

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2015 N° 113

**THESE**

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de cardiologie et médecine vasculaire)

par

*Emmanuelle LESCAROUX*  
Née le 30 décembre 1985

---

Présentée et soutenue publiquement le *19 Octobre 2015*

---

**RESYNCHRONISATION CARDIAQUE ET  
REMODELAGE INVERSE DU VENTRICULE GAUCHE :  
DONNEES CLINIQUES DE L'ETUDE Pro Bio HF**

Président : Pr Jean Noël TROCHU

Directeur de thèse : Dr Gilles LANDE



## TABLE DES MATIERES

A.	INTRODUCTION .....	6
B.	MATERIEL ET METHODE .....	11
1.	Population .....	11
2.	Déroulement de l'étude et données collectées .....	14
3.	Analyses statistiques .....	17
4.	Considérations éthiques et légales .....	17
C.	RESULTATS.....	19
1.	Population .....	19
2.	Suivi clinique .....	21
3.	Facteurs prédictifs cliniques du remodelage inverse .....	34
D.	DISCUSSION .....	38
1.	Répondeurs et non répondeurs : données de la littérature.....	38
2.	Facteur pronostique clinique du remodelage .....	40
3.	IRM cardiaque et pronostic .....	40
4.	Troubles du rythme ventriculaire et fibrose myocardique.....	44
5.	Remodelage du tissu myocardique.....	47
6.	Conclusion et perspectives .....	49
E.	ANNEXES.....	51
F.	BIBLIOGRAPHIE.....	54

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN .....	Acide Désoxyribo Nucléase
ARA II .....	Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
CMD .....	CardioMyopathie Dilatée
DAI .....	Defibrillateur Automatique Implantable
DTD VG.....	Diamètre Télé Diastolique du Ventricule Gauche
ECG.....	Electrocardiogramme
FA .....	Fibrillation Auriculaire
FEVG .....	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
IC .....	Insuffisance Cardiaque
IEC.....	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
MEC .....	Matrice Extra Cellulaire
NYHA .....	New York Heart Association
RT .....	Rehaussement Tardif

TV.....Tachycardie Ventriculaire

VTD VG .....Volume Télé Diastolique du Ventricule Gauche

VTS VG .....Volume Télé Systolique du Ventrivule Gauche

## A. INTRODUCTION

L'implantation d'un défibrillateur automatique multisite pour resynchroniser les ventricules est une option thérapeutique dont l'efficacité sur la survie et les symptômes des patients insuffisants cardiaques est prouvée, recommandée par la société européenne<sup>1</sup> et américaine<sup>2</sup> de cardiologie. Ce dispositif est indiqué chez les patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée avec bloc de branche gauche. Les indications sont détaillées dans l'annexe (tableau 1).

La resynchronisation de la contraction des ventricules améliore immédiatement la fonction systolique et augmente le volume d'éjection par battement et la pression artérielle systolique dans l'aorte<sup>3</sup>. L'effet positif de la resynchronisation est donc ressenti à court terme par le patient. Plus tardivement, il est constaté, seulement chez certains patients, une amélioration significative de la fonction systolique et une diminution du volume du ventricule gauche : le remodelage inverse. Il n'y a pas de corrélation entre la réponse hémodynamique à court terme suite à l'implantation du défibrillateur multisite et le remodelage inverse du ventricule gauche à moyen et long terme.

L'insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG est significativement associée à un taux de mort subite élevé : multiplié de 6 à 9 fois par rapport à la population générale<sup>4</sup>. Avant l'implantation des défibrillateurs implantables, la mort subite représentait un tiers du mode de décès des patients insuffisants cardiaques à FEVG très altérée<sup>5</sup>. Les troubles du rythme ventriculaire<sup>4</sup> graves sont présumés en grande partie responsables des morts subites. La mise en place de défibrillateur implantable simple chambre diminue de 6 à 20 %

le taux de mortalité globale<sup>6,7</sup>. Les patients présentant une indication à la thérapie de resynchronisation sont potentiellement aussi éligibles à l'implantation d'un défibrillateur.

La mise en place d'un défibrillateur automatique implantable triple chambre est un traitement onéreux, principalement dû au coût initial de l'implantation du dispositif. En France, le nombre d'implantation de prothèses a presque doublé en 6 ans : 3300 en 2008 à 6100 en 2014. Le prix moyen de la mise en place d'une DAI simple chambre est estimée à 19 000 euros<sup>8</sup> (séjours hospitalier, boîtier et sonde), alors qu'un défibrillateur triple chambre coûte 27 000 euros environ. La différence du coût est due au prix du boîtier de défibrillateur, et à la durée du séjour, plus longue chez les patients insuffisants cardiaques présentant plus de comorbidités. Un boîtier de DAI simple chambre est remboursé à hauteur de 12 000 euros, un DAI double chambre à 14 000 et un DAI triple chambre à 16 500. La sonde pour défibrillation ventriculaire droite est tarifée à 1500 euros (journal officiel du 24 août 2004).

L'implantation de prothèses cardiaques électroniques est associée à un taux de complications non négligeable. Ce taux varie de 9 à 14% en fonction des études<sup>9-11</sup>. Différents éléments indiquent que les insuffisants cardiaques à FE altérée représentent une population plus à risque d'évènements indésirables. Tout d'abord, la cardiomyopathie dilatée est associée de manière significative à un taux plus important de complications<sup>10</sup> en comparaison à l'implantation d'un DAI chez un patient atteint d'une cardiopathie sans altération de la FEVG. La procédure d'implantation de défibrillateur double et triple chambre est liée à un risque plus élevé de complications en comparaison à la mise en place d'un pace maker<sup>11</sup> double et triple chambre. Enfin, beaucoup d'évènements indésirables concernent les sondes, qui sont d'autant plus fréquents qu'il y a de sondes. Les complications liés à la sonde gauche (indispensable à la resynchronisation) représentent

environ 40% des complications précoces<sup>9</sup>, et surviennent chez 10% des patients resynchronisés<sup>12</sup>.

Compte tenu des enjeux économiques et de l'impact des techniques sur les complications post opératoires, il est primordial de pouvoir différencier, avant la mise en place du dispositif, les patients qui vont évoluer vers le remodelage inverse et ceux qui sont à risque de trouble du rythme ventriculaire grave. Dans ce contexte, l'étude ProBio-HF a été conçue pour identifier des marqueurs biologiques prédictifs de la réponse à moyen et long terme à la thérapie de resynchronisation, ainsi que de la survenue de troubles du rythme ventriculaire.

Pour cela, environ 200 patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée avec bloc de branche gauche sont implantés d'un DAI multi site et sont inclus dans l'étude. Les patients sont suivis pendant 2 ans, ce qui permet d'identifier ceux avec une évolution défavorable. L'évolution péjorative de la maladie est définie par les critères suivants : survenue de décès d'origine cardiaque, nécessité d'un greffe cardiaque ou d'une mort subite récupérée (critère principale).

Le remodelage cardiaque à l'origine de la maladie est associé à des altérations de l'expression des gènes<sup>13</sup>. Le transcriptome et le protéome des patients insuffisants cardiaque constituent ainsi le sujet de recherche principal de l'étude Pro Bio HF. L'objectif est de trouver un groupe de gènes ou de protéines spécifiquement exprimé (sur ou sous exprimé) chez les patients en fonction du profil évolutif hémodynamique et rythmique. L'analyse du transcriptome et du protéome nécessite en théorie une biopsie myocardique. Cependant, la technique étant contraignante, potentiellement dangereuse et rare dans la pratique clinique, une autre option a été privilégiée. En effet, Liew et col<sup>14</sup> montre que 80 % du

transcriptome de chaque tissu est retrouvé dans le sang : c'est la théorie du « tissu sentinelle ». De plus, le cœur est drainé par un réseau veineux qui lui est propre et qui se termine par un vaisseau unique : le sinus coronaire. De ces deux faits, il est déduit que le transcriptome issu des cellules sanguines provenant du sinus coronaire reflète et se rapproche le plus de celui des cellules myocardiques. Le sinus coronaire est une veine essentielle dans la mise en place du DAI multisite, puisqu'il s'agit de la voie de passage de la sonde du ventricule gauche, indispensable à la resynchronisation. Cette veine est donc un site de prédilection pour le prélèvement du sang dans le but d'étudier l'expression des gènes.

Des échantillons de sang sont prélevés dans le sinus coronaire le jour de la mise en place du défibrillateur multi site. Un autre prélèvement est réalisé sur une veine périphérique dans les 24 heures précédant l'intervention, dans l'optique d'une seconde analyse, à la recherche d'une corrélation avec l'expression des gènes dans les cellules du sang provenant du sinus coronaire. L'analyse du transcriptome et du protéome extrait du sang des patients est réalisée respectivement par la technique des puces à ADN et des puces à protéines. Ces données seront comparées à celles d'un groupe témoin d'environ cinquante personnes.

Dans le travail ci présent, les données cliniques des patients insuffisants cardiaques inclus dans l'étude Pro Bio HF seront utilisées pour analyse.

L'objectif est de déterminer le pourcentage de patients répondant favorablement et défavorablement à la thérapie de resynchronisation en se basant sur l'évolution de la FEVG, défini comme critère de remodelage, la survenue d'un décès ou la nécessité d'une greffe cardiaque. Le deuxième objectif est d'établir leur pronostic clinique en fonction de

l'inversion du remodelage du ventricule, et le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves et de rechercher des facteurs prédictifs cliniques déterminant la réponse au traitement.

## **B. MATERIEL ET METHODE**

### **1. Population**

L'étude Pro Bio HF est conçue pour rechercher des biomarqueurs prédictifs du remodelage inverse suite à la mise en place d'un DAI multi site, chez les patients souffrant d'une IC due à une dysfonction systolique du VG déjà traité (de manière la plus optimale possible) par traitement diurétique, IEC, bêtabloquant et anti-aldostérone (sauf contre-indications) avec bloc de branche gauche.

Le nombre de patient à inclure a été déterminé en se basant sur les résultats de l'étude COMPANION. Les patients de cette étude ont des caractéristiques similaires à ceux de l'étude Pro Bio HF : FEVG altérée à moins de 35% avec qRs large, cardiopathie d'origine ischémique ou idiopathique. Le taux d'évènements (décès ou hospitalisations dus à de l'insuffisance cardiaque) à 2 ans dans le groupe traité par DAI multi site est de 35 % à 2 ans<sup>15</sup> et 15% de ces patients ont reçu un choc électrique interne approprié<sup>16</sup>. Ces données laissent présager la validation du critère primaire chez 50 patients environ, si le nombre de patients inclus est de 200. Il est difficile de formuler une hypothèse quantitative de l'altération de l'expression des gènes. Ce paramètre n'a pas pu être intégré dans le choix du nombre de patients à inclure.

Au total, 216 patients sont inclus dans cinq centres de cardiologie de la région grand-ouest de la France.

### **a) Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion sont présentés dans le tableau 2 (annexe).

Les patients inclus dans l'étude ProBio-HF sont des patients insuffisants cardiaques qui, selon les recommandations actuelles, sont éligibles à l'implantation d'un défibrillateur automatique avec option de resynchronisation. Précisément, ils présentent un VG dilaté avec un diamètre télé-diastolique indexé à la surface corporelle supérieur à 30 mm/m<sup>2</sup>, une FEVG altérée inférieure ou égale à 35%, un bloc de branche gauche complet, en stade II, III et IV NYHA malgré un traitement médical adapté. Pour les patients avec un qRs entre 120 et 150 ms, deux critères de désynchronisation échographique sur trois doivent être présents : délai de pré éjection aortique supérieur à 140 ms, délai mécanique intra-ventriculaire supérieur à 40 ms et /ou retard d'activation de la paroi antéro latérale du ventricule gauche.

Les patients avec un trouble du rythme supra-ventriculaire (FA, flutter ou autre) et ceux déjà appareillés d'un pace maker double chambre ne sont pas exclus. L'étiologie de la cardiopathie est précisée, sans que celle-ci constitue un critère d'inclusion ou de non inclusion.

Tous les patients doivent avoir rempli et signé un consentement écrit et signé lors d'une visite d'inclusion après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion.

### **b) Critères de non inclusion**

Les critères de non inclusion sont présentés dans le tableau 3 (annexe).

Les patients dont les caractéristiques cliniques, électriques et échographiques ne remplissent les critères d'indication de l'implantation du dispositif ne peuvent être inclus dans l'étude.

Les patients appareillés d'un pace maker triple chambre sans option défibrillateur ne peuvent pas participer.

L'impossibilité d'implanter le défibrillateur, notamment liée à l'échec de la mise en place de la sonde VG, constitue un critère de non inclusion.

Les patients atteints d'une maladie chronique susceptible d'engager le pronostic vital à un an, d'une insuffisance rénale avec une clairance selon la formule de Cockroft inférieur à 30 ml/min, d'une maladie néoplasique active ou d'une infection par le VIH, VHB ou VHC ne sont pas inclus.

Les patients mineurs, sous curatelle ou tutelle, les femmes enceintes et ceux qui n'ont pas donné leur consentement signé ne peuvent être inclus dans l'étude.

### ***c) Etude multicentrique***

Les patients sont recrutés dans 5 centres de cardiologie de la région du grand ouest : CHU de Nantes, centre hospitalier de La Rochelle, CHU de Rouen, centre hospitalier de La Roche Sur Yon et CHU de Rennes. La première inclusion date de septembre 2008 et la dernière en juin 2013. Le suivi clinique est de deux ans.

## 2. Déroulement de l'étude et données collectées

### *a) Données cliniques*

L'évaluation initiale inclut l'enregistrement des données démographiques, des antécédents médicaux pertinents (étiologie et durée d'évolution de la cardiopathie, durée d'évolution des symptômes d'insuffisance cardiaque, histoire de troubles du rythme supra ventriculaire et/ou ventriculaire soutenus, pace maker double chambre), du traitement habituel, du stade NYHA, un examen physique, de prélèvements biologiques (Hémoglobininémie, créatininémie, NT pro BNP, natrémie), de l'ECG et d'une échographie cardiaque. Cette évaluation a lieu avant l'implantation du défibrillateur triple chambre.

De nouvelles données cliniques, biologique et échographiques sont colligées à deux reprises, à 1 an et 2 ans de l'implantation du dispositif.

Les données cliniques répertoriées sont : le stade NYHA, la survenue d'une hospitalisation et le cas échéant le motif, l'inscription sur liste de greffe, une greffe cardiaque ou le décès du patient et le cas échéant la cause, le traitement du patient et la dose de chaque molécule, le rythme cardiaque et l'intervalle qRS, le pourcentage de stimulation bi ventriculaire. L'existence de trouble du rythme supra-ventriculaire et ventriculaire est retrouvée à partir de l'interrogation de la fonction holter du défibrillateur.

Le suivi échographique comprend la mesure du diamètre télé diastolique du ventricule gauche et la FEVG. Les échographies cardiaques initiales et de suivi sont effectuées par le cardiologue habituel du patient ou à l'occasion d'un suivi à 1 an et 2 ans dans le centre implanteur. Le diamètre télé-diastolique est mesuré en para sternale grand

axe par la méthode TM. La fraction d'éjection peut être estimée par la méthode de Teicholz ou Simpson biplan.

Toutes les données ont été vérifiées et validées par un expert indépendant dans un second temps de telle manière à assurer la qualité des éléments rapportés dans le CRF, et en particulier l'absence d'erreur dans les principaux critères de jugement.

### ***b) Définition du remodelage inverse***

Le remodelage inverse sera défini par l'amélioration de la FEVG. Pour faciliter l'analyse, il est décidé de diviser les patients en trois groupes selon l'évolution de la fonction systolique du ventricule gauche.

Tous les patients inclus dans l'étude pro Bio HF ont une FEVG inférieure ou égale à 35%. Le patient dit « non répondeur » est caractérisé par une fonction systolique qui reste inférieure ou égale à 35% à un an et/ou deux ans. Un patient « super répondeur » normalise sa FEVG, c'est-à-dire supérieure ou égale à 50%. Un « répondeur » aura une FEVG entre 35 et 50%.

L'évolution de la FEVG est choisie comme critère de remodelage pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il s'agit d'un critère simple, systématiquement vérifié lors du suivi des patients insuffisants cardiaque en pratique clinique. D'autre part, l'étude Pro Bio HF est conçue pour déterminer des marqueurs biologiques prédictifs de l'évolution péjorative de la maladie. Les volumes télé systolique et télé diastolique du ventricule gauche ne sont pas répertoriés dans le suivi échographique. Seul le diamètre télé diastolique du VG et la FEVG sont enregistrés de manière systématique. L'évolution de la FEVG ayant déjà été utilisée

dans autre études pour définir le remodelage inverse, elle a donc été privilégiée par rapport au diamètre télé diastolique du VG.

### ***c) Prélèvements sanguins et analyses***

Les prélèvements sanguins permettant l'étude et la recherche des bio-marqueurs se font en deux sites différents : dans les 24 heures précédant la procédure sur du sang périphérique et le jour même dans le sinus coronaire. 20 ml de sang est prélevé à chaque fois pour pouvoir extraire l'ARN et les protéines.

L'étude du transcriptome est réalisée par la technique des puces à ADN (microarrays). Cette technique permet l'hybridation entre des séquences complémentaires d'acides désoxyribonucléiques. La miniaturisation du procédé permet l'hybridation de milliers de sondes nucléotidiques, correspondant à des gènes bien définis, au transcriptome recueilli. L'intensité du signal pour chaque hybridation permet de mesurer et quantifier l'expression des gènes du tissu analysé.

Les protéines du sérum sont analysées par la technique SELDI : en utilisant les propriétés chimiques de chaque protéine (hydrophobe ou hydrophile, anionique...), il est possible de les séparer sur les barrettes ProteinChip®, puis d'en déterminer la masse moléculaire. Ceci permet de mettre en évidence des pics protéiques d'intérêt en comparant les analyses de chaque prélèvement. Ces protéines d'intérêt sont ensuite identifiées par la technique de spectrométrie de masse.

### **3. Analyses statistiques**

Les données qualitatives sont présentées avec leur effectif et pourcentage. Les variables quantitatives sont présentées avec leur moyenne+/-écart-type. Les tests utilisés pour comparer les 2 groupes sont le test du Chi2 (ou fisher exact si petit effectif) pour les variables qualitatives et le t-test pour les comparaisons de moyenne et le test de Mc Nemar pour les variables appariées. Le seuil de significativité est p-value<5%. Le logiciel SPSS® a permis l'analyse statistique des données.

### **4. Considérations éthiques et légales**

Tous les patients inclus ont été informés de façon claire et juste du protocole. Il a été demandé un consentement éclairé et écrit. Un exemplaire de la notice d'information et un formulaire de recueil de consentement est remis au patient. Le patient n'est inclus dans l'étude qu'après avoir pris connaissance de la notice d'information, puis signé et daté le formulaire de recueil de consentement. L'investigateur doit également signer et dater le formulaire de recueil de consentement.

L'identité des patients ou patientes qui ont participé à l'étude est maintenue confidentielle. Les trois premières lettres du nom, les trois premières lettres du prénom, et la date de naissance sont les seules informations qui figurent sur le cahier d'observation (CRF) et permettent de rattacher à posteriori le CRF au patient.

Le patient est identifié selon un codage comprenant successivement le numéro du centre, puis un numéro à 3 chiffres attribué pour chaque centre dans l'ordre des inclusions en débutant par 001.

Les données recueillies au cours de l'étude sont conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

Les données cliniques issues du cahier d'observation seront informatisées dans une base de données spécifique réalisée avec le logiciel ACCESS (Microsoft).

## C. RESULTATS

### 1. Population

L'étude ProBio-HF inclut 216 patients. Les caractéristiques initiales des patients sont détaillées dans le tableau 4.

La moyenne d'âge est de 63 +/- 9 ans, le plus jeune patient a 27 ans et le plus vieux a 80 ans. La cardiopathie est connue en moyenne depuis 9 ans, 42% d'entre eux ont une cardiopathie ischémique. Environ 90% des patients ont un stade NYHA II ou III. Presque la moitié d'entre eux ont un antécédent de trouble du rythme auriculaire, et 20% un antécédent de trouble du rythme ventriculaire.

La durée moyenne du qRs est de 169 ms, et le diamètre télé diastolique du ventricule gauche moyen est de 70 +/- 10 mm. La FEVG moyenne à l'inclusion est de 26 +/- 6%.

Le traitement pharmacologique est prescrit de manière la plus optimale possible : 83 % sont traité par IEC ou ARA II, 87.5% par bêta bloquants, 43% par anti aldostérone. 79.6 % des patients sont traités par des diurétiques de l'anse. Parmi les 216 patients inclus, 37 étaient déjà appareillés d'un pace maker.

<b>Caractéristiques initiales</b>	<b>N = 216</b>	<b>(%)</b>
<b>homme</b>	173	(80 %)
<b>Age moyen (année)</b>	63 +/- 9	
<b>Cardiopathie ischémique</b>	91	(42 %)
<b>Durée d'évolution de la cardiopathie (année)</b>	9 +/- 8	
<b>Durée d'évolution NYHA &gt; III (années)</b>	6.8 +/- 8	
<b>Stade NYHA II</b>	90	(43%)
<b>Stade NYHA III</b>	107	(49.7%)
<b>Stade NYHA IV</b>	9	(4.2 %)
<b>Antécédent de trouble du rythme supraventriculaire</b>	95	(44%)
<b>Antécédent de trouble du rythme ventriculaire</b>	45	(20.1%)
<b>Dont : tachycardie ventriculaire</b>	37	(17%)
<b>Fibrillation ventriculaire</b>	5	(4%)
<b>Autre</b>	3	(1%)
<b>IMC moyen (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 +/- 5	
<b>Signe congestif (droit) au moment de l'implantation</b>	24	(11%)
<b>Traitement :</b>		
<b>IEC</b>	168	(77%)
<b>ARA II</b>	12	(5%)
<b>Beta bloquant</b>	189	(87.5%)
<b>Spironolactone ou aldactone</b>	93	(43%)
<b>statine</b>	118	(54.6%)
<b>Diurétique de l'anse</b>	172	(79.6%)
<b>amiodarone</b>	69	(31.9%)
<b>FA au moment de l'implantation</b>	32	(14%)
<b>Patient déjà appareillé d'un PM</b>	37	(17%)
<b>Durée moyenne du qRs (ms)</b>	169 +/- 25	
<b>Diamètre télédiastolique du VG moyenne (mm)</b>	70 +/- 10	
<b>FEVG moyenne (%)</b>	26 +/- 6	

## 2. Suivi clinique

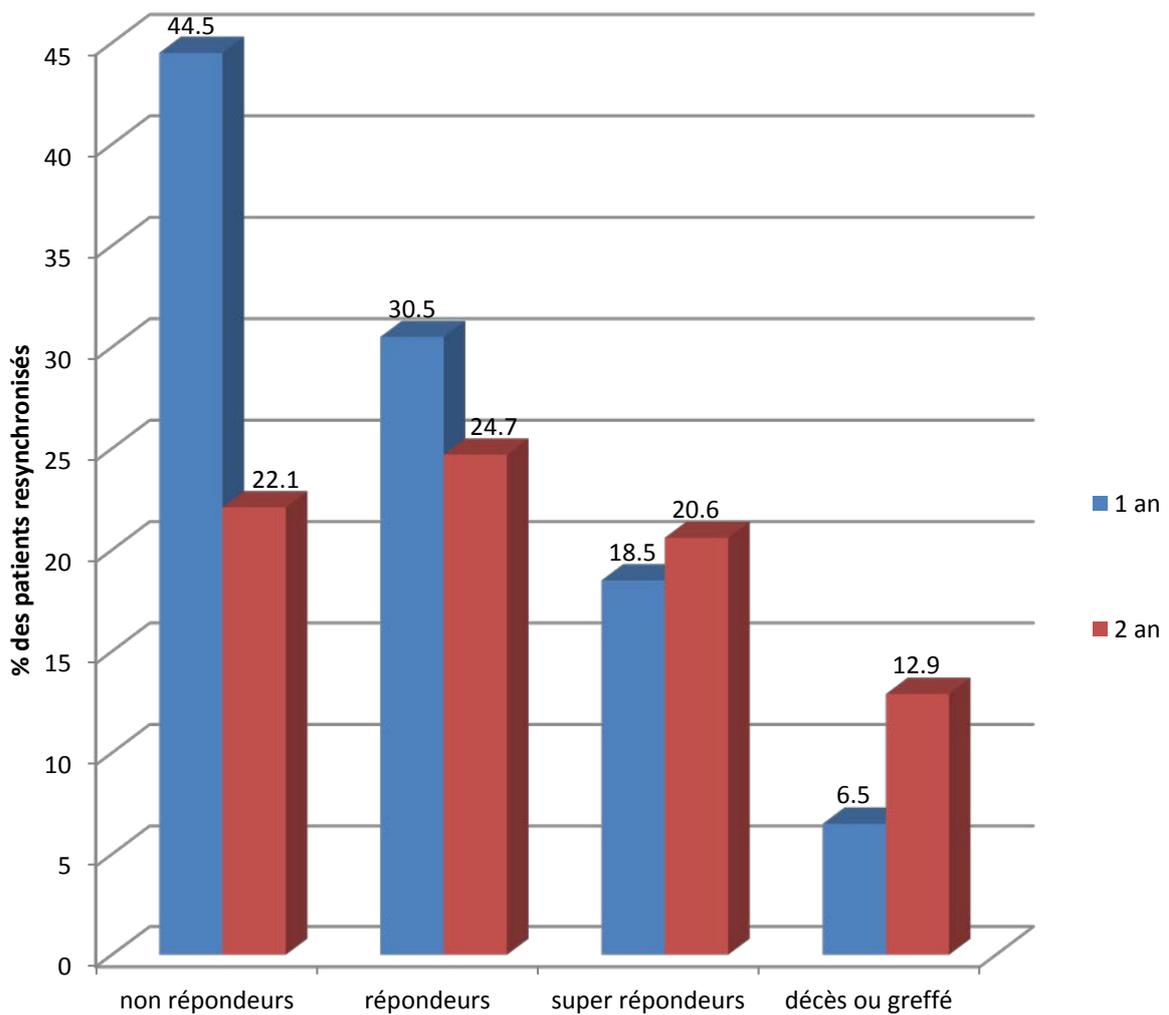
### *a) Patient exclus*

Au cours de la première année, 4 patients ont perdu leur stimulation bi ventriculaire, 3 patients sont sortis de l'étude de leur initiative et 6 par l'investigateur, 3 patients sont perdus de vue. Ces 16 patients sont exclus de l'étude.

Au cours de la deuxième année, 6 patients ont perdus la stimulation bi ventriculaire efficace, ils sont exclus des statistiques de la deuxième année, leur cas sera détaillé ultérieurement.

### *b) Evolution de la FEVG*

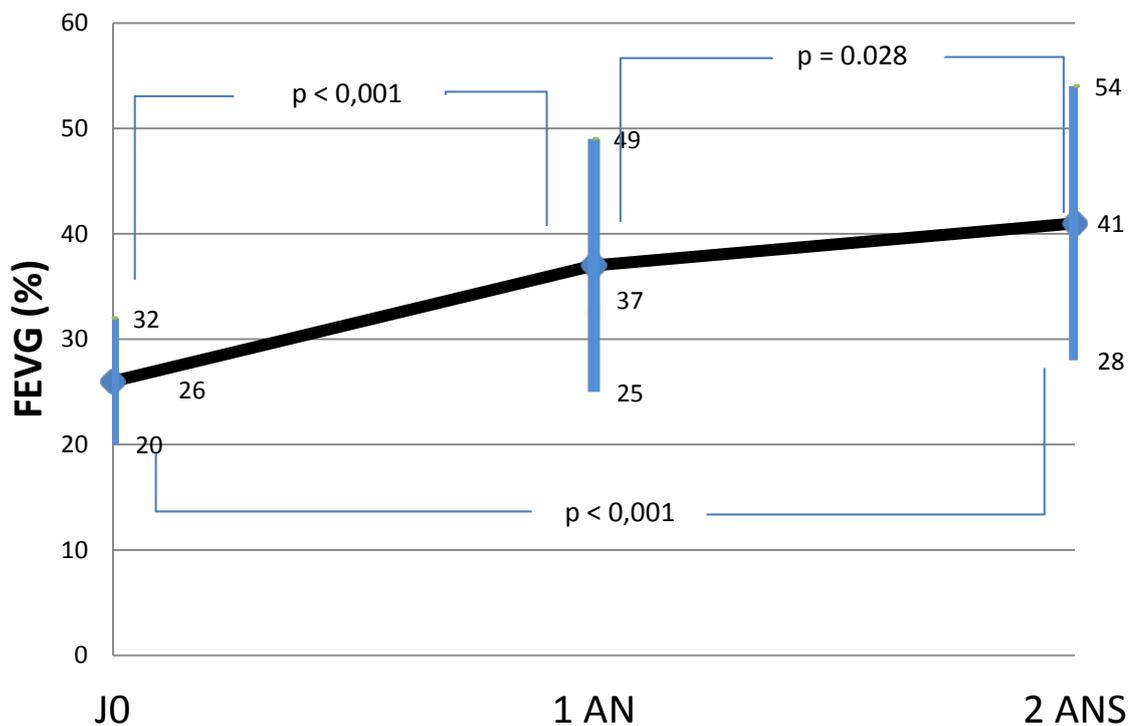
Le pourcentage de répondeurs (R), super répondeurs (SR), non répondeurs (NR) et décès est détaillé dans le graphique 1. Les patients ayant perdu la stimulation bi ventriculaire avant un an sont exclus et ne sont pas inclus dans le comptage. Ceux l'ayant perdu entre la première et la deuxième année sont exclus des statistiques de la deuxième année. Les patients perdus de vue, sortis de leur propre initiative ou de celle de l'investigateur ainsi que ceux à qui il manque des données sont comptabilisés dans la population totale mais n'appartiennent pas aux catégories des R, SR, NR et/ou décès.



Graphique 2 : FEVG à 1 an et 2 ans de la resynchronisation.

*N = 200 à 1 an, n = 194 à 2 ans (6 patients ont perdus leur stimulation bi ventriculaire efficace au cours de la deuxième année).*

Sur l'ensemble de la population, Le FEVG augmente significativement de 26 +/- 6 % à J0, puis 37 +/- 12 % à 1 an et 41 +/- 13% à 2 ans (Graphique 3).

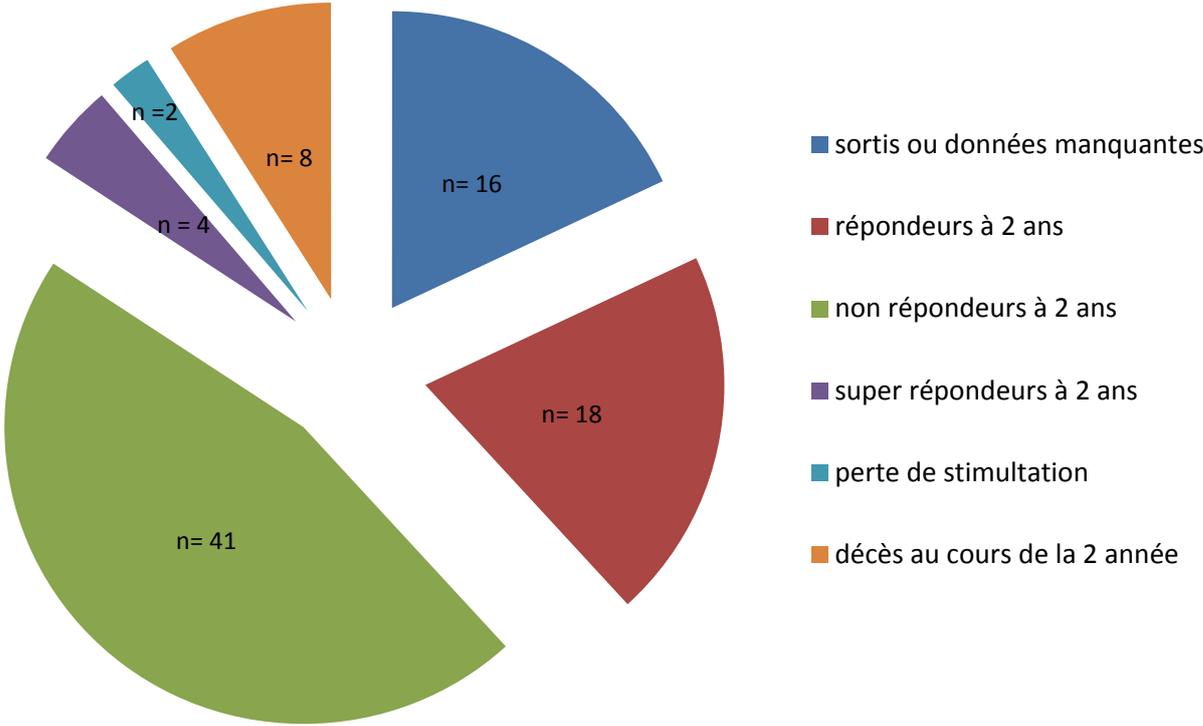


*Graphique 3 : Evolution de la FEVG moyenne +/- écart type à 1 an et 2 an de la resynchronisation sur l'ensemble de la population.*

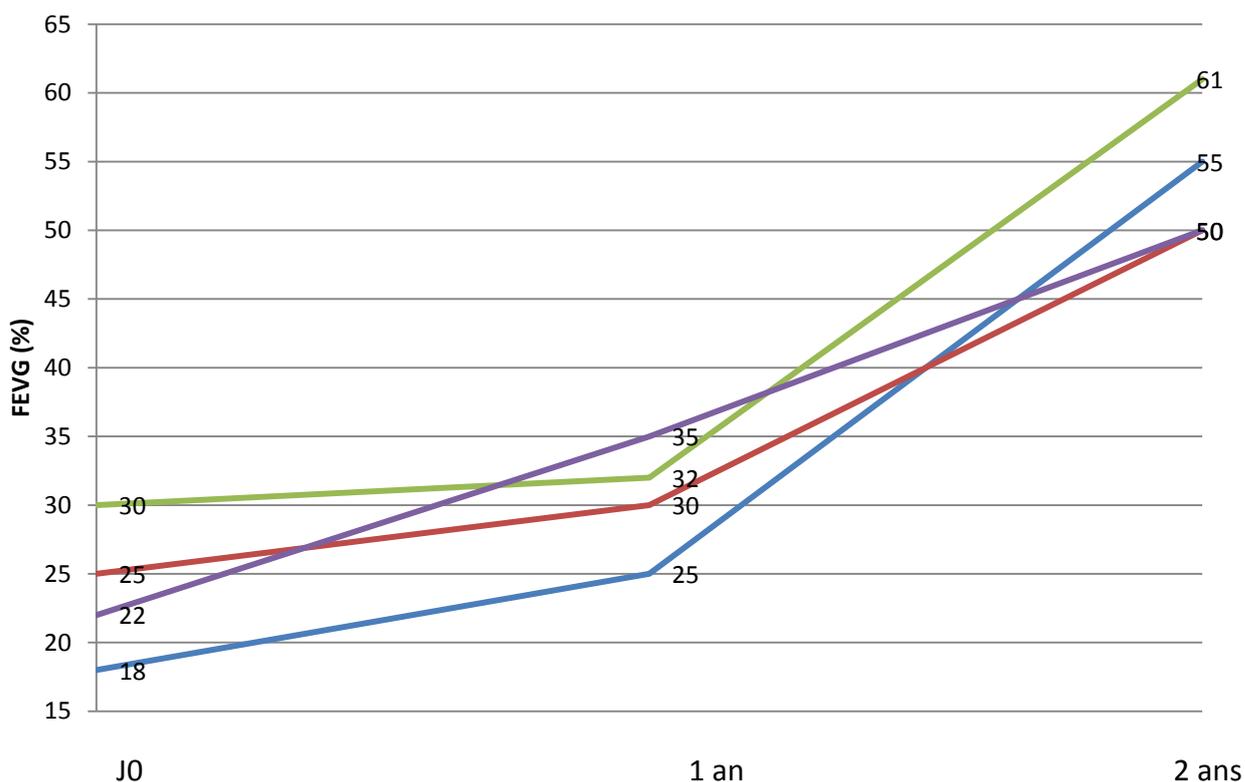
L'évolution de la FEVG au cours de la deuxième année est détaillée par la suite en fonction des groupes définis à 1 an.

Le devenir du groupe « non répondeur à 1 an » est précisé par le graphique 4. On note que 4 patients, soit 4,4 % des NR deviennent SR à 2 ans. L'évolution de la FEVG de ces 4 patients est détaillée après. (Graphique 5).

Les deux patients qui ont perdu la stimulation bi ventriculaire efficace n'ont pas amélioré leur FEVG. Leur FEVG est respectivement à un an de 15 et 25% et à deux ans de 31 et 27%.



*Graphique 4 : Devenir à 2 ans des patients non répondeurs à 1 an. N= 89 patients.*



*Graphique 5 : Evolution de la FEVG des patients non répondeurs à 1 an devenant super répondeurs à 2 ans.*

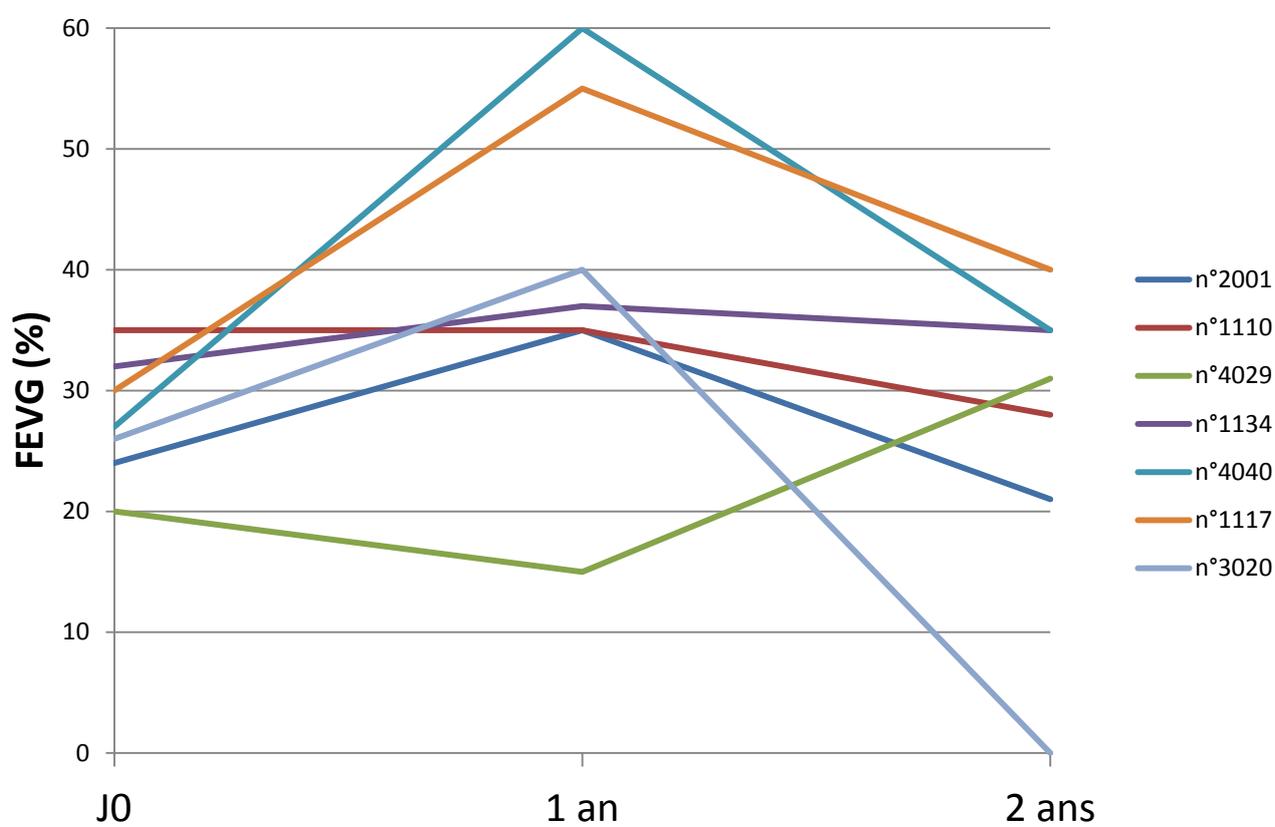
Dans le groupe des super répondeurs à un an, 21 patients (sur 37) conservent une FEVG au-dessus de 50% à deux ans. 5 patients présentent une diminution de la FEVG en dessous de 50%, mais la valeur reste supérieure ou égale à 40%. Aucun patient n'a dégradé sa fonction systolique en dessous de 35%, excepté celui qui a perdu sa stimulation bi ventriculaire. Une personne est décédée d'infection pleuro pulmonaire, aucune de cause cardiaque.

Parmi les 61 répondeurs à 1 an, 19 patients deviennent super répondeurs et 5 non répondeurs à 2 ans. La resynchronisation est perdue chez 2 patients. Le premier patient a une FEVG à J0 de 35%, à un 1 an de 37 puis à 2 ans (après la perte de la resynchronisation) de 35%. Le deuxième patient a une FEVG à 26% puis 40% à 1 an, il décède au cours de la deuxième année de cause inconnue.

### ***c) Perte de resynchronisation***

L'évolution de la FEVG et le devenir des patients ayant perdu la resynchronisation au cours de la deuxième année est détaillée dans le graphique 6.

Seul un patient présente une augmentation de la FEVG après la perte de resynchronisation. Les autres ont une diminution de la FEVG variant de 2 à 25% et le patient n°3020 est décédé au cours de la deuxième année de cause inconnue.



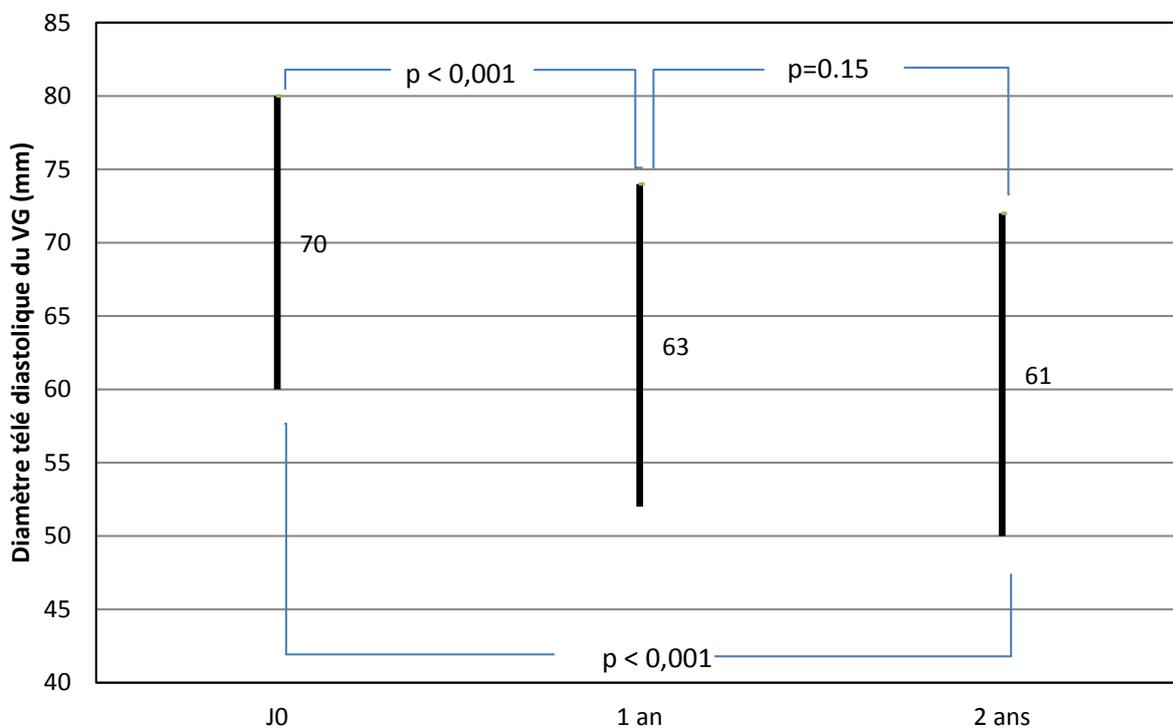
Graphique 6 : Evolution de la FEVG lors de la perte de la resynchronisation.

Chaque ligne représente un patient, caractérisé par son numéro d'inclusion, à la droite du graphique.

#### d) Evolution du DTD VG

Sur l'ensemble de la population, le DTD VG moyen diminue de manière significative. Le diamètre moyen à l'inclusion est de 70 mm +/- 10 mm. Le DTD VG est de 39 mm au minimum et de 107 mm au maximum. A un an, le DTD VG est à 63 mm +/- 11 mm et à deux ans, à 61 mm +/- 11 mm. Graphique 7.

A deux ans de resynchronisation, le DTD VG est significativement plus petit chez les patients répondeurs et super répondeurs que chez les non répondeurs, avec respectivement une moyenne de 60 mm, 54 mm et de 70 mm. Tableau 5.



Graphique 7: Evolution du DTD VG moyen +/- écart type sur l'ensemble de la population.

	n	Moyenne	Ecart type	P value
<b>Non répondeurs</b>	73	70	9	} P < 0.001
<b>répondeurs</b>	68	60	8.5	
<b>super répondeurs</b>	72	54	8.5	} P = 0.002

Tableau 5: DTD VG (mm) en fonction de chaque groupe lors du contrôle échographique à 2 ans.

#### ***e) Mortalité en fonction du remodelage***

Au cours de la première année, 13 patients sont décédés ou greffé cardiaque, leur cas est détaillé dans le tableau 6. Parmi ces patients, 8 sont décédés (ou ont été greffé) en raison d'une insuffisance cardiaque terminale, 3 sont mort de cause inconnue, une personne est morte en lien avec une maladie vasculaire digestive et le dernier d'un cancer du côlon.

Les patients décédés ou greffés au cours de la deuxième année sont décrits dans le tableau 7. Tous les patients décédés d'insuffisance cardiaque étaient non répondeurs. Au total, 9 patients décédés sur 12 étaient NR. Parmi les deux patients super répondeurs, l'un est décédé de cause non cardiaque, et l'autre a perdu la resynchronisation lors de la deuxième année et est décédé de cause inexplicée.

N° d'inclusion	Cause du décès	Temps de resynchronisation
1059	Décompensation cardiaque globale	4 mois
1072	inconnue	8 mois
1073	Œdème aigu du poumon	8 mois
1081	Insuffisance cardiaque	10 mois
3024	Insuffisance cardiaque	6 mois
3039	inconnue	6 mois
4019	Insuffisance cardiaque	5 mois
4043	Insuffisance cardiaque	10 mois
4051	Inconnue	4 mois
4053	Colite ischémique, sepsis sévère	8 mois
4054	Insuffisance cardiaque	1 mois
5006	Cancer du colon	3 mois
1113	Greffe cardiaque	11 mois

*Tableau 6 : patients décédés ou greffé cardiaque au cours de la première année de suivi.*

N°	Cause du décès	NR - R - SR	Stimulation ventriculaire efficace	bi	Décès cardiaque	d'origine
<b>1104</b>	Insuffisance cardiaque	NR	oui		oui	
<b>4007</b>	Choc septique et cardiogénique	NR	Oui		oui	
<b>4009</b>	Insuffisance cardiaque	NR	Oui		oui	
<b>1078</b>	Insuffisance cardiaque	NR	Oui		oui	
<b>1083</b>	inconnue	NR	oui			
<b>1132</b>	inconnue	NR	oui			
<b>1107</b>	Etat de choc mal expliqué	R	oui			
<b>2004</b>	Infection pleuro pulmonaire	SR	Oui		non	
<b>1113</b>	Greffe cardiaque	NR	oui		oui	
<b>1095</b>	Insuffisance cardiaque	NR	Oui		oui	
<b>3020</b>	inconnue	SR	non			
<b>3028</b>	Donnée manquante	NR	Oui			

*Tableau 7 : patients décédés ou greffé cardiaque au cours de la deuxième de suivi.*

***f) Symptômes, hospitalisations et troubles du rythme ventriculaire en fonction du remodelage***

Le statut NYHA des patients et le nombre d'hospitalisations en fonction de leur FEVG est détaillés dans le tableau 8.

Les patients répondeurs et super répondeurs ont un statut fonctionnel significativement meilleur par rapport au non répondeurs : 55% des super répondeurs, 38% des répondeurs et 22% des non répondeurs sont classés NHYA I lors du suivi à 2 ans ( $p=0.04$ ).

Au cours de la première année de suivi, il est constaté plus de recours à l'hôpital pour insuffisance cardiaque chez les non répondeurs (18%) que chez les répondeurs (2%) et super répondeurs (3%) ( $p = 0.001$ ).

Lors de la deuxième année de suivi, il n'y pas de différence significative en terme d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque entre les différents groupes. Si on ajoute les patients décédés d'insuffisance cardiaque dans le groupe non répondeurs (6 décès dus à de l'insuffisance cardiaque et 8 hospitalisation pour le même motif), alors les patients répondeurs et super répondeurs sont significativement moins hospitalisés pour de l'insuffisance cardiaque ( $p < 0.001$ ).

	Non répondeurs		Répondeurs		Super répondeurs		p
	N	%	N	%	N	%	
<b><i>Suivi à 1 an</i></b>							
NYHA 1	10	19	10	27	11	39	<b>0.04</b>
NYHA 2	31	58	20	54	17	61	
NYHA 3	11	21	7	19	0	0	
NYHA 4	1	2	0	0	0	0	
Hospitalisation toute cause	18	29	7	14	13	33	0.09
Hospitalisation pour IC	13	18	1	2	1	3	<b>0.001</b>
H. pour trouble du rythme ventriculaire	1	1	3	6	2	5	0.51
<b><i>Suivi à 2 ans</i></b>							
NYHA 1	10	22	12	38	16	55	
NYHA 2	23	50	17	53	8	28	<b>0.04</b>
NYHA 3	11	24	3	9	4	14	
NYHA 4	1	2	0	0	1	3	
Hospitalisation toute cause	16	30	10	20	9	23	0.55
Hospitalisation pour IC	8	15	5	10	1	3	0.12
H. Tr. Du Rythme ventriculaire	6	11	6	12	3	7.5	0.95

*Tableau 8 : Stade NYHA, incidence des hospitalisations et la cause des hospitalisations en fonctions de la FEVG à 1 an et 2 ans.*

Sur l'ensemble de la population, l'incidence de trouble du rythme ventriculaire est de 7.5% en deux ans.

Trouble du rythme ventriculaire après resynchronisation			
	n	%	total
<b>Antécédents de TDRV</b>	8	21	37
<b>Pas d'antéc. de TDRV</b>	13	7.9	163

P = 0.02

*Tableau 9 : incidence des trouble du rythme ventriculaire chez les patients présentant un antécédent de trouble du rythme ventriculaire avant l'implantation du DAI et chez ceux sans antécédent.*

La resynchronisation a un effet sur la survenue de troubles du rythme ventriculaire, avec une diminution significative du taux de l'évènement chez les patients avec un antécédent de trouble du rythme ventriculaire ( tableau 9).

### **3. Facteurs prédictifs cliniques du remodelage inverse**

Les caractéristiques cliniques et échographiques initiales de chaque groupe sont détaillées dans le tableau 10. Dans le groupe des non répondeurs sont aussi inclus les patients décédés au cours du suivi.

Les patients super répondeurs ont les caractéristiques suivantes :

- Ils sont plus fréquemment des femmes (35% des super répondeurs, 28% des répondeurs et 12 % des non répondeurs,  $p = 0.01$ ),
- Ils présentent moins souvent un antécédent de cardiopathie ischémique (75 % des super répondeurs, 45% des non répondeurs,  $p = 0.007$ ),
- Ils sont plus jeunes ( $p = 0.002$ ),
- Ils ont une durée d'évolution de la cardiopathie plus courte : 6 ans chez les SR, 9 ans chez les R et 12 ans chez les NR ( $p < 0.001$ ),
- Ils présentent moins souvent des signes congestifs droits au moment de l'implantation du DAI multisite : 3 % des SR, 14% chez les non répondeurs et 20% chez les répondeurs ( $p = 0.03$ ),
- Ils ont un intervalle qRs plus large : 90% des super répondeurs, 80% des répondeurs et 70% des non répondeurs ont un intervalle qRs supérieur à 150 ms ( $p = 0.04$ ),
- Ils ont un DTD VG initial plus petit que les répondeurs et non répondeurs (respectivement 67 mm, 70 mm et 72 mm,  $p = 0.04$ ),
- Ils ont une FEVG plus élevée (respectivement 29%, 26% et 25%) au moment de l'implantation.

Une analyse uni et multivariée des facteurs prédictifs de « non réponse » est effectuée en regroupant les répondeurs et super répondeurs ensemble et les non répondeurs et patients décédés dans un second groupe.

(Tableau 11).

N (%)	NR	R	SR	P
Homme	64 (88)	36 (72)	26 (65)	<b>0.01</b>
<b>Type de cardiopathie</b>				
Ischémique	37 (51)	20 (40)	8 (20)	<b>0.007</b>
Non ischémique	33 (45)	30 (60)	30 (75)	
<b>Stade NYHA</b>				
II	28 (38)	19 (39)	23 (58)	
III	39 (55)	27 (55)	17 (43)	0.26
IV	4 (6)	3 (6)	0 (0)	
Antécédent de tr. du rythme ventriculaire	15 (21)	15 (30)	5 (13)	0.12
Antécéd. De tr. Du rythme supra ventr.	28 (38)	14 (28)	8 (20)	0.14
Primo implantation	59 (81)	36 (72)	35 (88)	0.24
qRs > 150 ms	51 (70)	40 (80)	36 (90)	<b>0.04</b>
Age moyen	68 +/- 8	63 +/- 10	60 +/- 10	<b>0.002</b>
durée d'évolution de la cardiopathie (an)	12 +/- 9	9 +/- 9	6 +/- 6	<b>&lt; 0.001</b>
Nb de mois en NYHA III	9.3	6.5	4.2	<b>0.02</b>
IMC	27	27	27	0.67
FEVG moyenne	25 +/- 6	26 +/- 6	29 +/- 6	<b>0.004</b>
DTD VG (mm)	72 +/- 11	70 +/- 10	67 +/- 8	<b>0.04</b>

*Tableau 10 : caractéristiques initiales des patients au moment de l'implantation en fonction de la réponse au traitement.*

analyse			uni variée			multivariée		
			OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Type de cardiopathie</b>	Ischémique vs non ischémique	2.39	1.26-4.56	<b>0.008</b>	1.53	0.69-3.35	<b>0.22</b>	
<b>Durée d'évolution de la cardiopathie</b>	>8 ans vs < 8 ans	2.9	1.54-5.58	<b>0.001</b>	1.87	0.78-4.48	<b>0.16</b>	
<b>Durée d'évolution des symptômes</b>	Stade NYHA III > 4 mois vs < 4 mois	2.4	1.24-4.8	<b>0.009</b>	1.9	0.75-4.92	<b>0.17</b>	
<b>qRs</b>	< 150 ms vs >150 ms	2.25	1.06-4.8	<b>0.04</b>	2.21	0.94-5.21	<b>0.07</b>	
<b>FEVG</b>	Diminution de 5%						<b>0.005</b>	

*Tableau 11 : analyse univariée et multivariée à la recherche de facteur prédictif de mauvaise évolution : décès ou absence de réponse au traitement de resynchronisation.*

## D. DISCUSSION

### 1. Répondeurs et non répondeurs : données de la littérature

En dépit des résultats globalement favorable des études observationnelles et randomisées déjà parues, environ un tiers<sup>17,18</sup> des patients ne présente pas de signe de remodelage inverse.

Il est difficile de comparer les patients de cette étude aux autres en raison de l'absence de critères prédéfinis et consensuels du remodelage inverse et de son caractère évolutif. Solomon et col<sup>19</sup> dans une sous étude de MADIT II, trouve que 7% des patients resynchronisés ont une FEVG supérieure à 50% lors de l'échographie de suivi à 1 an. Réant et col<sup>20</sup> montre que 9.7% des personnes resynchronisées normalisent leur fraction d'éjection (> 50%) à 6 mois du traitement. D'autre se sont basés sur le pourcentage de diminution du volume télé-systolique pour définir les non répondeurs, répondeurs et super répondeurs. Ypenburg et col<sup>21</sup> et Bommel et col<sup>22</sup> ont choisi la diminution de plus de 30% du VTS VG comme critère de super réponse, ils ont respectivement 22% et 38% de super répondeurs lors de l'évaluation à 6 mois.

Dans la population de Pro Bio HF, 18,5% à 1 an et 20,6% à 2 ans des patients sont classés dans le groupe super répondeur. Bien que les échographies n'aient pas été contrôlées par un cardiologue indépendant, l'estimation de la FEVG semble suffisante pour déterminer l'évolution globale de la maladie et la survenue d'un remodelage inverse. L'augmentation du taux de super répondeurs à deux ans, bien que non significative, montre que le phénomène de remodelage inverse des ventricules est évolutif sur plusieurs années.

Ceci est corroboré par deux sous analyses d'études multi centrique : CARE HF<sup>23</sup> et REVERSE<sup>12</sup>. Linde et col<sup>12</sup> a analysé le suivi clinique et échographique des patients inclus dans l'étude REVERSE. La population est légèrement différente puisqu'il s'agit de patients resynchronisés en stade NHYA I et II avec FEVG < 40% initialement. Cependant, il est montré que le remodelage inverse du ventricule gauche est maximal à 2 ans, puis se stabilise durant les trois années suivantes. Dans l'étude CARE HF<sup>23</sup>, le volume indexé du ventricule gauche diminue et la FEVG augmente jusqu'à 18 mois, puis il y a une stabilisation lors du contrôle à 29 mois. L'effet durable du remodelage inverse n'est pas retrouvé par Sutton et al<sup>18</sup> dans la population de MIRACLE puisque 71% des patients resynchronisés ont une diminution du VTS VG à 6 mois, alors qu'à 12 mois le taux baisse à 58%. Dans la population de pro Bio HF, aucun patient super répondeur à 1 an ne dégrade sa fonction systolique en dessous de 40% à 2 ans, et environ 30% des répondeurs et 10% des non répondeurs à 1 an sont classés super répondeurs à 2 ans. Les 4 patients non répondeurs à 1 an devenant super répondeurs à 2 ans ont une amélioration progressive de leur FEVG, cependant insuffisante à un an pour les classer dans le groupe des répondeurs à 1 an (Graphique 5).

Les patients n'ayant pas bénéficié de la resynchronisation sont comptabilisés au nombre de 62 (42 non répondeurs à deux ans, 5 décès d'origine inconnue, 15 décès pour insuffisance cardiaque) soit 31% de l'ensemble de la population de Pro Bio HF. Le taux de non répondeurs dans la littérature varie du simple au double du fait de l'absence de critères échographiques consensuels. Ypenburg<sup>21</sup>, Bommel<sup>22</sup> et Doltra<sup>24</sup> montrent que 20 à 22% des patients n'ont pas de remodelage inverse et augmente leur volume télé systolique à 1 an de la resynchronisation. Dans ces études, les patients décédés avant l'évaluation échographique ne sont pas comptabilisés dans le groupe des non répondeurs. Castellant<sup>25</sup> a défini l'absence

de réponse comme le maintien ou la dégradation de la FEVG, 26% de ses patients sont dit non répondeurs.

## **2. Facteur pronostique clinique du remodelage**

Certaines caractéristiques associées à une meilleure réponse au traitement par resynchronisation ont déjà été identifiées dans de précédentes études (MADIT<sup>26</sup>, MIRACLE<sup>18</sup>, REVERSE<sup>12</sup>, PROSPECT<sup>22</sup> et Réant et col<sup>20</sup>) : le caractère non ischémique de la cardiopathie, le sexe féminin, un intervalle qRs plus large, un volume du ventricule gauche plus petit. Ces tendances sont retrouvées aussi chez les patients de Pro Bio HF.

La durée d'évolution de la cardiopathie semble aussi influencer significativement le remodelage, à savoir que plus le patient est appareillé rapidement dans l'histoire de la maladie, meilleure en sera l'évolution. Par ailleurs, un VTS VG et une oreillette gauche plus petit sont associé à une meilleure réponse au traitement<sup>3,19,20</sup>. On pourrait donc penser que l'inversion du remodelage est plus aisée lorsque la cardiopathie n'est pas trop évoluée, et qu'après un certain temps d'évolution, que les critères cliniques ne sont pas suffisant à déterminer, le phénomène est irréversible ou moins réversible.

## **3. IRM cardiaque et pronostic**

Dans ce contexte, les études qui incluent une analyse du rehaussement tardif (RT) lors d'examen d'imagerie par résonance magnétique apportent des informations

complémentaires. Le rehaussement tardif est un hypersignal visible dix à quinze minutes après l'injection de Gadolinium sur des séquences IRM pondérée T1. Le gadolinium a un temps d'inversion court, ce qui provoque un hypersignal dit « T1 ». Il est retenu dans les zones pauvrement vascularisées, alors qu'après dix minutes, il est déjà éliminé des zones saines. Le signal dans la zone pathologique est donc modifié par l'accumulation de gadolinium, et apparaît blanc alors que le reste du myocarde sain apparaît noir. Tout d'abord, il faut différencier les zones de rehaussement tardif lié à la nécrose myocardique, de celles constatées dans les cardiopathies dilatées à coronaires saines.

Dans la cardiopathie ischémique, le rehaussement tardif est localisé dans le sous endocarde et/ou dans toute la paroi myocardique (image 1). Le rehaussement tardif transmural signifie l'absence de viabilité<sup>27</sup>. Il est intuitif de penser que plus la zone cicatricielle est étendue, moins le remodelage inverse est possible et plus le pronostic sera mauvais. Ceci est confirmé par l'étude d'Ypenburg et col<sup>28</sup>, qui établit un lien direct et inversement proportionnel entre l'étendue du rehaussement tardif et le remodelage inverse dans une population de 34 patients atteints de cardiopathie ischémique. Bilchick et col<sup>29</sup> s'est intéressé au placement de la sonde VG, à la fibrose d'origine ischémique. Il en déduit qu'il faut positionner la sonde VG à l'endroit où le retard de contraction est le plus grand, dans une zone non cicatricielle pour obtenir une meilleur réponse au traitement et un meilleur pronostic.

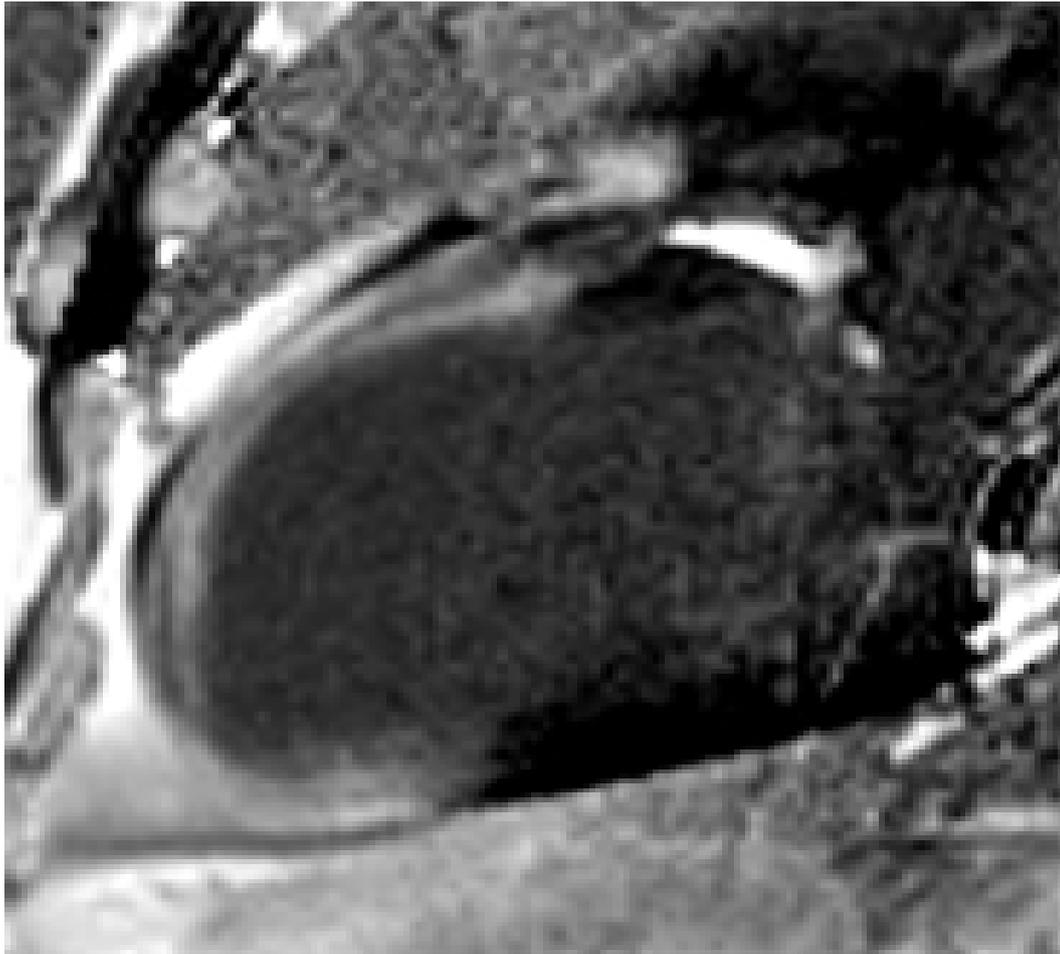


Image 4

*Coupe 2 cavités du ventricule en IRM cardiaque, après injection de gadolinium à la phase tardive.*

*Rehaussement transmural de la paroi antérieure de la base à l'apex, de l'apex et du tiers distal de la paroi inférieure. Le territoire rehaussé correspond au territoire de l'artère inter ventriculaire antérieure. Source : IRM cardiaque.com.*

Dans la cardiopathie dilatée à coronaire saine, il est possible de retrouver un rehaussement tardif à l'IRM, localisé dans le sous épicaarde ou dans la zone intra murale, sans lien avec la vascularisation coronarienne (image 2). Ce rehaussement tardif est retrouvé chez environ 30% des patients atteints de CMD non ischémique<sup>30</sup> et correspond à de la fibrose

myocardique<sup>31</sup>. Il est associé à une FEVG plus altérée et à un volume télé systolique et diastolique plus grand<sup>30,32</sup>. D'autre part, ces patients ont un pronostic altéré avec une majoration du taux de mortalité toute cause et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, une augmentation de l'incidence de survenue de mort subite et de trouble du rythme cardiaque en comparaison aux patients qui n'ont pas de rehaussement tardif à l'IRM<sup>30</sup>.

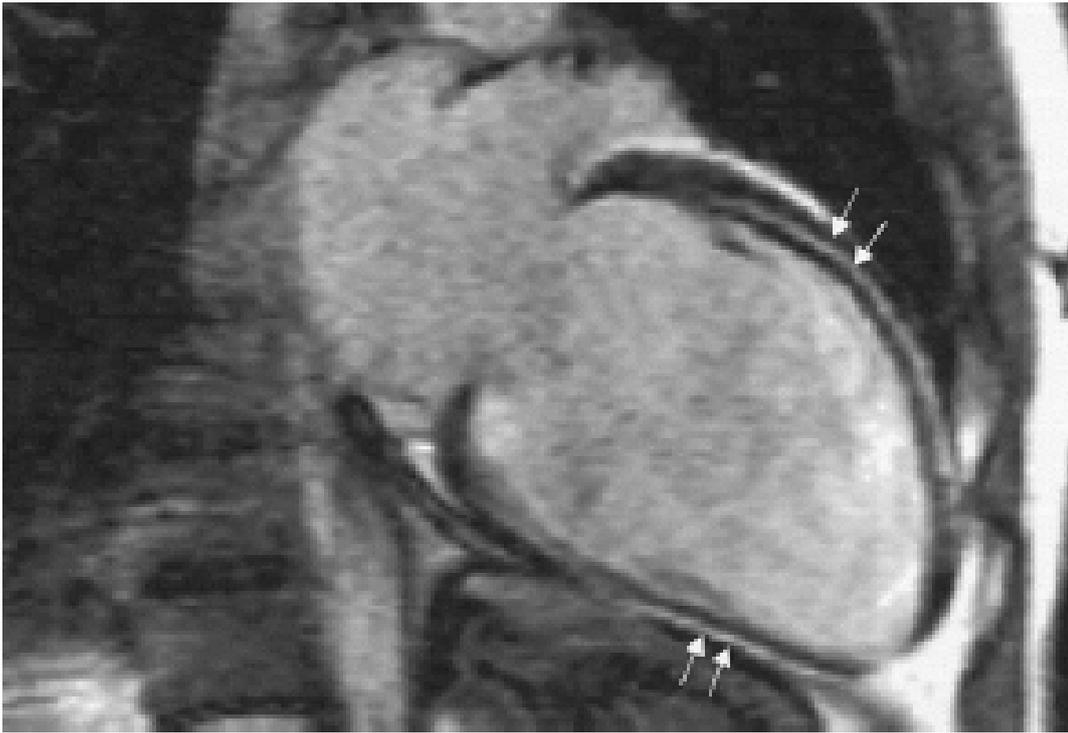


Image 2

*Coupe 2 cavités d'une IRM cardiaque, 10 mm après l'injection de gadolinium.*

*Rehaussement tardif sous épocardique de la paroi antérieure et inférieure.*

*Source: Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006<sup>30</sup>*

La présence d'une cicatrice ischémique ou de fibrose sous épocardique et intra myocardique semble compromettre le remodelage inverse par le traitement médical et la resynchronisation. Leyva et col<sup>32</sup> montre une diminution des volumes télé systolique et diastolique du VG et augmentation de la FEVG significative chez les patients insuffisant cardiaque à FEVG altérée à coronaire saine sans rehaussement tardif à l'IRM. Ce remodelage inverse n'est pas retrouvé dans la population de patient avec un RT. Cependant, il est possible que cette étude manque de puissance statistique, seulement 20 patients avaient un RT à l'IRM. Dans une autre étude s'intéressant à l'effet des bêta bloquant sur le remodelage inverse, Bello et col a établi une relation inversement proportionnelle entre l'étendue des zones de rehaussement tardif et la probabilité d'une amélioration de la fonction systolique<sup>33</sup>. Ces données laissent penser que la fibrose visible à l'IRM soit à l'origine de l'hétérogénéité de la réponse à la resynchronisation, il manque encore d'établir un lien de cause à effet et de déterminer une valeur seuil au-delà de laquelle le phénomène empêche le remodelage inverse. La fibrose myocardique est un phénomène partiellement connu, qui reste encore à explorer, notamment dans sa relation avec la genèse de trouble du rythme ventriculaire.

#### **4. Troubles du rythme ventriculaire et fibrose myocardique**

Identifier les patients qui vont présenter un trouble du rythme ventriculaire nécessite de comprendre la physiopathologie du phénomène. A l'heure actuelle, la stratification du risque d'arythmie et les indications de défibrillateur sont basés sur l'altération de la FEVG et

les antécédents de trouble rythme ventriculaire ou de mort subite récupérée<sup>34</sup>. Hors d'après les études multicentriques concernant la resynchronisation, entre 5.6 et 28% des patients appareillés d'un DAI multi site présentent un trouble du rythme ventriculaire<sup>16,17,35,36</sup>. L'identification précise des patients susceptibles de mourir subitement reste toujours d'actualité.

La fibrose myocardique a un rôle important dans l'arythmie cardiaque. Perazzolo et col<sup>37</sup> montre que le rehaussement tardif à l'IRM est un facteur prédictif de la survenue d'évènement rythmique grave dans la cardiopathie non ischémique. Cependant, 8% des patients sans RT à l'IRM ont été victime de tachycardie ventriculaire. En ce qui concerne la cardiopathie ischémique, il est mis en évidence un lien entre la surface du tissu nécrosé et l'incidence de trouble du rythme<sup>38</sup>.

Il existe donc un lien statistique solide entre la surface de nécrose ou la fibrose myocardique et la survenue de trouble du rythme. Malgré cela, des morts subites et des arythmies graves sont constatées chez des patients sans RT. Il existe donc au minimum deux mécanismes à l'origine des trouble du rythme.

Les explorations électro-physiologiques menées dans les années 90 sur des cœurs explantés ou au cours d'ablation par radiofréquence de tachycardie ventriculaire (TV) mettent en évidence plusieurs mécanismes impliqués dans l'entretien des TV. Il faut encore une fois différencier la cardiopathie d'origine ischémique et la cardiopathie dilatée à coronaire saine. Dans la cardiopathie dilatée non ischémique, il existe souvent un mécanisme de réentrée épocardique<sup>39</sup> à proximité des zones de fibrose. Il existe aussi des zones limitées dans le sous endocarde à l'origine de tachycardie ventriculaire sans lien avec un phénomène de macro ou micro réentrée, et sans lien avec la fibrose<sup>40</sup>, possiblement

déclenchée par des potentiels de dépolarisation tardifs ou précoces<sup>41</sup>. Dans la cardiopathie ischémique infarctée, le circuit de réentrée est fait de tissu myocardique survivant entre les zones infarctées<sup>42</sup> et se situe principalement dans une zone endomyocardique.

Cette fibrose constitue un terrain favorable au trouble du rythme, mais n'explique pas à elle seule la genèse des arythmies. Il est noté un ralentissement de la conduction et un allongement du potentiel d'action dans les tissus myocardiques provenant de patient insuffisant cardiaque<sup>43</sup>. Le potentiel d'action reflète l'équilibre de l'activité de dépolarisation et de repolarisation des cellules, rendu possible grâce aux canaux ioniques. De nombreuses équipes ont étudié les variations d'expression des canaux calciques, sodiques et potassiques et l'altération des flux dans des modèles animaux et humains d'insuffisance cardiaque. Il est noté une altération des courants potassiques et de l'homéostasie du calcium ionique. Des questions persistent sur les phénomènes de régulation des canaux ioniques et sur leur rôle dans l'arythmogénèse. Cependant, il est connu que l'allongement du potentiel d'action dans l'insuffisance cardiaque favorise les arythmies<sup>41</sup>. Pogwizd et col, d'après ses travaux sur les cœurs de lapin insuffisant cardiaque, émet l'hypothèse suivante : l'arythmie dans l'insuffisance cardiaque est favorisée par l'augmentation de densité dans le sarcolemme des canaux échangeur  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+$ , la diminution des canaux potassiques (qui stabilisent le potentiel électrique de repos) et une stimulation beta adrénergique résiduel malgré la diminution du taux de récepteurs. L'ensemble aboutit parfois à un relargage spontanée de Calcium du réticulum sarcoplasmique, à l'origine d'une dépolarisation précoce et tardive.

Ainsi, l'identification des patients à risque de trouble du rythme cardiaque ne peut pas se baser uniquement sur des critères cliniques ou d'imagerie, mais nécessite l'analyse du remodelage du tissu myocardique et des altérations des canaux ioniques.

## 5. Remodelage du tissu myocardique

Le remodelage du tissu myocardique est un processus complexe, qui reste encore à explorer, mais il est déjà connu que le bouleversement de composition de la matrice extracellulaire (MEC) est crucial dans l'évolution de la maladie<sup>44</sup>. Ce processus est évolutif dans le temps, il a été montré par une étude histologique que les patients qui ont des symptômes d'insuffisance cardiaque depuis longtemps ont une fibrose plus extensive que ceux qui ont une durée d'évolution de la maladie plus courte<sup>45</sup>.

Le rôle de la MEC est de configurer les myocytes de telle sorte que leur contraction soit la plus efficace possible. Les protéines qui composent la MEC sont en grande partie des fibres de collagène. Elles représentent 2 à 4% du cœur<sup>46</sup>.

L'altération de la MEC peut se faire de deux manières : un réalignement délétère des fibres ou un déséquilibre entre la dégradation et la synthèse du collagène. Les myofibroblastes et les fibroblastes sont à l'origine de la synthèse du collagène et de son métabolisme. Ces cellules répondent à différents types de stimuli : un stress mécanique par augmentation de la pression au niveau de toutes ou d'une des parois du cœur, des facteurs autocrines ou paracrine, hormonaux et aux cytokines pro inflammatoire<sup>46</sup>.

Le remodelage du tissu myocardique n'est pas systématiquement un phénomène délétère. Suite à la survenue d'un infarctus du myocarde (nécrose des myocytes), une fibrose de remplacement s'installe permettant le maintien de la contraction et de la morphologie du myocarde. Mais il est aussi constaté le développement d'une fibrose interstitielle et péri vasculaire dans le territoire non infarcté, qui altère la fonction myocardique. Suite au même facteur déclenchant, la nécrose des myocytes, il se développe

une fibrose cicatricielle de remplacement et une fibrose interstitielle, qui sont probablement régulées de différentes manières<sup>46</sup>.

Plusieurs protéines d'intérêt ont déjà été identifiées dans la chaîne complexe qu'incarne le remodelage et sa régulation.

Le TGF  $\beta$  1 (transforming growth factor  $\beta$ 1) a un rôle central. Sa production est augmentée par l'angiotensine II. Le TGF  $\beta$ 1 dérégule la balance synthèse – dégradation du collagène en stimulant la transformation des fibroblastes en myo-fibroblastes qui produisent les fibres de collagène et en inhibant l'action des métalloprotéinases (MMP), qui constituent une voie de dégradation du collagène<sup>46</sup>.

Les cytokines pro inflammatoires sont présentes en concentration plus élevée chez les patients insuffisants cardiaques et sont corrélées à la sévérité. Le TNF  $\alpha$  et l'interleukine 6 (IL6) sont identifiés comme des marqueurs inflammatoires de l'insuffisance cardiaque chronique<sup>47</sup>.

Les métallo-protéinases (Matrix metalloproteinases, MMP) sont directement impliquées dans la dégradation du collagène, et sont régulées par des inhibiteurs (Tissue Inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMP), mais aussi par la voie du TGF  $\beta$ , du TNF  $\alpha$  et des cytokines<sup>46</sup>. Ces MMP et TIMP sont retrouvés en quantité variable selon le type de cardiopathie<sup>47</sup>.

L'aldostérone, hormone faisant partie du système Rénine – angiotensine – aldostérone, dont l'une des actions est d'augmenter la production de collagène, constitue déjà une cible thérapeutique.

L'étude du remodelage myocardique est capitale dans le domaine de l'insuffisance cardiaque. Certaines de ses voies de régulation constitue des cibles de traitements (antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, aldostérone et spironolactone, resynchronisation cardiaque). Les MMP, les TIMP et certaines protéines de l'inflammation (IL6 et TNF  $\alpha$ ) sont aussi considérés comme des marqueurs de l'insuffisance cardiaque<sup>47</sup>. Le remodelage n'étant que partiellement connu, d'autres marqueurs plus spécifiques restent à découvrir.

## **6. Conclusion et perspectives**

Il est acquis que le remodelage est un phénomène évolutif, qui parfois peut aboutir à l'installation de la fibrose myocardique. Le remodelage inverse et le pronostic de l'insuffisance cardiaque dépendent probablement en grande partie de cette fibrose. Les systèmes de régulation du remodelage cardiaque sont nombreux, et tous ne sont pas encore connus. En théorie, chaque système de régulation constitue une cible thérapeutique. Outre l'identification de nouveaux facteurs pronostics, l'analyse à large spectre de l'expression des gènes et des protéines des patients insuffisants cardiaques resynchronisés permettra potentiellement de trouver de nouvelles pistes de traitements. Par ailleurs, elle permettra aussi d'ajuster l'indication des défibrillateurs multisites, et de réaliser des économies substantielles. En se basant sur les tarifs et le cout présenté dans l'introduction, si les 62 patients non répondeurs avaient été identifié et appareillé d'un DAI simple chambre, une économie de 496 000 euros aurait être réalisé. Par extension à la population française (6100 DAI triple chambre implanté en 2014, 30% de non répondeurs), 14,6 millions d'euros auraient pu être épargné en 2014.

Resynchroniser les ventricules, c'est diminuer la pression exercée sur les parois du ventricule gauche et traiter un des facteurs favorisant du remodelage cardiaque. Les données cliniques de ProBio-HF montrent que les meilleurs répondeurs sont ceux qui ont été resynchronisé plus précocement dans l'évolution de leur insuffisance cardiaque. Possiblement parce la fibrose myocardique n'était pas encore installée. Cette hypothèse quantitative sera peut-être corroborée par les résultats biologiques de ProBio-HF, s'il est montré une sur-expression des gènes impliqués dans la synthèse de collagène.

En ce qui concerne les facteurs prédictifs de survenue de trouble du rythme, on peut s'attendre à des résultats plus hétérogènes. En effet, il est établi qu'il existe plusieurs mécanismes dans l'arythmogénèse. Il sera probablement retrouvé des différences significatives dans l'expression des gènes des différents canaux ioniques impliqués dans la dépolarisation et la repolarisation des myocytes. Les gènes impliqués dans la formation de la fibrose myocardique et sa régulation risquent aussi d'être exprimé différemment chez les témoins, les super répondeurs et des patients ayant présentés un trouble du rythme ventriculaire au cours de leur suivi.

L'intérêt de l'étude ProBio-HF est qu'elle s'intéresse à l'expression de tous les gènes, ce qui permet potentiellement de découvrir des voies de régulation de la fibrose ou des gènes impliqués dans la genèse des arythmies non connue jusqu'à présent.

## E. ANNEXES

Tableau 1 : indication du défibrillateur multisite

<b>recommandations</b>	<b>Grade – niveau de preuve</b>
<b>Statut fonctionnel NYHA : classe III ou IV ambulatoire</b>	
▪ <b>Bloc de branche gauche &gt; 120 ms, rythme sinusal, FEVG &lt; 35 %, espérance de vie &gt; 1 an</b>	I - A
▪ <b>Qrs &gt; 150 ms sans aspect de bloc de branche gauche, rythme sinusal, FEVG &lt; 35%, espérance de vie &gt; 1 an</b>	Ila - A
<b>Statut fonctionnel NYHA : classe II</b>	
▪ <b>Bloc de branche &gt; 130 ms, rythme sinusal, FEVG &lt; 30 % et espérance de vie &gt; 1 an</b>	I – A
▪ <b>qRs &gt; 150 ms sans aspect de bloc de branche gauche, rythme sinusal, FEVG &lt; 30%, espérance de vie &gt; 1 an</b>	Ila - A

Traduit de l'ESC guidelines for the diagnostic and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European heart journal (2012)

Tableau 2 :

**Critères d'inclusion**

Age > 18 ans

insuffisance cardiaque évoluant depuis plus de 6 semaines

Stade II, III ou IV NYHA malgré un traitement pharmacologique adapté

FEVG  $\leq$  35%

Index télé-diastolique du ventricule gauche  $\geq$  30 mm/m<sup>2</sup>

Bloc de branche gauche avec qRs > 150 ms

pour les patients avec un intervalle qRs entre 120 et 150 ms : 2 critères échographiques de désynchronisation / 3 validés parmi les suivants :

délai de pré-éjection aortique > 140 ms

délai mécanique interventriculaire > 40 ms

retard d'activation de la paroi postéro-latérale du ventricule gauche

Tableau 3 :

**Critères de non inclusion**

Age < 18 ans

Insuffisance cardiaque évoluant depuis moins de 6 semaines

Patient en stade I NYHA

Patient traité par perfusion intraveineuse continue pour insuffisance cardiaque

FEVG > 35%

Diamètre télé-diastolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle < 30 mm/m<sup>2</sup>

Intervalle qRs mesuré sur l'ECG standard < 120 ms et/ou bloc de branche droit

Contre-indication à l'implantation du défibrillateur

Echec de cathétérisation du sinus coronaire

Patient transplanté

Insuffisance rénale chronique avec clairance < 30 ml/min

Patient atteint d'un cancer ou d'une hémopathie en phase de traitement actif

Infection par le virus de l'hépatite B ou C, ou par le VIH

Autre pathologie chronique pouvant influencer le pronostic vital à 12 mois de l'inclusion

Absence de consentement éclairé signé

## F. BIBLIOGRAPHIE

### recommendations

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012;33:1787-847.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
3. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
4. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circulation research* 2004;95:754-63.
5. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *European heart journal* 1996;17:1390-403.
6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 2005;352:225-37.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2002;346:877-83.
8. Tisseau A, Fauchier L, Poret P, Robin I, Cosnay P, Babuty D. [Evaluation of the cost of complications of automatic implantable defibrillators]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 2007;100:736-44.
9. Leon AR, Abraham WT, Curtis AB, et al. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2348-56.
10. Ahsan SY, Saberwal B, Lambiase PD, et al. An 8-year single-centre experience of cardiac resynchronisation therapy: procedural success, early and late complications, and left ventricular lead performance. *Europace* 2013;15:711-7.
11. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *European heart journal* 2014;35:1186-94.

12. Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *European heart journal* 2013;34:2592-9.
13. Archacki S, Wang Q. Expression profiling of cardiovascular disease. *Human genomics* 2004;1:355-70.
14. Liew CC, Ma J, Tang HC, Zheng R, Dempsey AA. The peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2006;147:126-32.
15. Carson P, Anand I, O'Connor C, et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2329-34.
16. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114:2766-72.
17. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2416-23.
18. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006;113:266-72.
19. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985-92.
20. Reant P, Zaroui A, Donal E, et al. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2010;105:1327-35.
21. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:483-90.
22. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *European heart journal* 2009;30:2470-7.
23. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *European journal of heart failure* 2009;11:480-8.
24. Doltra A, Bijnens B, Tolosana JM, et al. Mechanical abnormalities detected with conventional echocardiography are associated with response and midterm survival in CRT. *JACC Cardiovascular imaging* 2014;7:969-79.
25. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders". *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2008;5:193-7.
26. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;124:1527-36.

27. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001;104:1101-7.
28. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657-60.
29. Bilchick KC, Kuruville S, Hamirani YS, et al. Impact of mechanical activation, scar, and electrical timing on cardiac resynchronization therapy response and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1657-66.
30. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1977-85.
31. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:89-97.
32. Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1659-67.
33. Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation* 2003;108:1945-53.
34. Authors/Task Force M, Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal* 2015.
35. Ouellet G, Huang DT, Moss AJ, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the risk of first and recurrent ventricular tachyarrhythmic events in MADIT-CRT. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1809-16.
36. Gold MR, Linde C, Abraham WT, Gardiwal A, Daubert JC. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011;8:679-84.
37. Perazzolo. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2014;11:856;63.
38. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:408-20.
39. Wu TJ, Ong JJ, Hwang C, et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:187-96.
40. Pogwizd SM, McKenzie JP, Cain ME. Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998;98:2404-14.
41. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan W, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier

potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circulation research* 2001;88:1159-67.

42. Janse MJ. Electrophysiological changes in heart failure and their relationship to arrhythmogenesis. *Cardiovascular research* 2004;61:208-17.

43. Aiba T, Tomaselli GF. Electrical remodeling in the failing heart. *Current opinion in cardiology* 2010;25:29-36.

44. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2004;18:816-27.

45. Frazier OH, Gradinac S, Segura AM, et al. Partial left ventriculectomy: which patients can be expected to benefit? *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:1836-41.

46. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart failure reviews* 2014;19:173-85.

47. de Virginy DR. Novel and potential future biomarkers for assessment of the severity and prognosis of chronic heart failure : a clinical review. *Heart failure reviews* 2006;11:333-4.

## Résumé

### Contexte

La resynchronisation cardiaque par l'implantation d'un défibrillateur multisite est validée chez l'insuffisant cardiaque à FEVG altérée avec un bloc de branche gauche. Mais environ 30% des patients ne présente pas d'amélioration avec ce traitement et il n'est pas encore possible de les identifier avant sa mise en place.

### Objectif

L'étude ProBio-HF a pour but de rechercher des bio-marqueurs prédictifs de la réponse à la thérapie de resynchronisation. Dans ce travail, seul les données cliniques des patients inclus dans l'étude sont analysées pour définir le taux de répondeurs, leurs symptômes en fonction du remodelage et rechercher des facteurs cliniques prédictifs de la réponse au traitement.

### Résultats

Les données cliniques sont relevées avant l'implantation, à 1 an et 2 ans. Les super répondeurs (SR) sont définis par une FEVG > 50%, et les non répondeurs (NR) par une FEVG < 35 % ou un décès d'origine cardiaque. Sur les 200 patients, 31% sont non répondeurs et 20.6% super répondeurs. 91% des R et 83% des SR sont classés NHYA I et II. Les SR ont une prévalence de cardiopathie ischémique plus faible (20%), une durée d'évolution de la cardiopathie plus courte (6 ans), et un DTD VG plus petit.

### Conclusion

Le remodelage inverse survient chez 70% des patients, et est associé à un meilleur pronostic. Une longue évolution de la cardiopathie est associée à l'absence de remodelage inverse.

## **Abstract**

### **Background**

Cardiac resynchronization therapy is a recognized treatment modality for patients with dilated cardiomyopathy, altered left ventricular ejection fraction (LVEF) and prolonged qRs duration. However, 30% of patients do not show any improvement, and it is not possible to screen them before the device implantation.

### **Objective**

The purpose of this study is to analyze clinical data of patients included in the ProBio-HF study: quantification of the percentage of responders, identification of their symptoms depending on their reverse remodeling and research of any predictive clinical factor for response to therapy.

### **Results**

Data collection took place before device implantation, and at 1 and 2 years of follow up. Super responders (SR) are defined by normalization of LVEF (> 50%), non-responders (NR) by LVEF < 35% or cardiac death. 200 patients were followed for two years, 31% were non NR and 20.6% SR. Responders et SR displayed better improvement of symptoms than NR. In the SR group Ischemic cardiomyopathy prevalence was lower, cardiomyopathy duration was shorter (6 y) and LV diameter was lower than in NR group.

### **Conclusion**

70% of patients showed reverse remodeling and it is associated with improved survival. A lack of improvement of symptoms may be linked to the lack of reverse remodeling.

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,  
(tampon et signature)

NOM : LESCAROUX

PRENOM : Emmanuelle

**Titre de Thèse :**

RESYNCHRONISATION CARDIAQUE ET REMODELAGE INVERSE DU VENTRICULE GAUCHE :  
DONNEES CLINIQUES DE L'ETUDE Pro Bio HF

---

**RESUME**

La resynchronisation cardiaque est un traitement efficace chez l'insuffisant cardiaque à FEVG altérée avec un bloc de branche gauche. Mais 30% des patients sont dit non répondeurs, il n'est pas possible de les identifier avant l'implantation du dispositif.

L'étude ProBioHF a pour objectif d'identifier des marqueurs biologiques pronostics de l'évolution de l'insuffisance cardiaque après la resynchronisation. Les données cliniques de cette étude sont analysées pour quantifier le phénomène de remodelage inverse, son incidence sur le pronostic et rechercher des facteurs prédictif cliniques de l'évolution.

31% de patients n'ont pas de signe de remodelage inverse, 20.6% sont super répondeurs. Les patients présentant un remodelage inverse sont moins symptomatiques. En analyse univariée : la cardiopathie ischémique, une durée plus longue d'évolution de la maladie et une FEVG plus altérée au moment de l'implantation du défibrillateur multisite sont des facteurs prédictifs d'une non réponse à la resynchronisation.

---

**MOTS-CLES**

INSUFFISANCE CARDIAQUE – REMODELAGE INVERSE – DEFIBRILLATEUR MULTISTE –  
RESYNCHRONISATION CARDIAQUE