ratio	1.3±0.4	1.3±0.7	1.0±0.4
Mean E/e' ratio	6.3±1.4 [‡]	9.4±4.0	10.3±3.8
Systolic pulmonary artery pressure, mmHg	24.1±4.6	29.2±10.7	30.6±7.6
S'TDI right ventricle, cm/s	14.2±1.8	13.2±2.2	14.4±3.3

Cardiac magnetic resonance imaging

Indexed LV end diastolic volume, ml/m ²	73.1±10.2	77.7±15.4	77.0±16.9
LV ejection fraction, %	63.2±5.7	67.5±8.9	70.9±8.0
Indexed LV mass, g/m ²	56.0±9.1 [†]	91.9±26.9	84.3±27.4
LGE	N/A	15 (75)	11 (55)
Native T1, ms	980±27 [†]	1016±49	1005±32
Extracellular volume	N/A	0.27±0.04	0.24±0.03

Values are expressed as mean±SD, median [interquartile range] or n (%)

LA = left atrium; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricle; LVOT = LV outflow tract; SAM = systolic anterior movement (of the mitral valve); TDI = tissue Doppler imaging

[†] p<0.05 vs. all HCM. [‡] p<0.05 vs. O HCM. [§] p<0.05 vs. NO-HCM

Table 3: Stress transthoracic echocardiography characteristics for HCM patients

	NO-HCM (n=20)	O-HCM (n=20)
Maximal charge, Watt	124±37	118±34
Total exercise time, min	8.3±2.3	7.8±2.0
Percentage of calculated maximal heart rate, %	76±11	77±13
Peak systolic BP, mmHg	166±23	168±38
Abnormal BP response to exercise	3 (15)	7 (35)
Exercise LVOT gradient, mmHg	13±9	62±46 [†]
	15 [9-21]	44 [38-80]
Mitral regurgitation grade at exercise		†
None or trivial	19 (95)	11 (55)
Mild	1 (5)	4 (20)
Moderate	0 (0)	4 (20)
Severe	0 (0)	1 (5)
SAM at exercise	3 (15)	15 (75) [†]

Values are expressed as mean±SD, median [interquartile range] or n (%).

BP = blood pressure; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LV = left ventricle; LVOT = LV outflow tract; O-HCM = obstructive HCM; NO-HCM = non-obstructive HCM; SAM = systolic anterior movement (of the mitral valve)

[†] p<0.05 between the two HCM subpopulations

Table 4: Comparison of HCM subpopulations

	Hypersynchrony or invert asynchrony (n=18)	Physiological asynchrony or marked asynchrony (n=22)	p value
Clinic			
Age, years	51±18	54±15	0.88
Male	9 (50)	17 (77)	0.08
SCD risk score, %	2.3±1.2	2.4±1.5	0.97
NYHA functional class			0.45
I	7 (38)	7 (32)	
II	8 (44)	9 (41)	
III	3 (18)	6 (27)	
Maximal charge, Watt	123±38	119±34	0.32
Total exercise time, min	8.5±2.0	7.7±2.0	0.22
Peak systolic BP, mmHg	170±35	165±27	0.56
Abnormal BP response to exercise	3 (18)	8 (36)	0.18
Echocardiography			
O-HCM/NO-HCM	7/11	13/9	0.33
Maximal LVOT gradient, mmHg	82.3±18.8	95.8±46.5	0.32
	24 [15-79]	42 [21-89]	
Indexed LV end diastolic diameter, mm/m ²	22.8±2.8	23.8±3.0	0.29
LV maximal wall thickness, mm	19.1±5.2	18.3±4.7	0.58
Biplane LV Ejection fraction, %	68.7±8.7	69.3±6.9	0.82

Global longitudinal strain, %	-19.5±4.3	-19.8±4.1	0.80
Mitral regurgitation grade			0.29
None or trivial	16 (88)	16 (73)	
Mild	1 (6)	4 (18)	
Moderate	1 (6)	2 (9)	
Severe	0 (0)	0 (0)	
SAM	6 (33)	11 (50)	0.45
Indexed LA volume, ml/m ²	38.8±10.4	43.0±14.9	0.53
E/A ratio	1.34±0.76	1.03±0.43	0.11
ABD, ms	-18.1±25.4	36.5±18.5	<0.0001
Cardiac magnetic resonance imaging			
Indexed LV end diastolic volume, ml/m ²	71.4±9.7	82.4±14.8	0.01
Indexed LV mass, g/m ²	80.7±23.7	94.5±25.3	0.08
LGE	13 (72)	13 (59)	0.37
Native T1, ms	988±32	1028±39	0.001
Extracellular volume	0.25±0.03	0.26±0.03	0.88

Values are expressed as mean±SD, median [interquartile range] or n (%).

ABD = apex to base delay; BP = blood pressure; LA = left atrium; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricular; LVOT = LV outflow tract; SCD = sudden cardiac death

Table 5: Correlation between apex-to-base delay in left ventricular contraction and electrical activation parameters obtained from electrocardiogram and electrocardiographic mapping in hypertrophic cardiomyopathy population

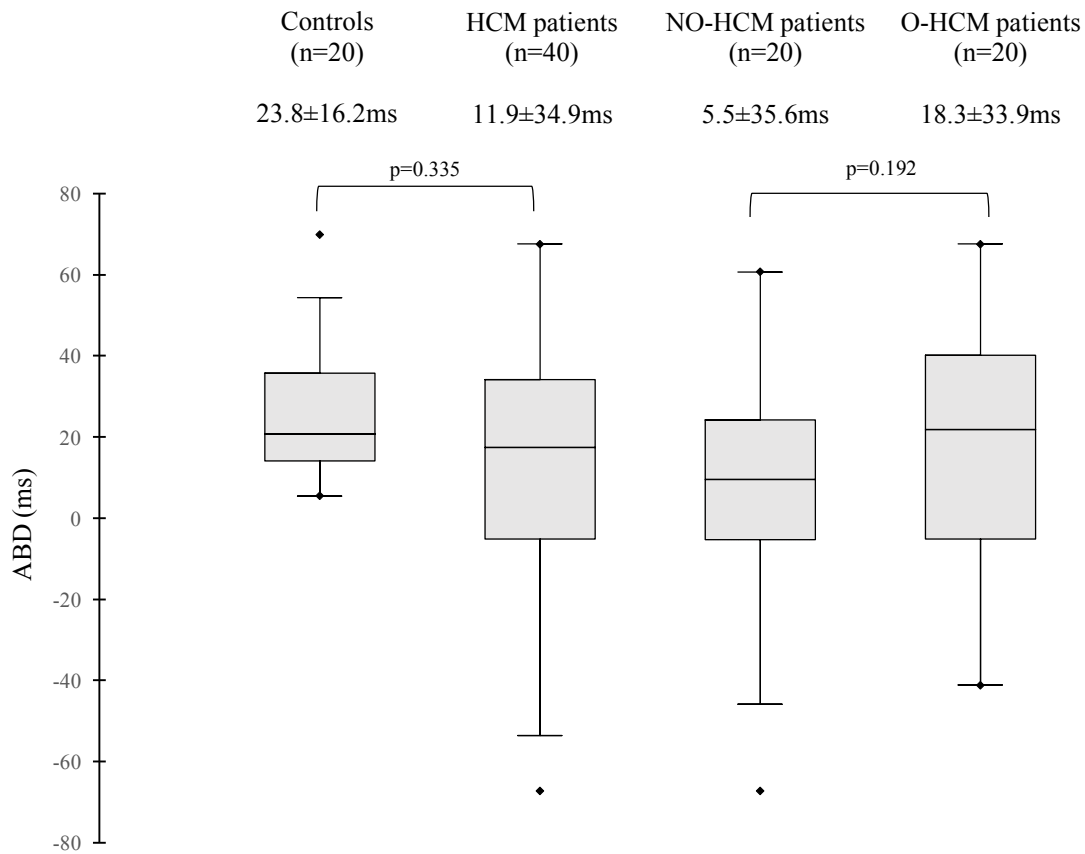
		Tau	Confidence interval	p value
Electrocardiogram	QRS duration, ms	0.291	[0.083; 0.474]	0.01
Electrocardiographic mapping	VTAT, ms	0.217	[-0.012; 0.425]	0.07
	LVTAT, ms	0.145	[-0.086; 0.362]	0.23
	VEU, ms	-0.144	[-0.349; 0.074]	0.21
	ABD, ms	0.508	[0.312; 0.662]	<0.0001

ABD= apex to base delay, LVTAT= left ventricular total activation time, VEU= ventricular electrical uncoupling,

VTAT= ventricular total activation time

Figures:

Figure 1: Repartition of apex-to-base delay in left ventricular contraction according to groups



ABD = apex-to-base delay; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; NO-HCM = non-obstructive HCM; O-HCM = obstructive HCM

ABD is determined with transthoracic echocardiography and corresponds to phase (φ) difference between apical and basal points (φ base – φ apex), a positive value reflects a contraction of apex before base, and a negative value a contraction of base before apex.

Figure 2: Definitions of the contraction sequence profiles according to apex-to-base delay

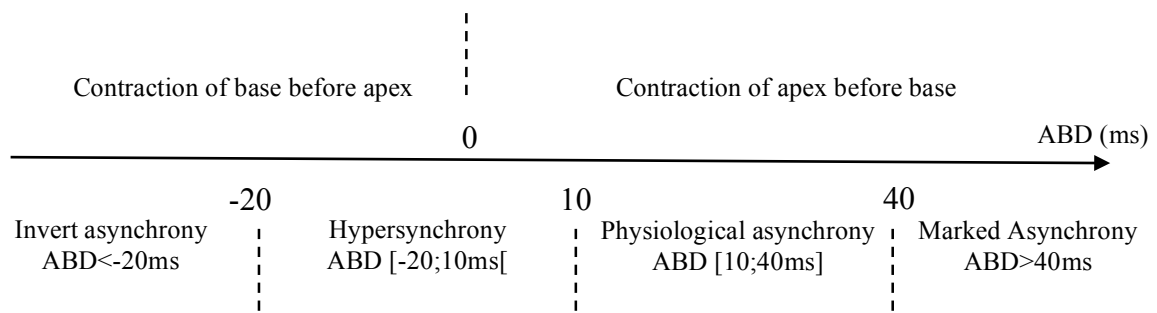
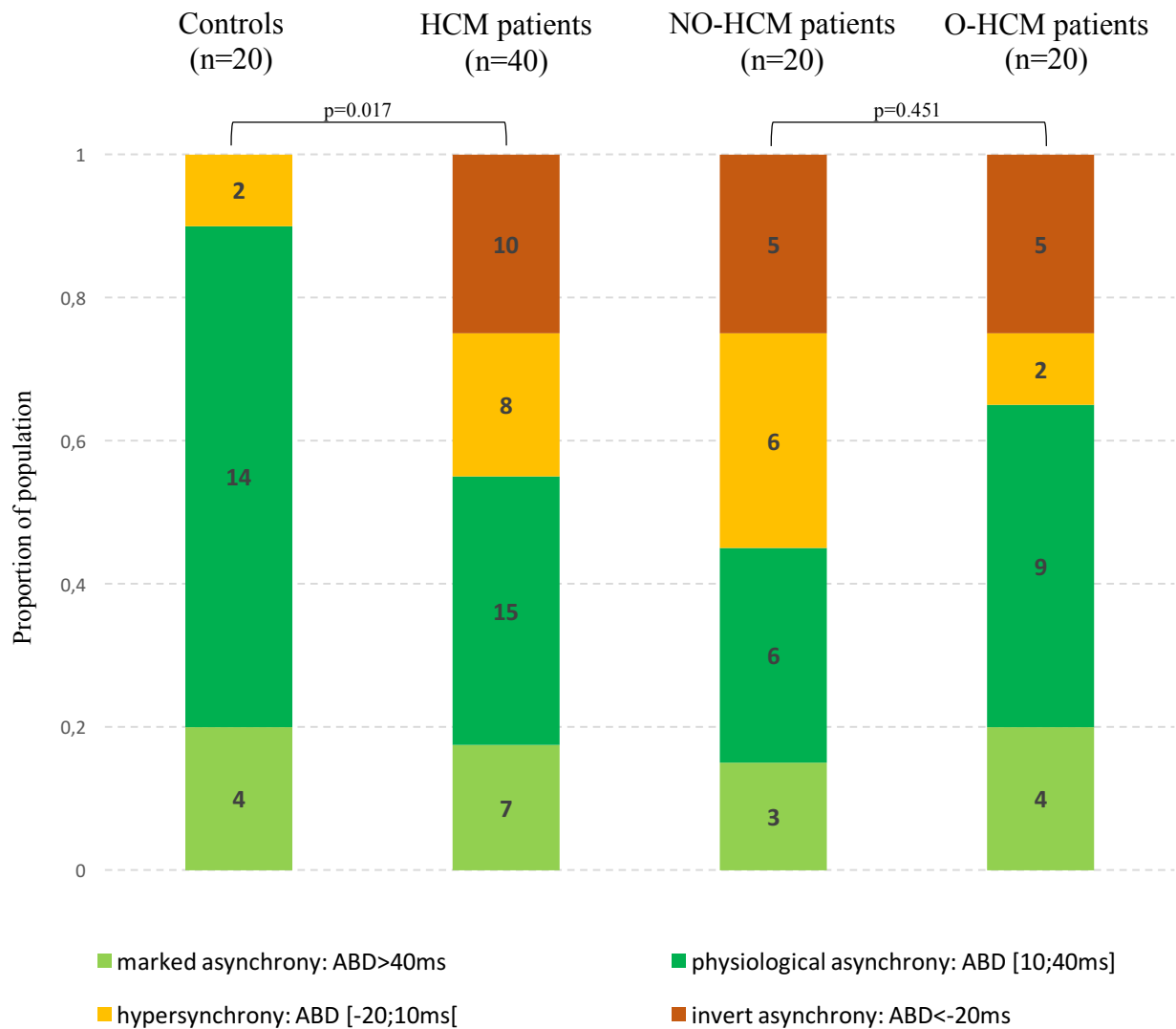


Figure 3: Repartition of the contraction sequence profiles in the different groups



HCM= hypertrophic cardiomyopathy; NO-HCM= non-obstructive HCM; O-HCM= obstructive HCM

Apex-to-base delay (ABD) is determined with transthoracic echocardiography and corresponds to phase (φ) difference between apical and basal points (φ base – φ apex), a positive value reflects a contraction of apex before base, and a negative value a contraction of base before apex.

Figure 4: Kendall's correlation (A) and Bland-Altman analysis (B) of apex-to-base delay in left ventricular contraction determined with transthoracic echocardiography (ABD TTE) versus those determined with cardiac magnetic resonance imaging (ABD CMR)

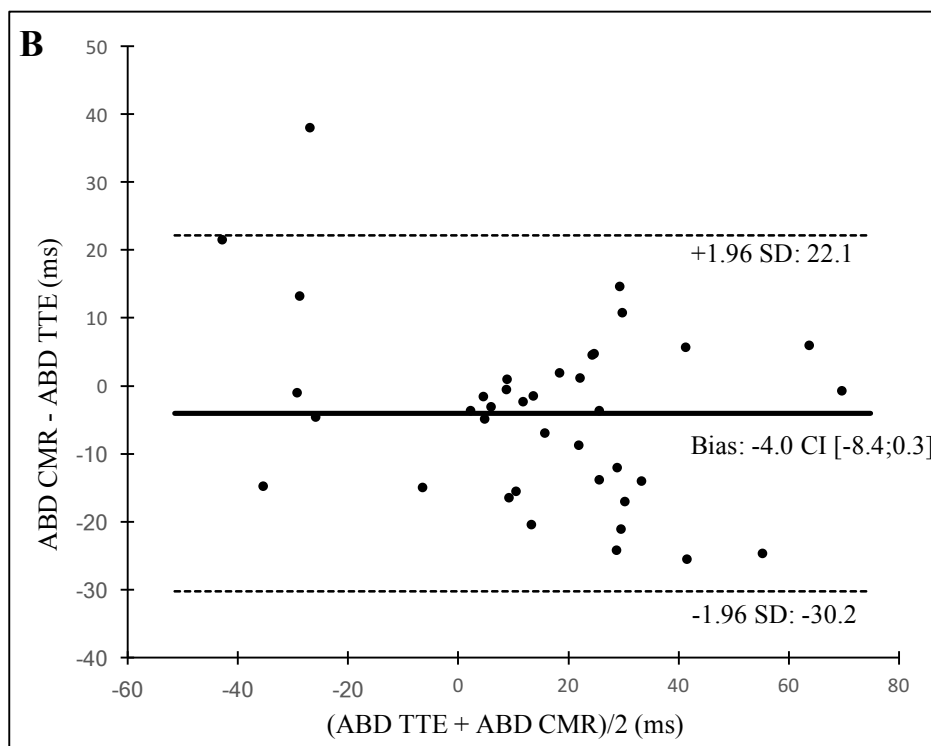
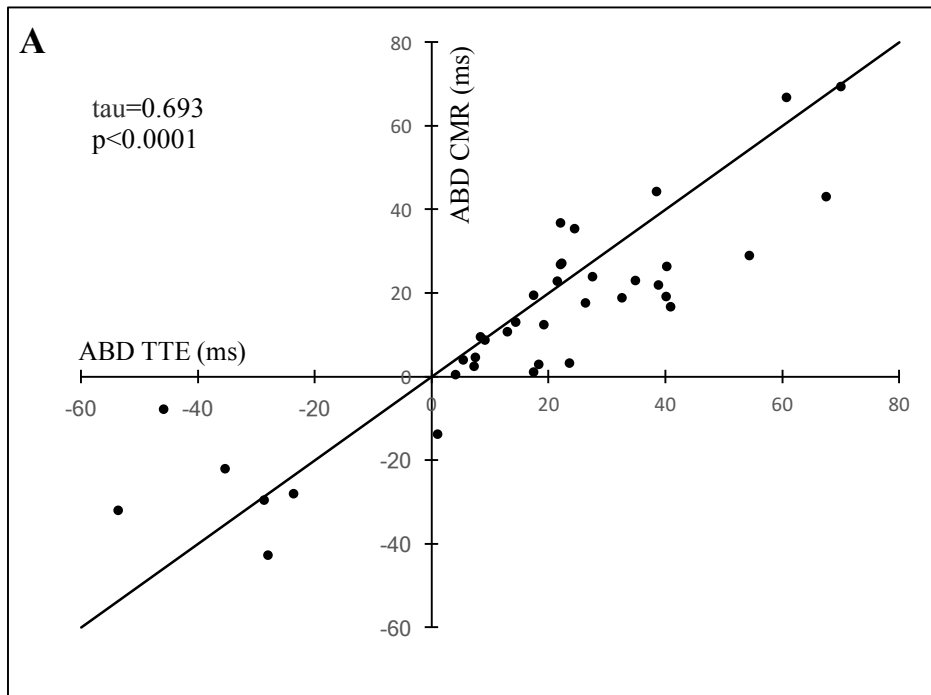


Figure 5: Summary of first (A) and last (B) regions to activate on electrocardiographic mapping obtained from hypertrophic cardiomyopathy population

Hypersynchrony or invert asynchrony
(n=15)

Physiological asynchrony or marked asynchrony
(n=19)

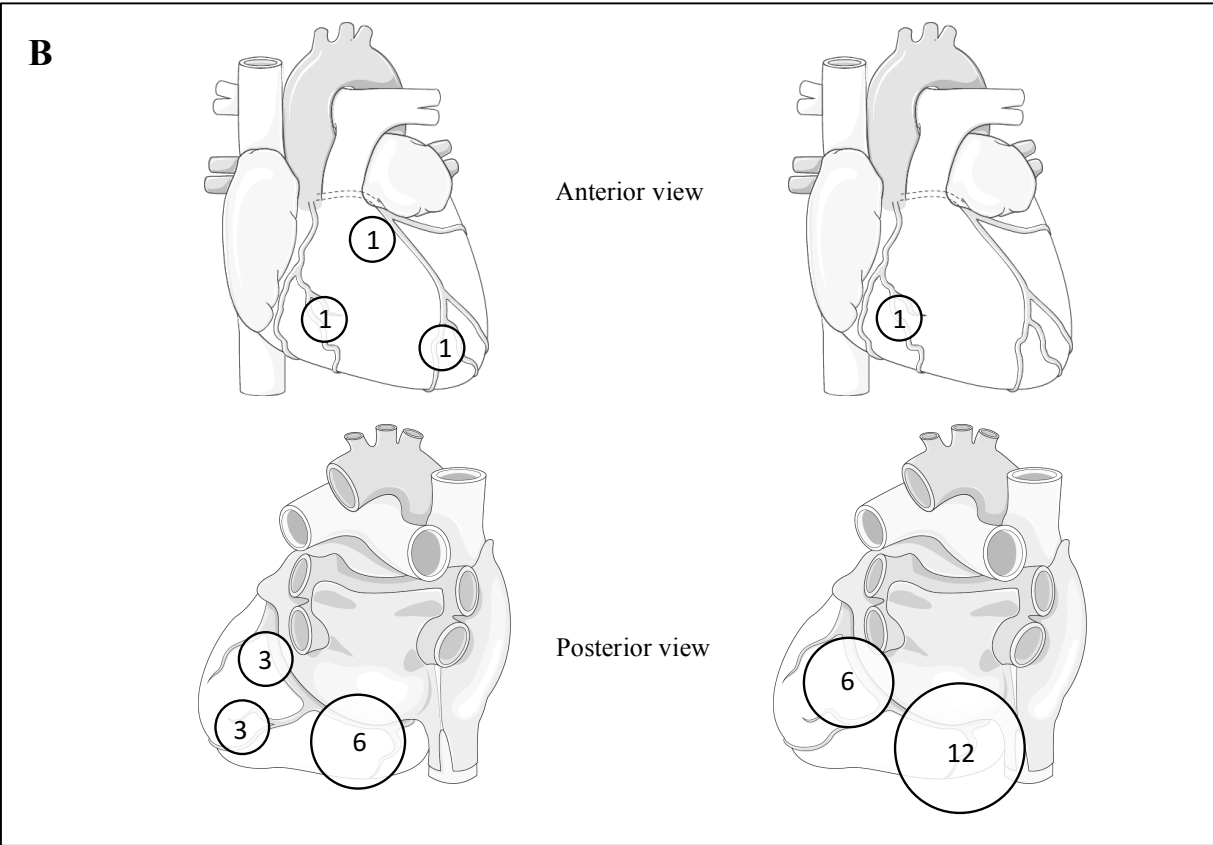
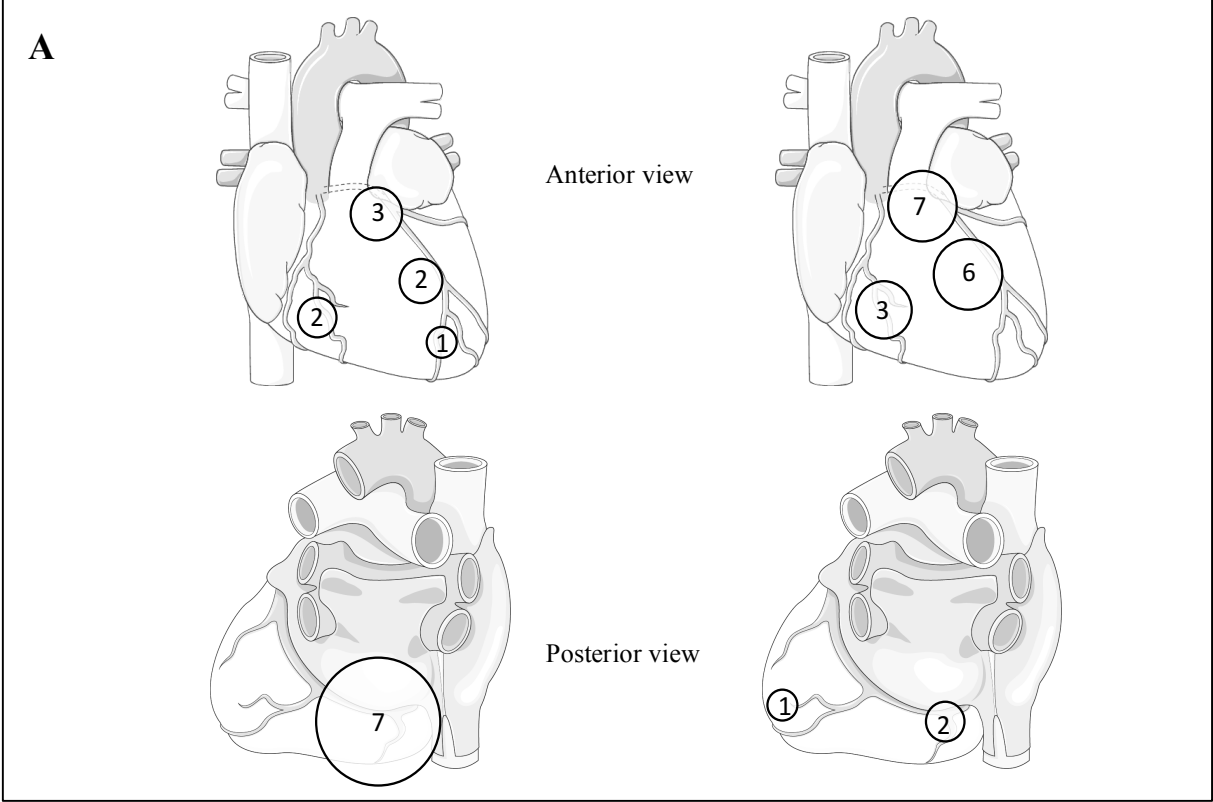
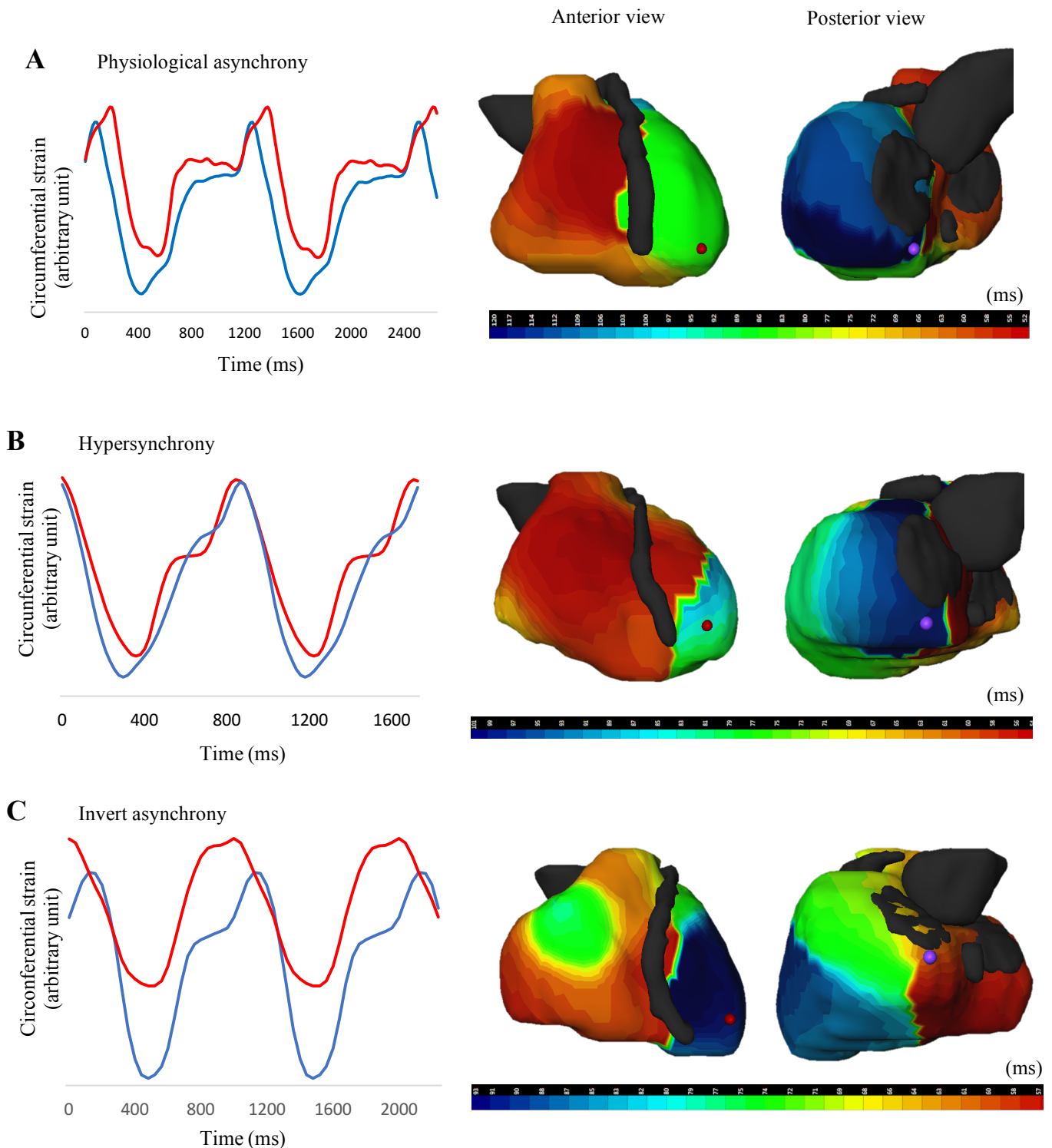


Figure 6: Comparative analysis of different left ventricular contraction and activation profiles in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). (A) Non-obstructive HCM patient exhibiting physiological asynchrony (apex-to-base delay [ABD] = 57ms) (B) Non-obstructive HCM patient exhibiting hypersynchrony (ABD = 9ms) (C) Obstructive HCM patient exhibiting invert asynchrony (ABD = -41ms). Apical motion is represented by the *blue line*; basal motion is represented by the *red line*.



Références :

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the Cardiomyopathies: a Position Statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2007;29(2):270-6.
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults: Echocardiographic Analysis of 4111 Subjects in the CARDIA Study. *Circulation* 1995;92(4):785-9.
3. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. *JAMA* 2002;287(10):1308-20.
4. Hughes SE. The Pathology of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Histopathology* 2013;44(5):412-27.
5. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348(4):295-303.
6. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(24):e783-831.
7. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
8. Gilgenkrantz JM, Cherrier F, Petitier H, Dodinot B, Houplon M, Legoux J. Obstructive Cardiomyopathy of the Left Ventricle with Complete Auriculo-ventricular Block. Therapeutic Considerations. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1968;61(3):439-53.
9. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of Dual-chamber Permanent Pacing in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy with Symptoms Refractory to Verapamil and Beta-adrenergic Blocker Therapy. *Circulation* 1992;85(6):2149-61.
10. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term Results of Dual-chamber (DDD) Pacing in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Evidence for Progressive Symptomatic and Hemodynamic Improvement and Reduction of Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 1994;90(6):2731-42.
11. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. A Randomized Crossover Study. PIC Study Group. *Eur Heart J*. 1997;18(8):1249-56.

12. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual-chamber Pacing for Hypertrophic Cardiomyopathy: a Randomized, Double-blind, Crossover Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):435-41.
13. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of Permanent Dual-chamber Pacing as a Treatment for Drug-refractory Symptomatic Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. A Randomized, Double-blind, Crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99(22):2927-33.
14. Qintar M, Morad A, Alhawasli H et al. Pacing for Drug-refractory or Drug-intolerant Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD008523.
15. Galve E, Sambola A, Saldaña G et al. Late Benefits of Dual-chamber Pacing in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: a 10-year Follow-up Study. *Heart Br Card Soc.* 2010;96(5):352-6.
16. Lucon A, Palud L, Pavin D et al. Very Late Effects of Dual Chamber Pacing Therapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(6-7):373-81.
17. Pak PH, Maughan WL, Baughman KL, Kieval RS. Mechanism of Acute Mechanical Benefit From VDD Pacing in Hypertrophied Heart. *Circulation* 1998;98:242-248.
18. Okada K, Kaga S, Mikami T et al. Characteristic Systolic Waveform of Left Ventricular Longitudinal Strain Rate in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2017;32(5):591-9.
19. D'Andrea A, Caso P, Severino S et al. Prognostic Value of Intra-left Ventricular Electromechanical Asynchrony in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1311-8.
20. Dumont CA, Monserrat L, Soler R et al. Left Ventricular Asynchrony in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Its Determinants and its Relation to Left Ventricular Function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(11):1247-52.
21. D'Andrea A, Caso P, Severino S et al. Association between Intraventricular Myocardial Systolic Dyssynchrony and Ventricular Arrhythmias in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2005;22(7):571-8.
22. Duchateau J, Cornolle C, Peyrou J et al. Abnormal Left Ventricular Contraction Sequence in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients: First Description of Hypersynchrony and Invert Synchrony. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(6):1632-9.
23. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ et al. A Novel Feature-Tracking Echocardiographic Method for the Quantitation of Regional Myocardial Function. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(6):651-9.
24. Rudy Y. Noninvasive Electrocardiographic Imaging of Arrhythmogenic Substrates in Humans. *Circ Res.* 2013;112(5):863-74.

25. Ramanathan C, Jia P, Ghanem R, Ryu K, Rudy Y. Activation and Repolarization of the Normal Human Heart under Complete Physiological Conditions. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(16):6309-14.
26. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J et al. Apex-to-Base Dispersion in Regional Timing of Left Ventricular Shortening and Lengthening. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):163-72.
27. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al. A Novel Clinical Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35(30):2010-20.
28. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R et al. American Society of Echocardiography Recommendations for use of Echocardiography in Clinical Trials: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Echocardiography in Clinical Trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1086-119.
29. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
30. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and Significance of Distribution of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Wide Angle, Two-dimensional Echocardiographic Study of 125 Patients. *Am J Cardiol.* 1981;48(3):418-28.
31. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement of the European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(4):415-37.
32. Dulce MC, Mostbeck GH, Friese KK, Caputo GR, Higgins CB. Quantification of the Left Ventricular Volumes and Function with cine MR imaging: Comparison of Geometric Models with Three-dimensional Data. *Radiology* 1993;188(2):371-6.
33. Mongeon F-P, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Blankstein R, Falk RH, Kwong RY. Quantification of Extracellular Matrix Expansion by CMR in Infiltrative Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(9):897-907.
34. Serri K, Reant P, Lafitte M et al. Global and Regional Myocardial Function Quantification by Two-Dimensional Strain: Application in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1175-81.
35. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):942-54.
36. Michele DE, Metzger JM. Physiological Consequences of Tropomyosin Mutations Associated with Cardiac and Skeletal Myopathies. *J Mol Med.* 2000;78(10):543-53.

37. Yamashita H, Tyska MJ, Warshaw DM, Lowey S, Trybus KM. Functional Consequences of Mutations in the Smooth Muscle Myosin Heavy Chain at Sites Implicated in Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Biol Chem.* 2000;275(36):28045-52.
38. Sepp R, Severs NJ, Gourdie RG. Altered Patterns of Cardiac Intercellular Junction Distribution in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart* 1996;76(5):412-7.
39. Nam BD, Kim SM, Jung HN, Kim Y, Choe YH. Comparison of Quantitative Imaging Parameters using Cardiovascular Magnetic Resonance Between Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy: Inversion Time Scout versus T1 Mapping. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018 may 30 [E-pub ahead of print], <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1385-2>
40. Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, Panza JA, Maurea S, Bonow RO. Regional Systolic Function, Myocardial Blood Flow and Glucose Uptake at Rest in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993;72(2):199-204.
41. Prinzen FW, Delhaas T, Arts T, Reneman RS. Regional Electromechanical Coupling During Ventricular Pacing. In: *Cardiac Arrhythmias, Pacing & Electrophysiology.* Springer, Dordrecht; 1998:353-9.
42. Eschalier R, Ploux S, Lumens J et al. Detailed Analysis of Ventricular Activation Sequences during Right Ventricular Apical Pacing and Left Bundle Branch Block and the Potential Implications for Cardiac Resynchronization Therapy. *Heart Rhythm.* 2015;12(1):137-43.
43. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Belohlavek M. Biphasic Tissue Doppler Waveforms during Isovolumic Phases are Associated with Asynchronous Deformation of Subendocardial and Subepicardial Layers. *J Appl Physiol.* 2005;99(3):1104-11.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé :

Contexte : les séquences d'activation mécanique et électrique du ventricule gauche (VG) dans la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) sont peu connues. Une meilleure connaissance des relations entre activations électrique et mécanique pourrait permettre une identification des critères prédictifs de réponse à la stimulation ventriculaire droite chez les patients obstructifs.

Objectifs : décrire les séquences d'activation électrique et mécanique du VG dans la CMH, en comparaison à un groupe contrôle.

Méthode : nous avons prospectivement évalué, chez 40 patients CMH (20 obstructifs et 20 non obstructifs) et 20 sujets contrôles, 1) l'activation mécanique par échocardiographie au repos et à l'effort et imagerie par résonance magnétique, 2) l'activation électrique par cartographie électrocardiographique (CEC) tridimensionnelle.

Résultats : en échocardiographie, les contrôles présentaient un délai apex-base (DAB) dans la contraction (23.8 ± 16.2 ms). Sur les 40 patients CMH, 18 (45%) présentaient une perte de ce DAB ($DAB < 10$ ms) définissant l'hypersynchronisme. Ces patients présentaient de plus faibles volumes télédiastoliques VG (71.4 ± 9.7 ml/m² vs. 82.4 ± 14.8 ml/m², $p=0.01$), de plus basses valeurs de T1 natif (988 ± 32 ms vs. 1028 ± 39 ms, $p=0.001$) et tendaient à avoir de plus faibles masses VG (80.7 ± 23.7 g/m² vs. 94.5 ± 25.3 g/m², $p=0.08$) comparés aux patients CMH avec séquence de contraction VG physiologique. Il n'y avait pas de relation entre DAB et gradient d'obstruction intra ventriculaire gauche. Alors que les patients CMH avec une séquence de contraction physiologique présentaient des CEC proches de celles retrouvées chez les contrôles, les patients avec perte du DAB présentaient des CEC avec un premier potentiel apparaissant plus fréquemment au niveau de la région postéro-basale.

Conclusion : la séquence de contraction VG peut être modifiée dans la CMH, avec une perte du DAB physiologique (hypersynchronisme). Ce phénomène était associé avec de plus faibles dimensions VG et un profil particulier de CEC mais semblait indépendant de l'obstruction.

Mots clés :

Cardiomyopathie hypertrophique

Echocardiographie

Cartographie électrocardiographique non invasive

Activation cardiaque

Contraction myocardique