

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2010

THESE N°...

DIX ANS DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE AU C.H.R.U. DE LIMOGES

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2010

PAR

Madame Annabel MOHR-DOUZON

Née le 23 Décembre 1981, à Mulhouse

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur Patrice VIROT

Président

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Juge

Monsieur le Professeur Philippe VIGNON

Juge

Monsieur le Docteur Alexandre LEGUYADER

Juge

Monsieur le Docteur Patrick BLANC

Membre invité

Monsieur le Docteur Benoît GUY-MOYAT

Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2010

THESE N°...

DIX ANS DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE AU C.H.R.U. DE LIMOGES

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2010

PAR

Madame Annabel MOHR-DOUZON

Née le 23 Décembre 1981, à Mulhouse

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur Patrice VIROT	Président
Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL	Juge
Monsieur le Professeur Philippe VIGNON	Juge
Monsieur le Docteur Alexandre LEGUYADER	Juge
Monsieur le Docteur Patrick BLANC	Membre invité
Monsieur le Docteur Benoît GUY-MOYAT	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS : Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :

(C.S.= Chef de Service)

ACHARD Jean-Michel	Physiologie
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	Ophtalmologie
ALAIN Sophie	Bactériologie-Virologie
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	Néphrologie
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S.)	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	Chirurgie orthopédique et Traumatologie
AUBARD Yves (C.S.)	Gynécologie-Obstétrique
BEAULIEU Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
BEDANE Christophe (C.S.)	Dermatologie-Vénérologie
BERTIN Philippe (C.S.)	Thérapeutique

BESSEDE Jean-Pierre (C.S.)	Oto-Rhino-Laryngologie
BONNAUD François (C.S.)	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie-Vénérologie
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	Hématologie ; Transfusion
CHARISSOUX Jean-Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
CLAVERE Pierre (C.S.)	Radiothérapie
CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)	Psychiatrie d'Adultes
COGNE Michel (C.S.)	Immunologie
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CORNU Elisabeth	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
COURATIER Philippe	Neurologie
DANTOINE Thierry	Gériatrie et Biologie du vieillissement
DARDE Marie-Laure (C.S.)	Parasitologie et Mycologie
DAVIET Jean-Christophe	Médecine Physique et Réadaptation
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel SUR 31.08.2011	Pédiatrie
DENIS François SUR 31.08.2011	Bactériologie-Virologie
DESSPORT Jean-Claude	Nutrition
DRUET-CABAGNAC Michel (C.S.)	Medecine et Santé du travail
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	Urologie
DUMONT Daniel SUR 31.08.2012	Médecine et Santé du travail
ESSIG Marie	Néphrologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
FEUILLARD Jean (C.S.)	Hématologie

GAINANT Alain (C.S.)	Chirurgie Digestive
GAROUX Roger (C.S.)	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GUIGONIS Vincent	Pédiatrie
JACCARD Arnaud	Hématologie
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	Immunologie
LABROUSSE François (C.S.)	Anatomie et Cytologie Pathologiques
LACROIX Philippe	Médecine Vasculaire
LASKAR Marc (C.S.)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S.)	Pédiatrie
MABIT Christian	Anatomie
MAGY Laurent	Neurologie
MARQUET Pierre	Pharmacologie Fondamentale
MATHONNET Muriel	Chirurgie Digestive
MAUBON Alain	Radiologie et Imagerie Médicale
MELLONI Boris	Pneumologie
MERLE Louis (C.S.)	Pharmacologie Clinique
MONTEIL Jacques (C.S.)	Biophysique et Médecine Nucléaire
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	Neurochirurgie
MOULIES Dominique (C.S.)	Chirurgie Infantile
MOUNAYER Charbel	Radiologie et Imagerie Médicale
NATHAN-DENISOT Nathalie (C.S.)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
PARAF François	Anatomie et Cytologie Pathologiques

PLOY Marie-Cécile (C.S.)	Bactériologie-Virologie
PREUX Pierre-Marie (C.S.)	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
RIGAUD Michel SUR 31.8.2010	Biochimie et Biologie Moléculaire
ROBERT Pierre-Yves	Ophtalmologie
SALLE Jean-Yves (C.S.)	Médecine Physique et Réadaptation
SAUTEREAU Denis (C.S.)	Gastro-entérologie, Hépatologie
SAUVAGE Jean-Pierre SUR 31.08.2011	Oto-rhino-laryngologie
STURTZ Franck (C.S.)	Biochimie et Biologie Moléculaire
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	Endocrinologie-Diabète-Maladies endocriniennes
TREVES Richard	Rhumatologie
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)	Cancérologie
VALLAT Jean-Michel (C.S.)	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie-Chirurgie générale
VANDROUX Jean-Claude SUR 31.11.2011	Biophysique et Médecine Nucléaire
VERGNENEGRE Alain (C.S.)	Epidémiologie-Economie de la Santé-Prévention
VIDAL Elisabeth (C.S.)	Médecine Interne
VIGNON Philippe (C.S.)	Réanimation Médicale
VIROT Patrice (C.S.)	Cardiologie
WEINBRECK Pierre (C.S.)	Maladies Infectieuses
YARDIN Catherine (C.S.)	Cytologie et Histologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Parasitologie-Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S.)	Physiologie
BOURTHOUMIEU Sylvie	Cytologie et Histologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie-Mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et Biologie Cellulaire
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie-Chirurgie digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
FUNALOT Benoit	Biochimie et Biologie Moléculaire
HANTZ Sébastien	Bactériologie-Virologie
LAROCHE Marie-Laure	Pharmacologie Clinique
LE GUYADER Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Pneumologie

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	Neurochirurgie
----------------	----------------

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	Anglais
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel Médecine générale

BUISSON Jean-Gabriel Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie Médecine générale

PREVOST Martine Médecine générale

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur VIROT,

Professeur des Universités de Cardiologie,

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Nous avons pu bénéficier de votre savoir et de votre expérience tout au long de notre formation. Nous vous remercions de votre disponibilité de tous les instants. Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur MONTEIL,

Professeur des Universités de Médecine Nucléaire

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur VIGNON

Professeur des Universités de Réanimation Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Ces six mois passés dans ton service furent riches d'enseignement. Tu nous fais l'honneur de juger ce travail. Sois assuré de notre profond respect.

Monsieur le Docteur LEGUYADER

Maître de Conférence des Universités

Chirurgien des Hôpitaux

Nous sommes très honorés de l'intérêt que tu portes à notre travail. Reçois l'expression de notre profonde estime.

Monsieur le Docteur BLANC

Médecin des Hôpitaux

Interne, nous avons profité de votre enseignement en cardiologie générale et rythmologique et apprécié la gentillesse avec laquelle vous partagez votre savoir. Soyez assuré de mon profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur GUY-MOYAT

Médecin des Hôpitaux

Merci d'avoir accepté ce rôle de tuteur tout au long de la croissance de ce travail et pour ta grande disponibilité. Tu restes pour moi un modèle dans la pratique de la Cardiologie. Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

Je dédie ce travail

A Vincent,

Mon alter ego, mon inaltérable source de bonheur.

A mes parents,

Merci de m'avoir transmis vos valeurs familiales et de travail, pour votre disponibilité et pour votre soutien sans faille.

A nos Bretons bretonnants trop éloignés : mon frère Eric, Hélène, Léo et Elise,

A ma grand-mère chérie, à Colette ma bonne fée,

A Marijo,

A ma belle-famille,

Avec tout mon amour.

Au Docteur ROUSSELLE,

Pour ta sagesse, ton humanité et ces inoubliables moments aux Soins Intensifs.

Aux Docteurs DARODES, DEMAISON, MOHTY, CASSAT, DOUMEIX et ECHAHIDI

Pour votre accompagnement et votre enseignement dans le service de Cardiologie.

Aux Docteurs AMIEL, CLAVEL, DUGARD, FRANCOIS, PICHON et VOULTOURY

Pour ce semestre en Réanimation Médicale riche d'enseignement.

Au Professeur BURA-RIVIERE, aux Docteurs AMBID-LACOMBE, MALLOIZELLE, DENAUD, BENAROYA, MARTINEZ, MATHIEU et PROST

Merci pour votre accueil et votre enseignement dans le service de Médecine Vasculaire de Raugeil.

Aux Docteurs ABERKHANE, CHERBI, CHERRIER, FAURE et FLEURANT,

Pour tout ce que vous m'avez apporté lors de ce semestre à Brive.

Aux Docteurs LAMBERT DE CURSAY, REGOUBY, ABRAHAM

Pour tout ce que vous m'avez enseigné et la rigueur de votre travail.

Aux Docteurs ROUFFAUD, DARY, KHALLAAYOUNE

Travailler à vos côtés est un honneur pour moi, merci de m'accueillir si chaleureusement.

A mes Chefs de Clinique et anciens Chefs de Clinique

B. TANGUY, P. BONNAUD, C. ETCHECOPAR, J.LESAGE, M. VILLACEQUE

A mes amis internes de Limoges et de Toulouse,

A tout le personnel du service de Cardiologie de Limoges et de Brive,

A tout le personnel du service des Urgences de Limoges et de Brive,

A tout le personnel du service de Réanimation Polyvalente,

A tout le personnel du service de Rhumatologie, Médecine Interne et Maladies Infectieuses de Brive,

A tout le personnel du service de Médecine Vasculaire de Rangueil.

A M. Dalmay pour sa précieuse aide dans l'analyse statistique

A Bora et ses collègues de l'accueil du service de Cardiologie à la gentillesse exemplaire

A nos amis si précieux : Juliette et Marc, Anne et Seb, Fanny et Fred, Mathilde et David, Gaëlle et Brice, Clothilde et Vincent, Elodie et Mike, Sarah et Clément, Julie et Julien, Stéphanie et Mathieu, Sophie et Nicolas, Aline et Jean-Baptiste, Marie et Thibaut, Marie et Jean-Marie, Hélène et Jérôme, Suzanna, Sophie et Julien, Pierrot, Eva et Axel, Carole et Hervé et à tous ceux que je risque d'oublier...

Merci aux cardiologues et médecins traitants de France et de Navarre qui m'ont laissée consulter les dossiers médicaux de leurs patients ou qui ont pris le temps de me donner les informations nécessaires par téléphone.

Merci à Isabelle NEYRAT et au laboratoire pharmaceutique BMS pour leur participation financière à l'impression de cette thèse.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	23
2. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	24
2.1 DEFINITION.....	24
2.2 EPIDEMIOLOGIE	24
2.3 ETIOLOGIES.....	26
2.3.1 INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE.....	26
2.3.1.1 Cardiopathies ischémiques	26
2.3.1.2 Cardiopathies dilatées.....	27
2.3.1.3 Hypertension artérielle	27
2.3.1.4 Cardiopathies valvulaires	28
2.3.1.5 Cardiopathies hypertrophiques	29
2.3.1.6 Cardiopathies restrictives.....	29
2.3.1.7 Troubles du rythme	29
2.3.1.8 Cardiopathies congénitales	30
2.3.1.9 Insuffisances cardiaques à débit élevé.....	30
2.3.2 INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE	30
2.3.2.1 Insuffisance cardiaque gauche	30
2.3.2.2 Cœur pulmonaire chronique.....	30
2.3.2.3 Cœur pulmonaire aigu.....	31
2.3.2.4 Infarctus du ventricule droit.....	31
2.3.2.5 Insuffisance tricuspideenne	31
2.3.2.6 Certaines cardiopathies congénitales	31
2.3.2.7 Autres causes	32
2.4 PHYSIOPATHOLOGIE	32
2.4.1 LES MECANISMES D'ADAPTATION AU NIVEAU CARDIAQUE	33
2.4.2 LES MECANISMES D'ADAPTATION AU NIVEAU PERIPHERIQUE	36
2.4.2.1 La vasoconstriction artériolaire.....	36
2.4.2.2 L'augmentation de l'extraction périphérique d'oxygène.....	36
2.4.2.3 La rétention hydro-sodée.....	37

2.4.3	LES TROUBLES DE LA CONDUCTION	37
2.5	CLINIQUE	38
2.5.1	PHYSIOPATHOLOGIE DES SIGNES CLINIQUES	38
2.5.2	SIGNES FONCTIONNELS	39
2.5.2.1	La dyspnée.....	39
2.5.2.2	Les signes de bas débit.....	40
2.5.3	SIGNES CLINIQUES	40
2.5.3.1	Examen cardiaque	40
2.5.3.2	Examen pulmonaire	41
2.5.3.3	Les signes congestifs d'insuffisance cardiaque droite.....	41
2.6	EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	42
2.6.1	BILAN BIOLOGIQUE.....	42
2.6.2	RADIOGRAPHIE THORACIQUE	43
2.6.3	ELECTROCARDIOGRAMME	43
2.6.4	ECHOGRAPHIE-DOPPLER CARDIAQUE	44
2.6.4.1	Les diamètres et les volumes ventriculaires	44
2.6.4.2	La fonction systolique	45
2.6.4.3	Le débit cardiaque.....	46
2.6.4.4	Evaluation d'une insuffisance mitrale.....	46
2.6.5	LES METHODES ISOTOPIQUES	46
2.6.5.1	La ventriculographie isotopique.....	46
2.6.5.2	La scintigraphie de perfusion	49
2.6.6	TEST D'EFFORT ET MESURE DU PIC VO2.....	51
2.6.6.1	L'épreuve d'effort.....	51
2.6.6.2	Le test de marche de 6 minutes.....	51
2.6.6.3	La mesure de la VO2.....	52
2.6.7	EXPLORATION HEMODYNAMIQUE	53
2.6.8	IRM CARDIAQUE	53
2.6.9	AUTRES EXPLORATIONS.....	54
2.7	ASPECTS ELECTRO-MECANIQUES : LES ASYNCHRONISMES.....	54
2.7.1	ASYNCHRONISME AURICULO-VENTRICULAIRE.....	54
2.7.2	ASYNCHRONISME INTERVENTRICULAIRE	55
2.7.3	ASYNCHRONISME INTRAVENTRICULAIRE GAUCHE.....	55
2.8	TRAITEMENTS MEDICAUX CLASSIQUES	57
2.8.1	LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES.....	57

2.8.1.1	Les recommandations diététiques	57
2.8.1.2	Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires	57
2.8.1.3	Les vaccinations.....	58
2.8.1.4	L'éducation du patient	58
2.8.2	LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES	59
2.8.2.1	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).....	59
2.8.2.2	Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARAII)	60
2.8.2.3	Les bêta-bloquants.....	60
2.8.2.4	Les diurétiques	61
2.8.2.5	Les anti-aldostérones	61
2.8.2.6	La digoxine.....	62
2.8.2.7	Les anticoagulants	62
2.8.3	LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX	63
2.8.3.1	En fonction de la cardiopathie	63
2.8.3.2	La chirurgie de restauration de la géométrie ventriculaire	63
2.8.3.3	La cardiomyoplastie	63
2.8.3.4	La contention myocardique passive.....	64
2.8.3.5	La transplantation cardiaque	64
2.8.3.6	Les assistances ventriculaires.....	66

3. LA STIMULATION MULTISITE 68

3.1	HISTORIQUE.....	68
3.2	LES GRANDES ETUDES	70
3.2.1	PATH-CHF	71
3.2.2	MUSTIC.....	71
3.2.3	MIRACLE	72
3.2.4	CONTAK CD.....	72
3.2.5	COMPANION	73
3.2.6	MIRACLE ICD II	74
3.2.7	CARE-HF.....	74
3.2.8	CARE-HF-LTFU	75
3.2.9	PROSPECT	76
3.2.10	MADIT-CRT	77
3.2.11	REVERSE.....	78

3.2.12	RAFT.....	79
3.2.13	BLOCK-HF.....	79
3.2.14	BIOPACE.....	79
3.3	DEFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE	80
3.4	INDICATIONS	81
3.4.1	INDICATIONS ACTUELLES.....	81
3.4.1.1	La sévérité de l'insuffisance cardiaque	82
3.4.1.2	La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche systolique.....	83
3.4.1.3	La dilatation ventriculaire gauche	83
3.4.1.4	La durée du QRS sur l'électrocardiogramme de surface.....	84
3.4.2	INDICATIONS DANS LA FIBRILLATION ATRIALE	85
3.4.3	INDICATIONS FUTURES	87
3.4.3.1	Les patients en insuffisance cardiaque asymptomatiques	87
3.4.3.2	Les patients avec des QRS fins	87
3.4.3.3	Les patients avec une indication conventionnelle de stimulation cardiaque.....	88
3.5	TECHNIQUES D'IMPLANTATION	90
3.6	COMPLICATIONS.....	94
3.7	PROGRAMMATIONS	95
3.7.1	LE DELAI ATRIO-VENTRICULAIRE (DAV).....	95
3.7.2	LE DELAI INTER-VENTRICULAIRE	96
3.8	PATIENTS REPONDEURS ET NON REPONDEURS	96
4.	<u>MATERIELS ET METHODES.....</u>	<u>97</u>
4.1	METHODES	97
4.1.1	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	97
4.1.2	RECUEIL DES DONNEES.....	97
4.2	PROCEDURE D'IMPLANTATION.....	101
4.2.1	L'ABORD TRANSVEINEUX	102
4.2.2	L'ABORD CHIRURGICAL.....	103
4.2.3	L'ABORD ENDOCARDIQUE	103
4.3	ANALYSE STATISTIQUE	103
5.	<u>RESULTATS</u>	<u>104</u>

5.1	DESCRIPTIF DE LA POPULATION	105
5.1.1	AGE ET SEXE.....	105
5.1.2	ANTECEDENTS	106
5.1.3	TRAITEMENTS.....	108
5.1.4	PARAMETRES ECHOGRAPHIQUES	109
5.1.5	ELECTROCARDIOGRAMME.....	111
5.2	PROCEDURE.....	112
5.3	SUIVI A 6 MOIS.....	116
5.3.1	LES CRITERES PRINCIPAUX DE JUGEMENT	116
5.3.2	LES CRITERES SECONDAIRES	119
5.4	SUIVI AU LONG COURS	123
5.4.1	LES CRITERES PRINCIPAUX DE JUGEMENT	124
5.4.2	LES CRITERES SECONDAIRES	127
6.	<u>DISCUSSION.....</u>	<u>141</u>
6.1	POPULATION.....	141
6.2	REPONSE A LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE	143
6.2.1	CLASSE NYHA.....	144
6.2.2	FEVG	144
6.2.3	DTDVG	145
6.3	FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE	145
6.4	SURVIE	148
6.5	FACTEURS INFLUENÇANT LA SURVIE.....	148
6.6	EVOLUTION DES TRAITEMENTS.....	150
6.7	LIMITES DE L'ETUDE	151
6.8	PERSPECTIVES D'AVENIR	151
7.	<u>CONCLUSION</u>	<u>153</u>

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

SERMENT D'HIPPOCRATE

RESUME

TERMINOLOGIE

BBD : Bloc de branche droit

BBG : Bloc de branche gauche

BNP : Brain natriuretic peptid

CHRU : Centre Régional Hospitalier Universitaire

CRT : Cardiac Resynchronization Therapy

DACM : Dispositif d'Assistance Circulatoire Mécanique

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable

DDN : Date des Dernières Nouvelles

DTDVG : Diamètre TéléDiastolique du Ventricule Gauche

ECG: Electrocardiogramme

ESC: European Society of Cardiology

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HTA : Hypertension Artérielle

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

NYHA : New York Heart Association

OAD : Oblique Antérieur Droit

OAG : Oblique Antérieur Gauche

OAP : Œdème Aigu du Poumon

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

VTD : Volume TéléDiastolique

VTS : Volume TéléSystolique

1. INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est la voie finale commune de nombreuses pathologies cardiaques. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), recense 600 000 à 1 000 000 de patients insuffisants cardiaques en France [1-2]. Il s'agit d'une maladie grave, grevée d'une morbi-mortalité sévère. Bien que le traitement médicamenteux actuel améliore les symptômes et le pronostic des patients, l'absence de traitement curatif et le caractère évolutif de la maladie ont conduit à rechercher d'autres axes thérapeutiques.

Depuis le début des années 90, la stimulation cardiaque par pacemaker multisite est proposée en complément des thérapeutiques traditionnelles dans l'insuffisance cardiaque chez les patients les plus symptomatiques. Cette technique a profondément transformé les concepts habituellement associés à la stimulation. Elle est utilisée non pour compenser une bradycardie ou prévenir un trouble du rythme, mais pour modifier la manière dont le muscle cardiaque se contracte et ainsi en modifier le rendement.

Notre étude rétrospective monocentrique a pour but de décrire les caractéristiques des patients ayant bénéficié de l'implantation d'un pacemaker multisite au CHRU de Limoges depuis que cette technique y est pratiquée, d'en assurer un suivi au long cours et de comparer nos résultats avec les données de la littérature.

2. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

2.1 DEFINITION

L'insuffisance cardiaque est définie par une incapacité du cœur à fournir un débit cardiaque suffisant pour des pressions de remplissage normales.

Il est habituel d'un point de vue pratique de distinguer deux types d'insuffisance cardiaque : d'un côté, les insuffisances cardiaques systoliques ou avec une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG < 45 %), c'est-à-dire une diminution de la force de contraction du myocarde ; de l'autre, les insuffisances cardiaques diastoliques ou insuffisances cardiaques à fraction d'éjection conservée (FEVG > 45 %), définies par une diminution de la compliance ou une anomalie de la relaxation, ce qui entraîne une gêne au remplissage diastolique du ventricule. Dans le cadre de ce travail, nous allons nous intéresser avant tout à ces premières.

2.2 EPIDEMIOLOGIE

Dans les pays occidentaux, l'insuffisance cardiaque est la seule atteinte cardiaque dont l'incidence et la prévalence augmentent en raison du vieillissement de la population et du fait de la meilleure prise en charge des cardiopathies et de l'HTA[3].

En 2000, la prévalence de l'insuffisance cardiaque en Europe était estimée à 5,3 millions de personnes ; cette prévalence devrait probablement doubler d'ici 2030 [4].

En France, 600 000 à 1 000 000 de patients présentent une insuffisance cardiaque, avec un âge moyen de 75 à 77 ans. L'incidence est de 80 000 à 120 000 nouveaux cas par an [1]. Selon le réseau sentinelle de l'INSERM, l'insuffisance cardiaque est présente chez 11.9% des patients consultant en médecine générale âgés de plus de 60 ans [5].

L'étude de cohorte de Framingham, débutée en 1948 sous la direction du *National Heart Institute* (désormais connue sous le nom de *National Heart, Lung and Blood Institute*), s'est intéressée à l'épidémiologie des maladies cardio-vasculaires au sein de cette petite ville du Massachusetts, aux environs de Boston. En 1948, elle enrôle donc 5 209 habitants, hommes et femmes, âgés entre 30 et 62 ans, non sélectionnés ; en 1971 est enrôlée la deuxième génération représentée par 5 124 habitants, puis en avril 2002 est incluse la troisième génération, c'est-à-dire les petits enfants issus de la cohorte originelle.

D'après cette étude, l'insuffisance cardiaque apparaît comme une maladie du sujet âgé : l'âge moyen au diagnostic d'insuffisance cardiaque est de 70 ans. L'incidence augmente avec l'âge, passant de 3 cas pour 1000 par an entre 50 et 59 ans, à 27 cas entre 80 et 89 ans ; cette incidence est diminuée d'environ un tiers chez la femme.

La maladie coronaire et l'hypertension artérielle sont responsables de la majorité des cas d'insuffisance cardiaque dans les pays occidentaux. Dans l'étude de Framingham, parmi les patients insuffisants cardiaques, 70% des hommes et 78% des femmes étaient hypertendus, et 59% des hommes et 48% des femmes souffraient d'une insuffisance coronaire, l'association des deux pathologies étant retrouvée chez 40% des patients [6].

Depuis les années 1990, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a progressé [7]. En 1991, aux Etats-Unis, l'insuffisance cardiaque était notée comme diagnostic principal de 790 000 hospitalisations et représentait le premier diagnostic associé posé lors de l'hospitalisation chez des sujets de plus de 65 ans.

En France, l'insuffisance cardiaque est responsable de 150 000 hospitalisations par an ; la durée moyenne d'hospitalisation est évaluée à 11 jours ; on dénombre en moyenne 2 hospitalisations par an et par patient. Par ailleurs, le diagnostic d'insuffisance cardiaque est posé chez 24% des patients hospitalisés pour une toute autre cause [1-2]. Le nombre de réadmissions à l'hôpital après un premier épisode d'insuffisance cardiaque est très important, particulièrement chez les patients de plus de 75 ans [7-8]. Dans l'étude EPICAL, première grande étude épidémiologique hospitalière réalisée en France dans l'insuffisance cardiaque grave, le taux de réadmission était de 81% dans les 18 mois [9].

Il s'agit d'une maladie grave, grevée d'une mortalité élevée, avec plus de 32 000 décès par an en France.

La cause de décès est dans 81.5% d'origine cardio-vasculaire : dans 42% des cas, il s'agit d'une mort subite, dans 36% des cas, le décès est lié à la progression de l'insuffisance cardiaque [10-20]. Les résultats d'une grande enquête européenne (*European Failure Survey*) mettent en évidence une mortalité de 14% au cours des 3 premiers mois de suivi après hospitalisation pour insuffisance cardiaque [8].

Le coût de l'insuffisance cardiaque est évalué à 20 000 euros par an pour un patient à un stade avancé de la maladie, soit à l'échelle d'un pays, plus d'un million d'euros par an. Cela représente 1.5 à 2% du budget santé.

L'insuffisance cardiaque pèse lourd dans la balance de la santé publique et son retentissement socio-économique est majeur du fait de la limitation fonctionnelle importante qu'elle impose aux patients et du coût des thérapeutiques : les médicaments, les hospitalisations, les prothèses, les dispositifs d'assistance circulatoire et les transplantations cardiaques.

2.3 ETIOLOGIES

Les causes les plus courantes d'altération fonctionnelle du cœur sont une lésion ou une perte de myocarde, une ischémie aiguë ou chronique, une augmentation des résistances vasculaires par une hypertension, une valvulopathie ou l'apparition d'une tachyarythmie comme une fibrillation auriculaire.

La cardiopathie ischémique est de loin la cause la plus fréquente de pathologie myocardique, responsable actuellement de 70% des insuffisances cardiaques. Les valvulopathies en représentent 10%.

2.3.1 Insuffisance cardiaque gauche

2.3.1.1 Cardiopathies ischémiques

Sur le plan physio-pathologique, les artères coronaires ont pour fonction d'irriguer le myocarde en apportant l'énergie nécessaire à sa contraction.

Il existe normalement un équilibre permanent entre l'apport et le besoin en oxygène des cellules, régulé par le tonus vasomoteur. En cas de sténose artérielle coronaire, un déséquilibre se crée, surtout à l'effort, aboutissant à une ischémie myocardique et à une crise angineuse. Si l'artère s'obstrue, le territoire myocardique en aval n'est plus irrigué. En l'absence de circulation collatérale, il meurt et il se constitue ainsi un infarctus du myocarde.

Dans l'étude de Framingham, l'évolution des étiologies en fonction du temps révèle que la fréquence des cardiopathies ischémiques responsables d'insuffisance cardiaque n'a cessé d'augmenter : elles sont passées de 22% dans les années 50 à 67% dans les années 80 [6].

Leur survenue est liée, le plus souvent, à la présence de facteurs de risque (tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, hypertension artérielle, obésité).

2.3.1.2 Cardiopathies dilatées

Ces cardiopathies sont définies par l'association d'une dilatation du ventricule gauche et d'une dysfonction systolique ($FE < 45\%$). Elles sont soit idiopathiques, soit secondaires : à un facteur nutritionnel comme la carence en vitamine B1, métabolique comme l'hyperthyroïdie, infectieux comme la myocardite virale, toxique comme au décours de certaines chimiothérapies, alcooliques, rythmiques comme la tachycardie supraventriculaire rapide évoluant au long cours.

2.3.1.3 Hypertension artérielle

Elle est responsable au début d'une hypertrophie ventriculaire gauche engendrant une altération de la fonction diastolique et pouvant évoluer vers une dysfonction systolique avec dilatation ventriculaire

2.3.1.4 Cardiopathies valvulaires

Sur le plan physiopathologique, le rétrécissement valvulaire est un défaut d'ouverture de la valve avec pour conséquence une gêne au remplissage diastolique ventriculaire pour les atteintes mitrale ou tricuspide, et une gêne à l'éjection systolique ventriculaire pour les atteintes aortique et pulmonaire. L'insuffisance valvulaire se définit comme une perte d'étanchéité de la valve fermée. Elle entraîne un remplissage systolique rétrograde anormal de l'oreillette pour les atteintes mitrale ou tricuspide, et un remplissage diastolique ventriculaire supplémentaire anormal pour les atteintes aortique ou pulmonaire. Le terme de maladie valvulaire désigne l'association d'un rétrécissement et d'une insuffisance sur une même valve.

- Le rétrécissement mitral : son étiologie est le rhumatisme articulaire aigu (RAA). Les signes en sont la dyspnée, l'insuffisance cardiaque (OAP et insuffisance cardiaque droite), l'hémoptysie en cas d'hypertension pulmonaire, l'embolie artérielle ou la thrombose de l'oreillette gauche en cas de fibrillation auriculaire.
- L'insuffisance mitrale : ses étiologies sont multiples : RAA, endocardite d'Osler, dystrophie ou dégénérescence valvulaire, dysfonction ou rupture de pilier d'origine ischémique, rupture de cordage. Les signes en sont la dyspnée, l'insuffisance cardiaque gauche puis globale.
- Le rétrécissement aortique : son étiologie la plus fréquente est la dégénérescence valvulaire avec calcifications souvent massives, observées chez le sujet âgé. Le rétrécissement aortique congénital est rare. Les signes fonctionnels sont observés à l'effort sous la forme d'une dyspnée, d'un angor ou d'une syncope. L'insuffisance cardiaque gauche est observée dans les formes évoluées. Sur le plan physiopathologique, le rétrécissement aortique entraîne en amont une surcharge barométrique du ventricule gauche, et en aval des lésions de jet sur l'aorte, secondaire à la propulsion du sang à travers le "gicleur" aortique.
- L'insuffisance aortique : ses étiologies en sont multiples : RAA, bicuspidie vieillie, endocardite d'Osler, dystrophie, dissection et anévrysme aortique. Dans l'insuffisance aortique chronique, la tolérance peut être longtemps excellente et le patient asymptomatique. A l'inverse, dans les formes aiguës, l'insuffisance cardiaque avec OAP peut être majeure obligeant à une chirurgie urgente. Sur le plan

physiopathologique, l'insuffisance aortique entraîne une surcharge volumétrique du ventricule gauche induite par la fuite valvulaire diastolique aortique avec pour effet à la systole suivante une surcharge volumétrique de l'aorte.

2.3.1.5 Cardiopathies hypertrophiques

Elles sont caractérisées par une hypertrophie du ventricule gauche, prédominant au niveau du septum interventriculaire. La fonction systolique est souvent préservée, tandis que la fonction diastolique est atteinte précocément. L'hypertrophie idiopathique, dont le diagnostic n'est retenu qu'après avoir exclu les causes secondaires, notamment l'hypertension artérielle systémique, a une prévalence estimée à 0.2% dans la population générale. Les cardiomyopathies hypertrophiques peuvent être sporadiques ou familiales avec une transmission autosomique dominante.

2.3.1.6 Cardiopathies restrictives

Elles sont caractérisées par une diminution de la compliance du ventricule gauche, d'où un défaut de remplissage. Ces cardiopathies sont liées à des maladies de surcharge, telles l'amylose et l'hémochromatose, touchant l'endocarde et le myocarde, qui entraînent de façon schématique une augmentation de la rigidité intrinsèque.

2.3.1.7 Troubles du rythme

Des troubles du rythme supraventriculaire, notamment les fibrillations auriculaires à fréquence ventriculaire rapide, peuvent induire une " cardiomyopathie rythmique ". On peut observer la régression des signes d'insuffisance cardiaque et de la dilatation ventriculaire si le rythme sinusal peut être durablement rétabli.

2.3.1.8 Cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales sont par définition les malformations du cœur ou des gros vaisseaux qui en partent existant à la naissance. Leur fréquence est de 7 à 8 pour 1000 naissances (soit environ 5000 cas en France). La communication interventriculaire est la plus fréquente des cardiopathies congénitales (20-25%).

2.3.1.9 Insuffisances cardiaques à débit élevé

Leurs étiologies sont les suivantes : hyperthyroïdies, fistules artério-veineuses, béri-béri (carence en vitamine B1), maladie de Paget, grandes anémies.

2.3.2 Insuffisance cardiaque droite

2.3.2.1 Insuffisance cardiaque gauche

Toutes les étiologies d'insuffisance cardiaque gauche peuvent causer une insuffisance cardiaque droite par augmentation des pressions de remplissage en amont.

2.3.2.2 Cœur pulmonaire chronique

Le cœur pulmonaire chronique est défini par l'hypertrophie et/ou la dilatation du ventricule droit, secondaire aux anomalies du système respiratoire. La défaillance du ventricule droit survient lorsque les mécanismes d'adaptation, à savoir l'hypertrophie et la dilatation, ne peuvent plus compenser l'augmentation de la post-charge.

Cette défaillance cardiaque droite peut survenir suite aux maladies suivantes : l'embolie pulmonaire, les insuffisances respiratoires obstructives et restrictives.

2.3.2.3 Cœur pulmonaire aigu

Le cœur pulmonaire aigu peut être défini comme une situation clinique au cours de laquelle le ventricule droit est soudain soumis à une post-charge excessive. Le cœur pulmonaire aigu s'observe essentiellement au cours d'une embolie pulmonaire massive, ou bien dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans ces deux situations, l'impédance à l'éjection pour le ventricule droit se trouve brutalement majorée, ce qui réduit le volume de l'éjection, produisant une dilatation ventriculaire droite par augmentation du résidu post-systolique. Ainsi, le cœur pulmonaire aigu associe une surcharge systolique et diastolique du ventricule droit.

2.3.2.4 Infarctus du ventricule droit

Il est souvent dû à l'occlusion proximale d'une artère coronaire droite. Sa sévérité résulte des dégâts myocardiques, des effets restrictifs du péricarde et de l'interaction mécanique entre les deux ventricules par le biais du septum, la nécrose ventriculaire droite pouvant entraîner une adiaastolie ainsi qu'un bas débit aggravé par de fréquents troubles rythmiques.

2.3.2.5 Insuffisance tricuspidienn

Lorsqu'elle est acquise, elle est associée en général à une valvulopathie mitrale avec pour origine le RAA. Dans les formes congénitales, c'est la maladie d'Ebstein qui en est la cause.

2.3.2.6 Certaines cardiopathies congénitales

Le rétrécissement pulmonaire : il est congénital, découvert dans la petite enfance, mais reste le plus souvent asymptomatique.

2.3.2.7 Autres causes

Les tumeurs du ventricule droit, la péricardite constrictive sont des causes plus rares d'insuffisance cardiaque.

2.4 PHYSIOPATHOLOGIE

L'insuffisance cardiaque peut se définir par l'incapacité du cœur, pour des pressions de remplissage normales, à fournir un débit adapté aux besoins de l'organisme.

Le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systémique, lui-même sous la dépendance de :

- la précharge, assimilable au volume télédiastolique : d'après la loi de Franck-Starling, plus la précharge augmente, c'est-à-dire plus les fibres myocardiques sont étirées avant leur contraction, plus la force de contraction augmente... jusqu'à un certain point : une augmentation trop importante de l'étirement des fibres conduit à une diminution de leur force contractile.
- la contractibilité myocardique ou inotropisme : elle représente la force de contraction du myocarde indépendamment de ses conditions de charge.
- la post-charge : elle est représentée par l'obstacle à l'éjection du ventricule, assimilable à la tension pariétale, et dépend surtout des résistances artérielles (systémiques pour le ventricule gauche, pulmonaires pour le ventricule droit)

A côté des changements de structure et de géométrie du ventricule gauche, d'autres mécanismes participent au maintien du débit cardiaque en cas de dysfonction de la pompe cardiaque. Ces phénomènes, en grande partie gouvernés par l'action neuro-hormonale, ont des effets bénéfiques indiscutables à court terme. Leurs effets à long terme peuvent cependant s'avérer délétères.

2.4.1 Les mécanismes d'adaptation au niveau cardiaque

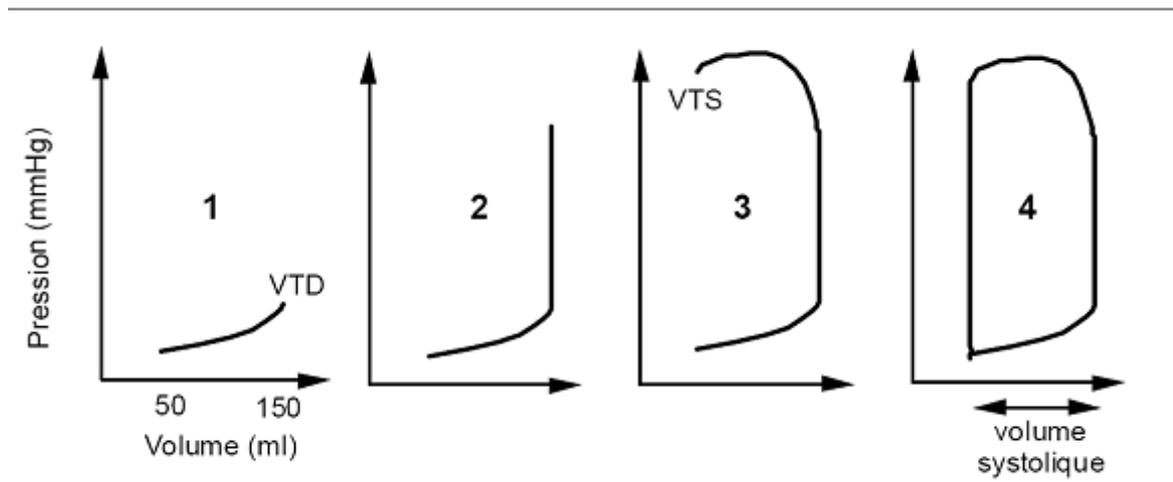


Figure 1 : Courbe pression-volume du ventricule gauche au cours du cycle cardiaque

Les chiffres correspondent aux 4 phases du cycle cardiaque:

(1) Le ventricule gauche se remplit en diastole pour atteindre le volume télédiastolique (VTD), et la pression ventriculaire augmente jusqu'à la pression télédiastolique qui dépend de la compliance diastolique.

(2) Le remplissage ventriculaire gauche est terminé, la valve mitrale est fermée, la valve aortique n'est pas encore ouverte et le ventricule commence à se contracter: phase de contraction isovolumique lors de laquelle la pression s'élève sans variation de volume.

(3) La valve aortique s'ouvre, et le ventricule gauche éjecte son contenu dans l'aorte et diminue de volume jusqu'à atteindre le volume télésystolique (VTS).

(4) La valve aortique est fermée et la valve mitrale n'est pas encore ouverte, alors que la contraction ventriculaire gauche est terminée: phase de relaxation isovolumique lors de laquelle la pression baisse sans variation de volume.

La relation entre le volume (V) et la pression (P) ventriculaire est curvilinéaire en télédiastole et linéaire en télésystole. Ces 2 relations caractérisent le fonctionnement du ventricule. Les coordonnées P-V en télédiastole définissent la précharge et en télésystole la postcharge.

En clinique, le reflet de la précharge est la pression capillaire pulmonaire moyenne, et le reflet de la postcharge est la pression artérielle.

La surface délimitée par la courbe P-V correspond au travail cardiaque.

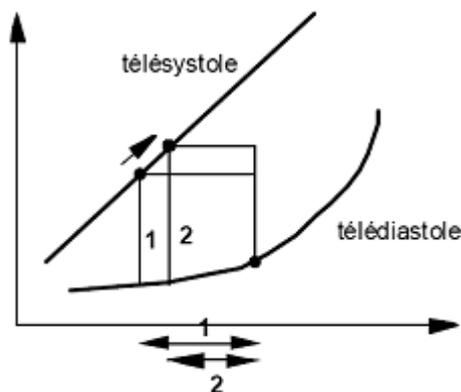


Figure 2 : Adaptation à une augmentation de postcharge

En cas d'augmentation de la postcharge sans variation de la précharge, le volume télésystolique augmente (et le volume d'éjection systolique diminue) selon la droite d'inotropisme du ventricule.

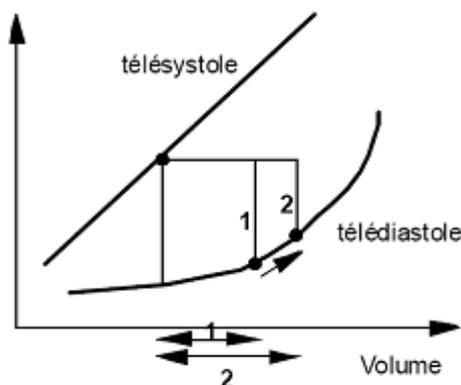


Figure 3 : Adaptation à une augmentation de précharge

En cas d'augmentation de la précharge sans variation de la postcharge, le volume télédiastolique augmente selon la relation définie par la relation curvilinéaire de compliance diastolique et secondairement le volume d'éjection augmente (loi de Starling).

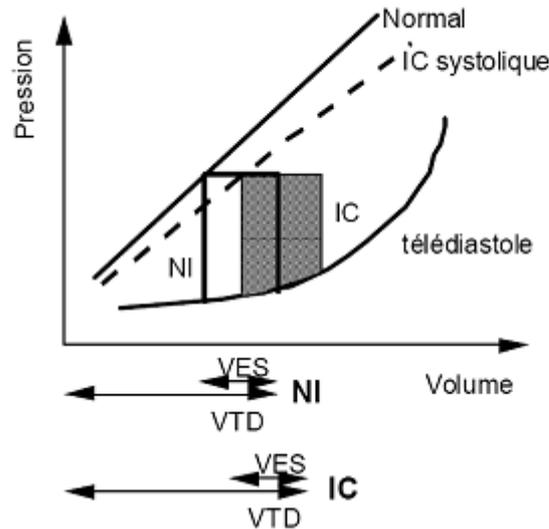


Figure 4 : Insuffisance cardiaque par dysfonction systolique

En cas d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, la droite d'inotropisme est déplacée en bas et à droite: Pour maintenir une même pression systolique et un même volume d'éjection, le ventricule doit se dilater: la fraction d'éjection (VES / VTD) diminue donc. Le ventricule défaillant est particulièrement sensible à une variation de la postcharge.

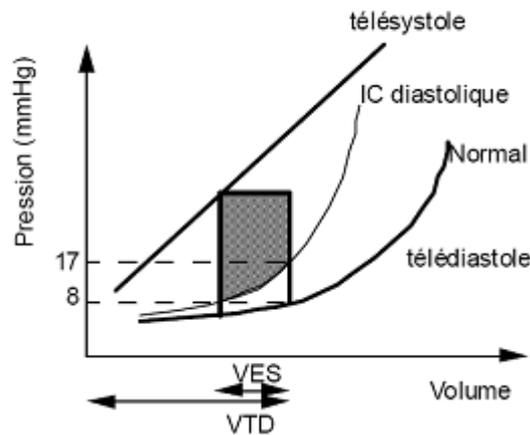


Figure 5 : Insuffisance cardiaque par dysfonction diastolique

En cas d'insuffisance cardiaque par dysfonction diastolique, la courbe de compliance diastolique est déplacée en haut et à gauche et le ventricule de dimensions normales ou souvent même réduites. Pour atteindre un même volume télédiastolique, la pression diastolique doit s'élever de façon importante (de 8 à 17 mmHg dans l'exemple présent).

Le ventricule est particulièrement sensible à une variation de précharge. Par contre, le ventricule n'étant pas dilaté, la fraction d'éjection est conservée. L'insuffisance cardiaque par dysfonction diastolique peut être la conséquence de plusieurs phénomènes, dont l'effet se ressent à différentes phases de la diastole.

L'activation sympathique entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité. Elle permet aussi de maintenir le débit cardiaque face à la baisse du volume d'éjection systolique à court et moyen terme. Ces effets sont à long terme limités par un phénomène de désensibilisation (diminution de l'expression des récepteurs β au niveau myocardique), par une augmentation induite du travail du cœur et par la survenue d'arythmies.

2.4.2 Les mécanismes d'adaptation au niveau périphérique

2.4.2.1 La vasoconstriction artériolaire

Sous la dépendance de l'activation du système sympathique et d'autres systèmes hormonaux vasoconstricteurs (angiotensine 2, endothéline...), elle permet de maintenir une pression de perfusion aortique suffisante et de maintenir les débits au niveau de certains organes vitaux (cerveau, cœur) au détriment de la circulation cutanée, musculaire, splanchnique et rénale.

A long terme, la vasoconstriction périphérique contribue à augmenter la post-charge et le travail du ventricule gauche, et joue donc un rôle délétère sur l'évolution de la cardiopathie.

2.4.2.2 L'augmentation de l'extraction périphérique d'oxygène

La baisse du débit cardiaque à l'effort puis au repos s'accompagne d'une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène secondaire à une diminution du contenu veineux en oxygène. Ceci témoigne d'une augmentation de la capacité périphérique d'extraction de l'oxygène.

2.4.2.3 La rétention hydro-sodée

Elle contribue également à l'augmentation de la précharge et au maintien de la volémie. Lorsqu'elle est excessive, elle est à l'origine de signes congestifs au niveau pulmonaire et des oedèmes interstitiels et des séreuses.

2.4.3 Les troubles de la conduction

Ces modifications neuro-hormonales et hémodynamiques vont induire à long terme une altération de l'architecture cardiaque appelée remodelage.

Celui-ci aboutit au maintien du volume systolique et à la normalisation des besoins en oxygène du myocarde en normalisant les contraintes. L'augmentation de la masse ventriculaire gauche qui en résulte est caractérisée par une hypertrophie myocytaire et une augmentation du tissu interstitiel sous la forme d'une accumulation de collagène, créant des zones de fibrose.

Cette fibrose, suivant sa localisation, peut entraîner l'apparition de troubles de la conduction : au niveau de la jonction atrio-ventriculaire, un bloc atrio-ventriculaire du premier degré est responsable d'un raccourcissement de la diastole (asynchronisme atrio-ventriculaire) ; au niveau myocardique, elle peut générer des troubles diffus de conduction avec à l'ECG un bloc de branche, qui est le plus souvent un bloc de branche gauche; ces troubles de conduction intramyocardiques génèrent un asynchronisme intraventriculaire gauche ou interventriculaire.

Ces troubles de conduction sont observés chez 25 à 50% des patients affectés d'une insuffisance cardiaque sévère et aggravent dans un cercle vicieux les fonctions systolique et diastolique du myocarde. Ils peuvent également induire ou majorer une insuffisance mitrale.

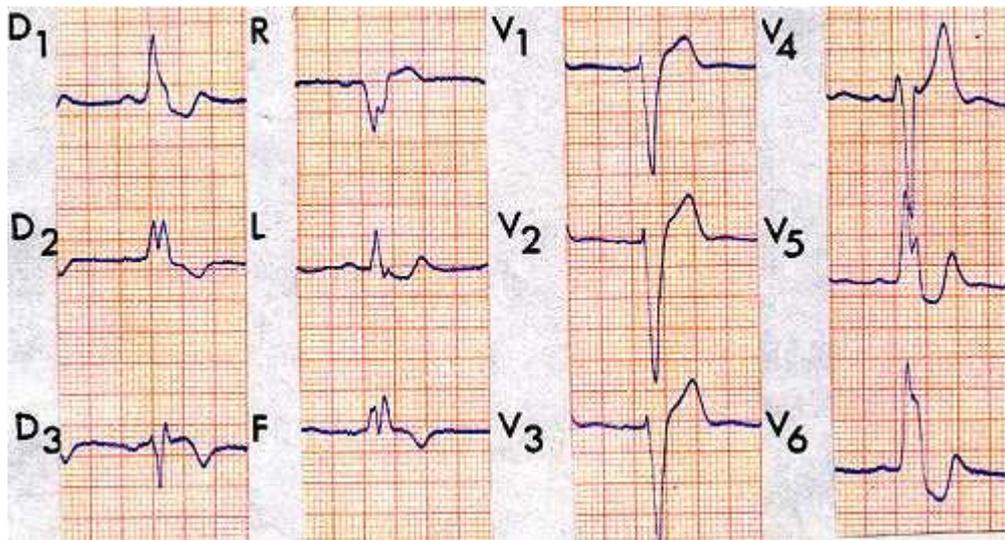


Figure 6 : Un exemple de bloc de branche gauche, reflet d'un trouble de la conduction et d'un asynchronisme interventriculaire.

2.5 CLINIQUE

2.5.1 Physiopathologie des signes cliniques

L'apparition des signes cliniques relève de deux mécanismes physiopathologiques. L'asthénie et l'altération de l'état général sont secondaires à la baisse du débit cardiaque. Les signes congestifs sont secondaires à l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire : à gauche, l'augmentation de la pression télé-diastolique du ventricule gauche est responsable d'une élévation de la pression capillaire pulmonaire, se traduisant par la dyspnée d'effort puis de décubitus (orthopnée) ; à droite, l'augmentation des pressions de remplissage du ventricule droit se répercute en amont, se traduisant par l'apparition d'une turgescence jugulaire, une hépatomégalie avec reflux hépato-jugulaire, des oedèmes des membres inférieurs.

2.5.2 Signes fonctionnels

2.5.2.1 La dyspnée

C'est le maître symptôme de l'insuffisance cardiaque.

La dyspnée d'effort apparaît au départ pour des efforts importants et peut s'accroître jusqu'à gêner l'activité courante. La dyspnée de décubitus, ou orthopnée, survient à un stade ultérieur de la maladie. Le patient est gêné lorsqu'il est à plat : il doit donc dormir avec des oreillers, voire demi-assis. L'orthopnée se chiffre classiquement par le nombre d'oreillers nécessaires.

La NYHA (New York Heart Association) a proposé une classification semi-quantitative de cette dyspnée, et bien qu'imparfaite, elle reste la plus utilisée en pratique quotidienne du fait de sa simplicité. L'évaluation de cette gêne à l'effort est parfois difficile, car les patients adaptent leur activité pour éviter d'être gênés.

STADE I	Patient ayant une cardiopathie, mais se disant asymptomatique
STADE II	Patient gêné par de l'essoufflement ou de la fatigue pour des efforts importants et inhabituels
STADE III	Patient gêné pour des efforts de la vie courante
STADE IV	Patient gêné au moindre effort ou ayant une dyspnée de repos

Tableau 1 : Classification de la dyspnée selon la NYHA

A un stade plus avancé de la maladie, souvent à la faveur d'un facteur décompensant l'insuffisance cardiaque (poussée hypertensive, écart de régime sans sel, poussée ischémique, trouble du rythme, infection, anémie...), le patient peut présenter un tableau d'œdème aigu du poumon : il s'agit d'une détresse respiratoire aiguë survenant au repos, avec sensation d'étouffement malgré la position assise, polypnée superficielle et toux incessante ramenant une expectoration mousseuse typiquement rose saumonée.

L'œdème pulmonaire est la traduction d'une accumulation de liquide d'origine plasmatique dans le tissu interstitiel puis d'une inondation alvéolaire. Ce tableau constitue une urgence thérapeutique.

2.5.2.2 Les signes de bas débit

Ils se manifestent de la façon suivante : asthénie, fatigabilité à l'effort, altération de l'état général, troubles digestifs liés au bas débit mésentérique, hépatalgie d'effort se traduisant par des pesanteurs douloureuses de l'hypochondre droit secondaires à la distension de la capsule hépatique, ralentissement psycho-moteur traduisant une hypoperfusion cérébrale; enfin, une polyurie essentiellement nocturne est parfois notée, traduisant l'amélioration du débit sanguin rénal par le décubitus et le repos.

2.5.3 Signes cliniques

2.5.3.1 Examen cardiaque

Le signe le plus fréquent est la tachycardie.

La palpation permet parfois de noter un choc de pointe dévié vers l'aisselle, ce qui traduit la dilatation ventriculaire gauche.

L'auscultation peut retrouver un galop proto-diastolique (B3) qui traduit l'élévation de la pression télé-diastolique du ventricule gauche. Un galop pré-systolique (B4) est présent quand il existe des troubles de la compliance et/ou de la relaxation. Un éclat du B2 au foyer pulmonaire peut être entendu lorsqu'il existe une hypertension artérielle pulmonaire.

Un souffle holosystolique d'insuffisance mitrale fonctionnelle (sur dilatation de l'anneau mitral du fait de la dilatation ventriculaire) est souvent présent.

La pression artérielle est souvent basse et pincée, surtout dans les formes sévères en raison de la baisse du débit cardiaque et de l'effet des médicaments.

2.5.3.2 Examen pulmonaire

L'auscultation pulmonaire recherche la présence de râles crépitants ou sous-crépitanants remontant plus ou moins haut vers les sommets. Les sibilants sont fréquents chez les sujets âgés. Une diminution du murmure vésiculaire dans les bases traduit un épanchement pleural bilatéral fréquent.

2.5.3.3 Les signes congestifs d'insuffisance cardiaque droite

De nombreux patients présentent lors des épisodes de décompensation des signes d'insuffisance cardiaque droite qui traduisent la rétention hydrosodée et souvent une élévation de la pression pulmonaire postcapillaire.

La turgescence jugulaire est recherchée chez un patient en décubitus en position demi-assise : elle se manifeste par une dilatation anormalement visible de la veine jugulaire qui fait saillie sous la peau.

Le reflux hépato-jugulaire traduit l'augmentation anormale de la pression au niveau de la veine jugulaire après compression manuelle du foie : l'expansion de la veine jugulaire pendant la compression signe l'existence d'une congestion hépatique et l'incapacité du cœur droit à assimiler le volume sanguin supplémentaire ainsi déplacé par la compression.

L'hépatomégalie est souvent précoce, la palpation révèle un foie augmenté de volume, ferme, régulier et douloureux à la compression.

Les œdèmes périphériques prédominent au niveau des parties déclives du corps, c'est-à-dire au niveau des membres inférieurs chez les patients ambulatoires et au niveau des membres inférieurs et des lombes chez les patients alités. Ces œdèmes sont bilatéraux, mous, blancs, indolores et prennent le godet.

L'ascite est tardive et se voit souvent après une longue période d'augmentation des pressions veineuses.

D'autres séreuses peuvent être touchées par cette accumulation de liquide, comme le péricarde, ce qui réalise parfois de véritables tableaux d'anasarque.

2.6 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

2.6.1 Bilan biologique

Une insuffisance cardiaque non traitée s'accompagne rarement de troubles hydro-électrolytiques ; en revanche, des anomalies hydro-électrolytiques sont fréquemment notées chez l'insuffisant cardiaque traité.

Ainsi, le régime sans sel associé au traitement diurétique est parfois associé à une hyponatrémie, qui est aggravée par la diminution de la capacité rénale à extraire l'eau et qui est souvent associée à des signes de rétention hydro-sodée.

La diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, secondaire à la baisse du débit cardiaque et parfois aggravée par la restriction hydro-sodée et par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, peut entraîner une altération de la fonction rénale avec une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques.

Une hypokaliémie est parfois notée et est souvent secondaire au traitement diurétique. En revanche, l'administration simultanée d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'épargneurs du potassium peut entraîner une hyperkaliémie, d'autant plus fréquente qu'il existe une insuffisance rénale associée.

Des anomalies du bilan hépatique ne sont pas rares dans l'insuffisance cardiaque évoluée : elles sont soit secondaires à la congestion hépatique, soit en rapport avec un bas débit hépatique. Enfin, des troubles de l'hémostase par insuffisance hépato-cellulaire sont l'apanage des formes terminales d'insuffisance cardiaque.

Plusieurs études ont rattaché une baisse de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations en hausse de peptides natriurétiques. Le peptide natriurétique de type B (BNP) et son précurseur le NT-proBNP ont été étudiés dans l'insuffisance cardiaque, la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique et l'infarctus du myocarde. Ils peuvent être utiles comme test d'exclusion en raison de valeurs prédictives négatives élevées. Dans les services d'accueil d'urgence, le dosage du BNP permet de différencier la dyspnée d'origine cardiaque de la dyspnée d'origine pulmonaire.

2.6.2 Radiographie thoracique

Un rapport cardio-thoracique augmenté (supérieur à 0.5) traduit une cardiomégalie, avec en cas de dilatation du ventricule gauche, une saillie de l'arc inférieur gauche plongeant sous le diaphragme.

La stase pulmonaire se traduit par ordre de gravité croissante par :

- une tendance à la redistribution vasculaire de la base vers les sommets
- un œdème intersticiel avec lignes de Kerley, et aspect flou des gros vaisseaux hilaires et des images réticulo-nodulaires prédominant aux bases
- un œdème alvéolaire avec des opacités floconneuses à contours flous partant des hiles vers la périphérie (aspect dit en « ailes de papillon ») ; ces opacités sont le plus souvent bilatérales mais des formes unilatérales trompeuses peuvent se voir.

Enfin, la radiographie thoracique peut mettre en évidence des épanchements pleuraux uni ou bilatéraux.

2.6.3 Electrocardiogramme

L'ECG retrouve des signes en rapport avec la cardiopathie initiale : signes de cardiopathie ischémique et séquelles d'infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche du rétrécissement aortique...

Dans les cardiopathies évoluées, la présence d'un bloc de branche est fréquente.

L'ECG (voire le Holter-ECG) permet également la recherche de troubles du rythme : cause, conséquence ou facteur aggravant de l'insuffisance cardiaque.

2.6.4 Echographie-doppler cardiaque

L'échocardiographie couplée au doppler est devenue l'examen clé à réaliser devant toute suspicion d'insuffisance cardiaque.

Outre la recherche de la cardiopathie causale (valvulopathie, anomalies de la cinétique segmentaire, hypertrophie du ventricule gauche...), l'échographie permet de mesurer les paramètres suivants.

2.6.4.1 Les diamètres et les volumes ventriculaires

Le diamètre ventriculaire gauche est obtenu en mode TM, lorsque le faisceau d'ultrasons est perpendiculaire au septum et à la paroi postérieure ; on parle de dilatation lorsque le diamètre télédiastolique est supérieur à 56 mm ou lorsque le diamètre ventriculaire gauche indexé est supérieur à 27 mm/m².

La mesure des volumes ventriculaires fait appel à des modélisations géométriques, il est donc possible d'évaluer le volume du ventricule gauche à l'aide de son seul diamètre D. Pour cela, on assimile le ventricule gauche à une cavité ellipsoïdale dont les petits axes sont égaux à ce diamètre et le grand axe égal au double de ce diamètre.

$$\text{Volume : } V = 4 \pi/3 * 2D/2 * D/2 * D/2 = \pi D^3/3 \approx D^3$$

Cette formule devient imprécise lorsque le cœur se dilate et que la cavité devient sphérique.

La formule de Teicholz est alors plus précise :

$$\text{Volume : } V = 7D^3 / (2.4 + D)$$

En pratique, cette méthode n'est pas applicable en cas d'anomalie segmentaire de contraction, et on recommande alors d'utiliser les méthodes bidimensionnelles pour quantifier les volumes et la fonction systolique.

C'est alors qu'intervient la règle de Simpson : tout volume peut être découpé en tranches d'épaisseur égale, et calculé comme la somme des volumes de ces tranches.

Une modification de la règle de Simpson permet de l'utiliser simplement en échocardiographie : au lieu de mesurer la surface de chaque tranche, on la calcule à l'aide de deux diamètres en l'assimilant ainsi à une ellipse.

Volume : $V = h \sum S = h \frac{\pi}{4} \sum D1 D2$ avec h : hauteur des disques

S : surface de chaque tranche

D1 et D2 : diamètre de chaque tranche

Ces diamètres sont aisément obtenus en vue apicale des 4 cavités et 2 cavités. La plupart des échographes modernes possèdent un programme de calcul basé sur cette formule ; il suffit alors de tracer le contour de ventricule gauche pour obtenir le volume. On recommande d'utiliser la méthode Simpson biplan, plus précise que la méthode monoplan (basée uniquement sur la vue des 4 cavités), en particulier en présence de déformations segmentaires du ventricule gauche.

2.6.4.2 La fonction systolique

La fraction de raccourcissement est le rapport de la différence des diamètres télédiastoliques et télésystoliques du ventricule gauche sur le diamètre télédiastolique. Sa valeur normale est comprise entre 30 et 40%. Elle se mesure au niveau de la base du ventricule gauche, ce qui suppose que la contraction soit homogène. Il ne peut donc être mesuré qu'en l'absence d'anomalie de la cinétique segmentaire.

La mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) peut être faite à partir de la mesure des volumes décrite précédemment et avec les mêmes réserves. Elle est égale au rapport de la différence entre le volume télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche sur le volume télédiastolique. Sa valeur normale est supérieure à 60%.

2.6.4.3 Le débit cardiaque

Le doppler cardiaque permet assez facilement de mesurer le volume d'éjection systolique, en mesurant la vitesse moyenne du flux passant dans la chambre de chasse du ventricule gauche que l'on multiplie par la surface de cette chambre de chasse, en l'absence de régurgitation valvulaire.

2.6.4.4 Evaluation d'une insuffisance mitrale

L'échographie couplée au doppler cardiaque permet également de détecter et de quantifier une éventuelle insuffisance mitrale fonctionnelle par dilatation de l'anneau qui est fréquemment associée.

2.6.5 Les méthodes isotopiques

Elles occupent tout d'abord une place de choix parmi les méthodes non invasives pour l'exploration de la fonction ventriculaire. C'est une méthode peu opérateur dépendante, donnant accès de façon simple et répétitive aux principaux paramètres ventriculaires tels que la fraction d'éjection et la cinétique pariétale régionale.

2.6.5.1 La ventriculographie isotopique

2.6.5.1.1 Technique

On utilise le plus fréquemment les globules rouges marqués au ^{99m}Tc , formant ainsi un complexe radioactif se distribuant uniquement dans le secteur vasculaire. L'étude des variations temporelles de la radioactivité dans les cavités cardiaques à l'aide d'une gamma caméra permet d'obtenir des informations quantitatives et qualitatives sur les paramètres

ventriculaires. L'acquisition des données peut se faire dans les secondes suivant l'injection (premier passage) ou à l'équilibre.

- Etude au premier passage

Elle permet de visualiser l'embolo radioactif lors de son premier passage dans le ventricule droit, puis dans le ventricule gauche. L'étude des ventricules en incidence antérieure et en oblique antérieure droite (OAD) permet une meilleure séparation des oreillettes et des ventricules. De plus, la concentration du traceur dans les ventricules est élevée et le bruit de fond moindre. En pratique, une durée totale de 30 secondes est suffisante pour permettre la quantification et le suivi dans le temps de l'acheminement successif du radio-traceur dans les différents compartiments à étudier (veine sous-clavière, ventricule droit, artère pulmonaire, ventricule gauche).

L'indication actuelle de cette méthode est la cardiopathie congénitale et en particulier la détection d'un shunt droite-gauche intra cardiaque et extra-cardiaque, dilatation des cavités, déformation des contours et sténose artérielle. En outre, l'étude dynamique de la courbe activité-temps permet le calcul du débit cardiaque.

- Etude à l'équilibre

Après administration par une veine périphérique, le radio-traceur est dilué de façon homogène dans le pool sanguin au bout de 5 minutes. Un mauvais marquage des globules rouges est à l'origine d'une activité dans les glandes salivaires, la thyroïde, l'estomac. Il entraîne une augmentation du bruit de fond et une mauvaise délimitation des images en systole et en diastole.

- Les étapes du traitement d'images

Après soustraction du bruit de fond, la courbe d'évolution du volume ventriculaire au cours du cycle cardiaque est obtenue en traçant la courbe d'évolution activité-temps dans la région d'intérêt tracée sur les ventricules. C'est à partir de cette courbe que vont être calculés les principaux paramètres fonctionnels.

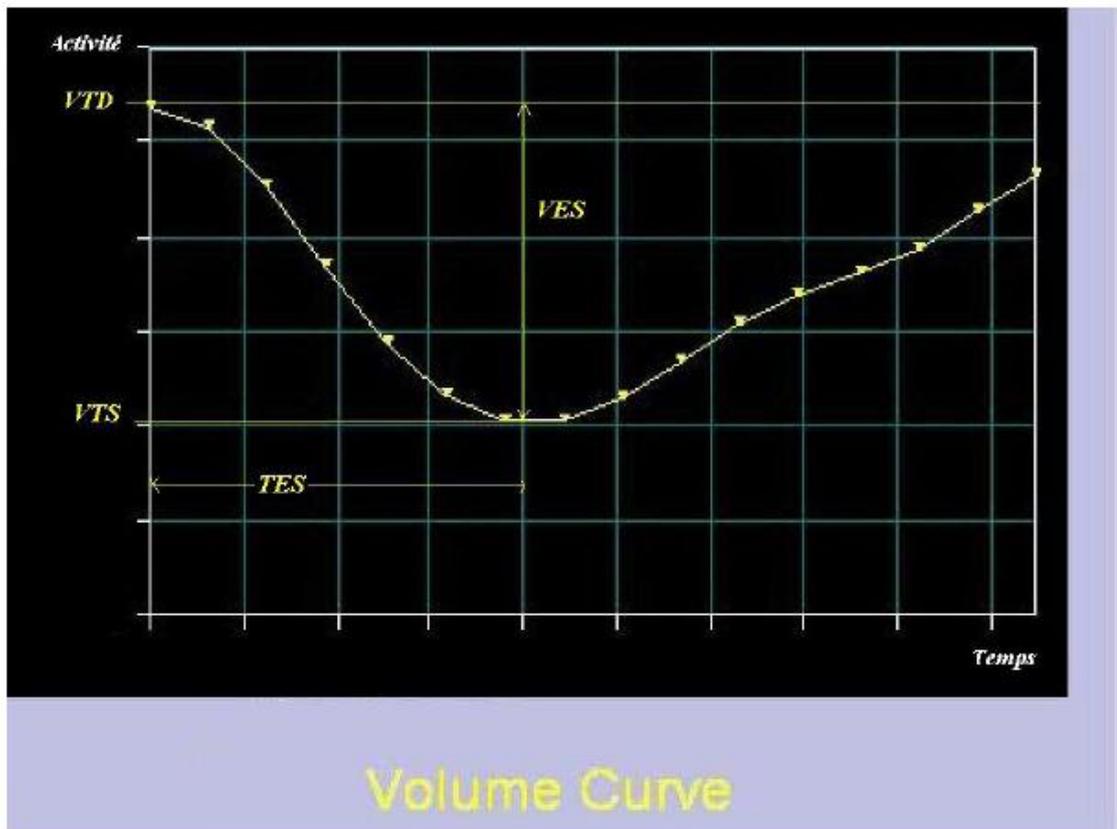


Figure 7 : Les principaux paramètres fonctionnels calculés à partir de la courbe d'évolution activité-temps. VTD, volume télédiastolique ; VTS, volume télésystolique ; VES, volume d'éjection systolique ; TES, temps d'éjection systolique

Calcul de la fraction d'éjection :

$$FEVG = \frac{\text{activité diastolique} - \text{activité systolique}}{\text{activité diastolique} - \text{Bruit de fond}}$$

Activité diastolique – Bruit de fond

La valeur normale de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche est habituellement supérieure à 55 % et la Fraction d'Ejection Ventriculaire Droite supérieure à 45 %.

L'analyse sectorielle du mouvement des parois ventriculaires en comparant les contours, manuellement ou automatiquement, en télésystole et en télédiastole permet l'étude de la contractilité myocardique et de la cinétique segmentaire. Mais une approche plus élaborée de l'évolution de la contractilité du myocarde repose sur l'analyse de Fourier qui permet de générer des histogrammes d'amplitude et de phase, et les représente sous forme d'images paramétriques «images de phase et d'amplitude»

La ventriculographie isotopique à l'équilibre est réalisable au repos et à l'effort.

2.6.5.1.2 Les indications

La ventriculographie isotopique peut être utilisée :

- Chez les patients sous chimiothérapie pour la détection des signes pré cliniques de la cardiotoxicité.
- Dans le cas des valvulopathies, pour estimer la fraction d'éjection,
- Dans la maladie coronaire pour l'évaluation et le suivi du traitement de l'infarctus du myocarde et de l'anévrysme ventriculaire gauche.
- Pour déterminer la fonction ventriculaire et assurer le suivi des patients atteints de cardiomyopathie ou myocardite.
- Dans les autres cas (insuffisance cardiaque, cardiomyopathies) pour le diagnostic et le suivi des patients, notamment en cas d'échogénicité faible.

2.6.5.2 La scintigraphie de perfusion

Le principe de l'examen consiste à administrer une molécule radioactive à tropisme cardiaque par voie intraveineuse au décours d'un test de stimulation afin d'apprécier le reflet de la perfusion du myocarde en situation de stress, puis éventuellement au repos.

L'injection de dipyridamole représente une stimulation pharmacologique basée sur la vasodilatation artériolaire. Celle-ci s'avère supérieure en aval d'une artère perméable à celle d'une artère sténosée, entraînant un phénomène de vol vasculaire aux dépens du territoire ischémique. Le dipyridamole est réservé aux situations où l'épreuve d'effort est impossible ou quand l'accélération de la fréquence cardiaque n'est pas souhaitable en raison d'artéfacts scintigraphiques induits comme dans les blocs de branche gauche. En cas de difficultés à réaliser une épreuve d'effort maximale, il est également possible de réaliser une stimulation mixte par injection de dipyridamole suivie d'une épreuve d'effort poussée au maximum des possibilités du patient.

Les marqueurs les plus utilisés sont le Thallium et le MIBI (technétium 99m hexakis-2-éthoxy-2-méthylpropyl isonitrite). Une cellule lésée de façon irréversible ne peut accumuler ces marqueurs. L'image obtenue par la gamma caméra est la traduction de l'importance de la radioactivité du myocarde. La notion d'hypofixation est une entité relative d'une région par rapport à l'autre.

La scintigraphie myocardique apporte une panoplie de renseignements :

- analyse de l'épreuve de stress (notamment paramètres ergométriques, résultats cliniques et ECG dans le cas d'une épreuve d'effort)
- perfusion myocardique d'effort et de repos permettant d'identifier l'ischémie myocardique dont on apprécie l'intensité (c'est-à-dire la transmuralité) et l'étendue (selon un modèle qui semble s'établir maintenant à 17 segments pour unifier les techniques isotopiques échographiques et IRM)
- cinétique du ventricule gauche avec calcul de la fraction d'éjection et des volumes grâce à la synchronisation ECG. La comparaison entre les études repos et « post-effort » met en évidence d'éventuelles zones de sidération ischémique.

Les performances diagnostiques de la scintigraphie myocardique sont élevées notamment en termes de sensibilité et valeur prédictive négative, ce qui confère à cet examen une valeur pronostique reconnue et inégalée par les autres techniques non invasives. Dans le cas d'un examen réalisé à titre diagnostique, une scintigraphie myocardique normale est associée à un excellent pronostic.

Dans le cas d'un patient coronarien stable, la scintigraphie permet une stratification du risque en fonction de l'étendue de l'ischémie observée.

En permettant de repérer les plages de myocarde viable dans les territoires hypoperfusés et d'évaluer l'impact fonctionnel d'une sténose intermédiaire à la coronarographie, la tomoscintigraphie de perfusion myocardique influe ainsi sur la prise en charge thérapeutique.

2.6.6 Test d'effort et mesure du pic VO₂

2.6.6.1 L'épreuve d'effort

L'épreuve d'effort, en mesurant la durée totale de l'effort, renseigne bien sur la gêne fonctionnelle du patient. Elle peut être répétée pour suivre l'évolution. Elle a l'inconvénient d'être dépendante de la motivation du patient et de l'opérateur.

2.6.6.2 Le test de marche de 6 minutes

Egalement appelé « six minutes walking test », ce test permet également d'évaluer les capacités du patient, mais lors d'un exercice sous-maximal. Il consiste à mesurer la distance parcourue par le patient pendant six minutes, et représente probablement le meilleur reflet des efforts de la vie courante.

La distance parcourue est directement liée à la survie et inversement liée à la fréquence des hospitalisations. Ainsi, les patients parcourant moins de 305 m ont une mortalité annuelle de 11 % versus 4 % pour les patients parcourant plus de 445m.

Sur un plan pratique, il est conseillé de réaliser ce test à distance des repas et des prises médicamenteuses.

Le patient ne doit évidemment pas présenter de limitation à la marche (artériopathie oblitérante des membres inférieurs). Un premier test de familiarisation est généralement réalisé afin de réaliser les mesures dans un deuxième temps et dans les meilleures conditions.

2.6.6.3 La mesure de la VO2

La mesure de la VO2 maximale à l'effort est devenue de pratique courante dans l'insuffisance cardiaque. Elle explore à la fois la fonction pompe cardiaque ainsi que l'adaptation musculaire périphérique, en particulier musculaire. Elle est reproductible et surtout bénéficie d'une excellente valeur pronostique.

La consommation maximale d'oxygène ou VO2 max se définit comme la quantité maximale d'O2 que l'organisme peut prélever (poumons), transporter (cœur et vaisseaux) et consommer (muscles) par unité de temps. Elle reflète donc la réserve cardiopulmonaire et circulatoire maximale des patients. L'insuffisance cardiaque s'accompagne en règle d'une diminution de la consommation maximale d'oxygène, en raison de la diminution des capacités de transport de l'oxygène. La VO2 max est atteinte lorsque les valeurs de VO2 n'augmentent plus et atteignent un plateau malgré la poursuite de l'exercice. En réalité, l'insuffisant cardiaque arrête souvent l'exercice avant l'obtention de ce plateau, et on parle donc plutôt de pic de VO2 pour désigner la valeur maximale atteinte.

La VO2 max est égale au produit du débit cardiaque maximal (Qc max) et de la différence artérioveineuse maximale du contenu en O2 (DAV max) :

$$\text{VO2 max} = \text{Qc max} * (\text{CaO2 max} - \text{CvO2 max}) = \text{Qc max} * \text{DAV max}$$

Au cours de l'effort, le débit cardiaque et l'extraction d'oxygène augmentent linéairement : la DAV atteint en règle un seuil maximal de 15 à 18 ml d'O2 / 100 ml de sang chez le sujet normal.

La VO2 max est surtout dépendante du débit cardiaque maximal et elle ne peut être atteinte que lors d'un effort intéressant au moins 50% de la masse musculaire.

Les valeurs normales de la VO2 max d'un sujet de 30 à 40 ans sont d'environ 30 à 40 ml /kg/min.

Une VO2 max inférieure à 14 ml/kg/min sous traitement optimal de l'insuffisance cardiaque est un facteur de mauvais pronostic et pose l'indication de la transplantation cardiaque ; ce seuil est abaissé à 11 ml/kg/min si le traitement comporte un bêta-bloquant.

2.6.7 Exploration hémodynamique

Cette exploration invasive peut être utile à visée étiologique ou pronostique.

La coronarographie est souvent incontournable pour confirmer ou éliminer l'origine ischémique de la cardiopathie. Elle trouve également sa place dans le cadre du bilan pré-opératoire d'une cardiopathie valvulaire.

Le cathétérisme gauche permet le recueil des pressions de remplissage gauche et la réalisation de l'angiographie, pour la mesure des volumes ventriculaires et de la fraction d'éjection.

Le cathétérisme droit permet la mesure du débit cardiaque et des pressions pulmonaires. L'élévation des pressions dans la circulation pulmonaire est un facteur de sévérité qui traduit le retentissement en amont d'une cardiopathie gauche et l'augmentation des pressions de remplissage. Dans l'insuffisance cardiaque gauche grave, l'augmentation des pressions pulmonaires peut devenir fixée par une maladie artériolaire pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire précapillaire), ce qui représente alors une contre-indication à la transplantation cardiaque. Dans ce cas, on réalise des épreuves dynamiques pour s'assurer que les résistances artérielles pulmonaires ne sont pas fixées et peuvent baisser après injection de vasodilatateurs.

2.6.8 IRM cardiaque

L'IRM cardiaque est une technique d'imagerie polyvalente, très précise, reproductible et non invasive pour l'étude des volumes, des fonctions globales et segmentaires ventriculaires gauches et droites, de la viabilité myocardique, des masses et tumeurs cardiaques, des valves, des cardiopathies congénitales et de la pathologie péricardique.

2.6.9 Autres explorations

Elles sont indiquées dans le cadre du bilan étiologique de la cardiopathie :

- sérologies virales, dosage de vitamine B1, bilan thyroïdien dans les cardiopathies dilatées
- biopsies endo-myocardiques

2.7 ASPECTS ELECTRO-MECANQUES : LES ASYNCHRONISMES

Les cardiopathies dilatées sont associées fréquemment à des troubles conductifs entraînant une désynchronisation auriculo-ventriculaire, interventriculaire et intraventriculaire, conduisant à l'altération de la fonction pompe du coeur.

2.7.1 Asynchronisme auriculo-ventriculaire

Cet asynchronisme est lié à un recouvrement entre la fin de la systole atriale et le début de la systole ventriculaire qui est favorisé par un allongement de la conduction auriculo-ventriculaire ou un allongement de la durée du QRS. Le remplissage diastolique s'en trouve ainsi raccourci.

Son diagnostic échographique est simple : en cas d'asynchronisme auriculo-ventriculaire, la durée du remplissage mitral (mesuré en doppler pulsé au niveau de la valve mitrale) est inférieure à 50% du cycle RR.

2.7.2 Asynchronisme interventriculaire

La présence d'un asynchronisme d'activation électrique des ventricules, tel qu'il est observé au cours d'un bloc de branche gauche, est associée à un retard de l'éjection du ventricule gauche par rapport à l'éjection du ventricule droit.

Les délais prééjectionnels sont mesurés en doppler pulsé au niveau de la chambre de chasse aortique et sous l'orifice pulmonaire en mesurant les délais entre le début du QRS et le début de l'éjection.

On considère qu'il existe un asynchronisme interventriculaire si la différence entre les délais prééjectionnels du ventricule droit et du ventricule gauche est supérieure à 40 ms. La mesure de ce paramètre implique la réalisation de plusieurs mesures moyennées et un ECG de bonne qualité.

2.7.3 Asynchronisme intraventriculaire gauche

Deux approches complémentaires existent. La première consiste à rechercher un retard de contraction d'une paroi par rapport à l'autre : c'est l'asynchronisme spatial. La seconde consiste à rechercher un asynchronisme temporel, soit un retard de paroi par rapport à un événement, comme la fin de l'éjection systolique.

Ainsi, en 2002, Pitzalis recherche un retard de contraction de la paroi postérieure par rapport à la contraction septale sur une coupe parasternale grand axe en mode TM [21]. La présence d'un retard de plus de 130 ms est associée à une valeur prédictive positive de 80% de réponse à la stimulation multisite.

Cet indice est cependant de réalisation difficile car les parois ventriculaires affaiblies ont souvent des mouvements passifs, notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche sévère et/ou de cardiopathie ischémique.

Cazeau a décrit un indice également utilisable sur des machines ne disposant pas du doppler tissulaire. Il recherche un recouvrement entre la fin de la systole au niveau de la paroi latérale et le début de la diastole (remplissage mitral).

Normalement, la fin de la systole latérale (objectivée au pic de contraction de la paroi en TM) se produit avant le début du remplissage mitral (début de l'onde E en doppler pulsé) [22].

Selon le même principe, on peut rechercher un recouvrement entre la fin de la systole au niveau de la paroi latérale et la fin de l'éjection aortique. En cas d'asynchronisme intraventriculaire gauche, la paroi ventriculaire gauche (en TM) continue à se contracter alors que l'éjection aortique (en doppler pulsé) est terminée.

Plus récemment, des indices en doppler tissulaire ont été introduits.

Ils consistent en une comparaison des doppler tissulaires à l'anneau entre les différentes parois.

Le nombre de parois est variable selon les études.

Une approche pragmatique, réalisable en routine, serait d'analyser les parois antérieure, inférieure, latérale et septale. Les délais évalués sont les délais électromécaniques (délai entre le début du QRS et le début de l'onde S) et les délais électrosystoliques (délai entre le début du QRS et le pic de l'onde S). Les différences maximales des délais électromécaniques et électrosystoliques entre les différentes parois sont mesurées. Certains multiplient les segments étudiés (4, 6, 12 segments). On parle d'asynchronisme si cette différence est supérieure à 40 ms.

Il faut savoir que, bien que l'étude de ces différents indices d'asynchronisme soit séduisante, aucune étude n'en a jusqu'à présent démontré l'utilité dans la sélection des patients et l'optimisation de la réponse à la stimulation multisite.

2.8 TRAITEMENTS MEDICAUX CLASSIQUES

2.8.1 Les règles hygiéno-diététiques

Les modifications du mode de vie contribuent au succès du traitement de l'insuffisance cardiaque et peuvent avoir un impact significatif sur les symptômes, la capacité d'effort, le bien être, la morbidité et le pronostic. On peut les définir comme des actions visant à maintenir une stabilité de l'état physique, éviter les comportements pouvant aggraver l'état du patient et aider au dépistage précoce des symptômes de détérioration.

2.8.1.1 Les recommandations diététiques

Le régime pauvre en sel est essentiel, en veillant à ne pas induire un état de dénutrition, surtout chez les patients âgés. Pour la plupart des patients, un régime peu salé comprenant 2 à 6 grammes de sel par jour est suffisant. Toutefois, à un stade avancé de la maladie, il faut réduire par tous les moyens la prise de sel à moins de 2 grammes par jour.

Dans les cardiopathies dilatées d'origine éthylique, l'arrêt total de la consommation d'alcool, surtout si elle est très importante, peut s'accompagner d'une régression partielle voire totale de la cardiopathie.

2.8.1.2 Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires

L'arrêt du tabac est impératif.

La pression artérielle systolique et diastolique doit être soigneusement équilibrée avec un objectif thérapeutique à $\leq 140/90$ mmHg et à $\leq 130/80$ mmHg chez les patients diabétiques ou à risque élevé tels que ceux qui présentent des complications (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance rénale, protéinurie). Les traitements antihypertenseurs comprenant des antagonistes du système rénine-angiotensine sont à privilégier.

En cas de diabète, l'hyperglycémie doit être traitée avec un contrôle glycémique strict. L'introduction précoce de l'insulinothérapie doit être envisagée si les objectifs glycémiques ne peuvent être atteints. Les IEC et ARA2 sont utiles chez les patients diabétiques pour réduire les risques d'atteinte des organes cibles.

Les éventuelles dyslipidémies doivent être dépistées et traitées, par règles hygiéno-diététiques et/ou traitement médicamenteux, afin d'obtenir le LDL-cholestérol cible calculé suivant la présence de facteurs de risques cardio-vasculaires associés et l'atteinte des organes cibles.

En cas d'obésité, il faut informer le patient sur l'absolue nécessité de perdre du poids et l'encourager à pratiquer une activité physique régulière.

2.8.1.3 Les vaccinations

Une surinfection pulmonaire peut être à l'origine d'une décompensation cardiaque. La vaccination anti-grippale est conseillée chaque année.

2.8.1.4 L'éducation du patient

Une prise en charge rigoureuse associée à une éducation du patient sur sa maladie, sur l'importance du traitement médicamenteux quotidien et sur les règles hygiéno-diététiques, est un élément incontournable.

Le maintien des activités courantes et une marche régulière sont conseillés chez le patient équilibré.

La pesée régulière permet au patient de consulter rapidement en cas de prise de poids, et ce d'autant qu'elle est rapide en 2 à 3 jours.

2.8.2 Les traitements pharmacologiques

2.8.2.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC sont devenus la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque. Ils bloquent l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diminuent la synthèse d'angiotensine 2 et, plus modestement, celle de l'aldostérone. Les IEC sont des vasodilatateurs qui ont une action hémodynamique efficace avec diminution de la pré-charge et de la post-charge, et amélioration de la fonction pompe ; ils permettent de lutter contre le remodelage cardiaque qui est délétère.

Les IEC améliorent les symptômes, la tolérance à l'exercice et réduisent la mortalité globale et cardio-vasculaire ainsi que le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les IEC sont indiqués dans tous les stades d'insuffisance cardiaque liée à un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, avec une FEVG \leq 40%.

La mise en route du traitement doit se faire à faibles doses et l'augmentation des doses doit être progressive jusqu'à la dose maximale tolérée, avec surveillance de la pression artérielle et de la fonction rénale. Les effets secondaires les plus fréquents sont la toux, l'hypotension artérielle, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale.

	Posologie initiale (mg)	Dose cible (mg)
Captopril	6,25*3	50-100 mg *3 /j
Enalapril	2,5	10-20 mg *2 /j
Lisinopril	5	20-35 mg /j
Ramipril	1,25	5 *2 mg /j
Trandolapril	0.5	4 mg /j

Tableau 2 : Posologies optimales des principaux IEC indiqués dans l'insuffisance cardiaque

2.8.2.2 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Le traitement par les ARA II améliore la fonction ventriculaire gauche et la qualité de vie du patient, diminue les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. En cas d'intolérance aux IEC, il est recommandé de les remplacer par un ARA II.

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'insuffisance rénale et l'hyperkaliémie.

Candésartan	32 mg /j
Valsartan	160 mg *2 /j

Tableau 3 : Posologies optimales des ARA II indiqués dans l'insuffisance cardiaque

2.8.2.3 Les bêta-bloquants

Les bêta-bloquants s'opposent aux effets délétères de l'hyperstimulation sympathique. Ils augmentent la fraction d'éjection tout en réduisant les pressions de remplissage ventriculaire gauche. Ces médicaments sont inotropes négatifs : il faut attendre que le patient soit parfaitement stable, et à distance de toute décompensation, pour initier le traitement. Au long cours, il s'agit du traitement le plus efficace pour diminuer la mortalité.

Quatre bêta-bloquants trouvent leur indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : le Carvédilol, le Bisoprolol, le Nébivolol et le Métoprolol.

Les effets secondaires pouvant limiter l'optimisation des posologies sont la bradycardie, l'hypotension artérielle et l'aggravation des signes d'insuffisance cardiaque.

Bisoprolol	10 mg /j
Métoprolol	200 mg /j
Carvédilol	25-50 mg *2 /j
Nébivolol	10 mg /j

Tableau 4 : Posologies optimales des bêta-bloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque

2.8.2.4 Les diurétiques

Les diurétiques sont recommandés chez les insuffisants cardiaques qui présentent des signes cliniques ou des symptômes congestifs.

Les diurétiques de l'anse de Henlé (Furosémide) sont les plus utilisés et favorisent l'excrétion rénale du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Chez les patients ambulatoires, on conseillera une auto-adaptation des doses en fonction du poids mesuré quotidiennement et des autres signes de rétention hydro-sodée. Une éducation du patient sur ce sujet est nécessaire : ces médicaments peuvent entraîner des déséquilibres hydro-électrolytiques et une surveillance biologique doit être réalisée (ionogramme sanguin, créatininémie).

Les diurétiques thiazidiques inhibent la rétention rénale du chlorure de sodium au niveau du tubule distal. En cas de réponse insuffisante aux diurétiques de l'anse, il est proposé d'associer des diurétiques thiazidiques si la fonction rénale le permet. Comme pour les diurétiques de l'anse, une surveillance régulière des paramètres biologiques est nécessaire.

2.8.2.5 Les anti-aldostérones

Les antagonistes de l'aldostérone, associés au traitement comprenant un IEC, diminuent le risque d'hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et améliorent la survie.

Les patients devant bénéficier d'un traitement par anti-aldostérone sont des patients en classe fonctionnelle NYHA III-IV, avec une FEVG \leq 35%, sous doses optimales de bêta-bloquants, d'IEC ou d'ARA II.

Une surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie (risque d'hyperkaliémie) doit être réalisée.

Eplérénone	50 mg /j
Spironolactone	25-50 mg /j

Tableau 5 : Posologies optimales des anti-aldostérones indiqués dans l'insuffisance cardiaque

2.8.2.6 La digoxine

La digoxine peut être prescrite chez les patients en rythme sinusal avec dysfonction ventriculaire gauche systolique (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques sous un traitement associant des doses optimales d'IEC ou d'ARA2, de bêta-bloquants, d'anti-aldostérones et de diurétiques. Chez ces patients, la digoxine améliore les symptômes et accroît la tolérance à l'effort mais n'a pas d'effet sur la survie.

2.8.2.7 Les anticoagulants

La warfarine (ou un autre anticoagulant oral) est recommandée chez les insuffisants cardiaques qui présentent une fibrillation auriculaire paroxystique, persistante ou permanente, en l'absence de contre-indication, et chez les patients avec un thrombus intra-cardiaque ou des antécédents emboliques.

	Classe I NYHA	Classe II NYHA	Classe III NYHA	Classe IV NYHA
IEC/ARA II	+	+	+	+
B bloquant	si cardiopathie ischémique	+	+	+
Diurétiques	-	Si congestion	+	+
Aldactone	-	-	+	+
Digitalique	Si FA permanente	Si FA permanente	Si FA permanente	+

Tableau 6 : Indications des différentes classes thérapeutiques en fonction de la classe NYHA

2.8.3 Les traitements chirurgicaux

2.8.3.1 En fonction de la cardiopathie

Selon l'étiologie de cardiopathie sous jacente pourront être envisagés certains traitements chirurgicaux.

En cas de cardiopathie ischémique, on s'attachera à rechercher une viabilité myocardique par scintigraphie myocardique ; selon les résultats pourra être envisagé un geste de revascularisation par angioplastie ou par pontage aorto-coronarien.

La prise en charge des cardiopathies valvulaires a fait l'objet d'une série de recommandations par la Société Française de Cardiologie [23].

2.8.3.2 La chirurgie de restauration de la géométrie ventriculaire

Les objectifs de la chirurgie de reconstruction ventriculaire sont l'exclusion des cicatrices akinétiques ou dyskinétiques (anévrismes) et la diminution du diamètre et du volume du ventricule gauche, ce qui conduit à une réduction du stress pariétal et à une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire.

L'indication principale est la présence d'une zone de nécrose étendue (≥ 35 % de la circonférence du ventricule), non contractile ou anévrismale, associée à une dilatation significative du VG (volume systolique final du VG indexé ≥ 60 ml/m²).

2.8.3.3 La cardiomyoplastie

La cardiomyoplastie est une technique chirurgicale qui consiste à envelopper le coeur avec le muscle grand dorsal, qui est ensuite stimulé à l'aide d'un stimulateur de manière synchrone à la contraction cardiaque.

Deux effets sont attendus : d'une part, une action passive de contention du muscle grand dorsal qui pourrait empêcher la dilatation progressive du ventricule gauche, d'autre part une augmentation de la fonction systolique du ventricule gauche par la contraction du grand dorsal, cette seconde action paraissant relativement plus aléatoire. Plus de 10 ans après la première réalisation cette technique reste néanmoins très controversée, car malgré un bénéfice fonctionnel postopératoire subjectif des patients, les résultats objectifs sont décevants.

2.8.3.4 La contention myocardiaque passive

Le concept de support diastolique associé à la diminution de la tension pariétale attribué à la cardiomyoplastie a été à l'origine du développement d'un système de contention passive par la mise en place d'un filet synthétique autour des cavités cardiaques. Il s'agit d'un filet de Dacron[®] compliant à la fois dans le sens longitudinal et transversal qui permet d'être implanté en s'adaptant aux dimensions du coeur. La contention ventriculaire passive réduit la contrainte pariétale, ce qui conduit à la diminution de l'étirement myocardique et aboutit à l'arrêt ou au ralentissement de la dilatation ventriculaire. Les études publiées montrent une diminution significative des diamètres systoliques et diastoliques du ventricule gauche ainsi qu'une amélioration importante de la classe fonctionnelle mais pas de la survie à long terme. Il existe également une réduction nette de la fréquence de réadmissions pour décompensation cardiaque. La régurgitation mitrale diminue et la FE s'accroît mais pas de façon significative [24-25].

2.8.3.5 La transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque représente le traitement de dernier recours de l'insuffisant cardiaque, permettant d'améliorer sa qualité de vie et de prolonger sa survie. Environ 40% des patients en stade IV de la classification NYHA décèdent à un an, alors que la survie des patients transplantés à un an est d'environ 80% et la survie à 5 ans d'environ 50 à 60% [26].

La décision de recourir à une transplantation suppose que l'on aura toujours au préalable éliminé une cause curable à l'insuffisance cardiaque ou corrigé un facteur aggravant : réduction d'une fibrillation auriculaire, correction d'une carence en vitamine B₁, arrêt d'une consommation alcoolique excessive, traitement d'une dysthyroïdie, recherche d'une ischémie myocardique ou d'une viabilité permettant parfois d'envisager une revascularisation, correction d'une fuite mitrale ischémique. Chez les patients restant très symptomatiques, il faut s'assurer que le traitement est optimal au plan hémodynamique, souvent par la pratique d'un nouveau cathétérisme droit.

La sélection des candidats moins symptomatiques mais à haut risque de mortalité à court terme demeure délicate et repose sur la prise en compte de nombreux facteurs : stade de la NYHA, fraction d'éjection inférieure à 20 %, augmentation des concentrations plasmatiques de la noradrénaline et du facteur atrial natriurétique, consommation maximale en oxygène abaissée au-dessous de 14 mL/kg/min (11mL/kg/min en cas de traitement bêta-bloquant associé), arythmies ventriculaires graves symptomatiques ou enregistrées sur le Holter ECG[27-29]. Cette approche permet d'éviter de greffer trop précocement des patients pouvant être maintenus dans des conditions acceptables sous traitement médical, mais aucun de ces facteurs pris isolément n'est suffisant.

Dans d'autres cas extrêmes, la décision de transplantation peut être prise rapidement en cas d'insuffisance cardiaque aiguë d'évolution rapide, impossible à contrôler par un traitement inotrope et vasodilatateur intraveineux ; l'exemple en est le choc cardiogénique compliquant un infarctus myocardique étendu.

Les contre-indications absolues à la greffe cardiaque sont les suivantes :

- l'hypertension artérielle pulmonaire fixée non réversible après des épreuves pharmacologiques. Elle expose au risque d'insuffisance cardiaque droite aiguë irréversible dans les heures qui suivent la transplantation.
- toute maladie néoplasique évolutive ou récente de moins de 5 ans,
- les foyers infectieux évolutifs non maîtrisés,
- toute tare viscérale sévère ou maladie évolutive de mauvais pronostic à court terme.

Les contre-indications relatives à la greffe cardiaque sont fonction de leur gravité, de leur étiologie, de l'âge du patient et de son l'état général :

- le diabète insulino-dépendant, selon le nombre et le type de complications dégénératives,
- l'insuffisance hépatique ou rénale (transplantation combinée rénale possible),
- les pathologies digestives (ulcère évolutif, colopathie, antécédents de pancréatite chronique, hépatites virales...),
- les atteintes pulmonaires (broncho-pneumopathies obstructives, insuffisances respiratoires restrictives, séquelles de tuberculose...),
- l'instabilité psychosociale (alcoolisme, toxicomanie, pathologies psychiatriques) doit être parfaitement évaluée et prise en charge par le réseau de soins (généraliste, cardiologue, centre de greffe, psychologues, associations, etc.).

2.8.3.6 Les assistances ventriculaires

Les assistances ventriculaires gauches peuvent être utilisées chez le patient insuffisant cardiaque en alternative à la transplantation ou en attente d'un greffon. Les indications en alternative à la transplantation progressent du fait du vieillissement croissant de la population et de la pénurie de greffon.

Les assistances ventriculaires classiques fonctionnent comme des pompes pulsatiles. De nouvelles assistances ventriculaires gauches ont été développées. Il s'agit de pompes à fonctionnement continu, qui sont branchées sur le ventricule gauche et permettent l'éjection du sang vers l'aorte, fonctionnant en parallèle à l'éjection physiologique. Ces nouvelles assistances ont, entre autres avantages, d'être de taille réduite et d'avoir un fonctionnement plus silencieux.

Dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) mono-ventriculaire gauche, le HEARTMATE, produit par la Société Thoratec Europe Limited, est un dispositif pulsatile électrique intracorporel mono-ventriculaire gauche. Il est constitué d'une pompe à sang, d'un contrôleur de système, d'une source d'alimentation et de modules de données.

Ses indications sont les suivantes :

- défaillance aiguë mono ou bi ventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale)

- insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou bi ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Les contre-indications aux DACM sont : une dysfonction pulmonaire sévère, une hypertension artérielle pulmonaire fixée, une insuffisance hépatique sévère, des troubles majeurs de la crase sanguine, une hémorragie incontrôlée, un syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé, des lésions irréversibles documentées du système nerveux central, un accident vasculaire cérébral récent, une cachexie, une maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes, des désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, un manque de coopération, une affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans, un âge supérieur ou égal à 70 ans, une rupture septale non traitée, une surface corporelle < à 1,4m² pour le THORATEC PVAD, < à 1,2m² pour le HEARTMATE II et < à 1,5m² pour le HEARTMATE XVE.

Les résultats de l'évaluation de l'assistance HEARTMATE II ont été publiés dans le *Journal of the American College of Cardiology*. L'analyse a porté sur 281 patients inclus dans l'étude BTT (*Bridge To Transplantation*) qui a inclus des patients en attente de transplantation et 374 patients inclus dans l'étude DT (*Destination Therapy*) pour lesquels la thérapeutique choisie était l'assistance ventriculaire gauche sans recours à la transplantation (notamment du fait de l'âge et des comorbidités). Les résultats sur la classe NYHA sont spectaculaires : à l'inclusion, la majorité des patients des deux études étaient en classe NYHA IV. À 6 mois, 82 % des patients de l'étude BTT et 80 % de l'étude DT ont évolué vers une classe NYHA II ou I et à 24 mois 79 % des patients de l'étude DT ont évolué favorablement et se sont maintenus en classe NYHA II ou I. Des résultats également nettement significatifs ont été notés sur les scores de qualité de vie [30-31].

La majorité des transplantations cardiaques faites en France se font en mode *super urgence*. Cela fonctionne sous forme d'une fenêtre de 48 h renouvelable une fois permettant au patient d'être prioritaire au niveau national.

Si ce mode de transplantation répond à la demande des patients aggravés brutalement comme c'est le cas pour les infarctus massifs, il ne répond pas à celle des insuffisants cardiaques chroniques qui s'aggravent progressivement et qui n'ont quasiment plus accès à la transplantation. L'assistance ventriculaire est donc amenée à se développer.

Les taux de survie sous assistance atteignant près de 70 % à un an, associés à une amélioration importante de la classe NYHA et de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, en font une thérapeutique particulièrement intéressante chez ces patients.

3. LA STIMULATION MULTISITE

3.1 HISTORIQUE

En 1926, Wiggers décrit la contraction du ventricule gauche comme des « séries de contractions séquentielles et fractionnées des fibres musculaires » ; il émet l'hypothèse qu'un allongement du délai entre ces contractions pourrait être dû à l'interposition de zones d'ischémie ou de fibrose.

Quarante ans plus tard, Harrison constate une fréquente « contraction désorganisée » ou « asynergie » à l'échocardiographie des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique [32].

Peu après, Herman et al mettent en évidence que plus de 70% des patients avec une contraction myocardique anormale présentent des signes cliniques d'insuffisance cardiaque [33].

En 1983, Bramlet et al prouvent que les patients présentant un bloc de branche gauche induit par l'exercice, présentent également une diminution de la fraction d'éjection induite par l'exercice, même si leur cœur ne présentait pas d'anomalie à l'échographie de repos[34].

La stimulation cardiaque dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est proposée en 1990 par Hochleitner et al ; il s'agissait alors d'une stimulation conventionnelle double chambre (DDD) avec un délai auriculo-ventriculaire court[35].

Cependant, si la stimulation DDD permet de corriger l'asynchronisme auriculo-ventriculaire, elle ne réduit pas et peut même aggraver l'asynchronisme inter-ventriculaire : la stimulation apicale du ventricule droit peut en effet altérer la fonction systolique du ventricule gauche en perturbant la séquence d'activation ventriculaire.

L'intérêt de la stimulation biventriculaire serait de corriger à la fois l'asynchronisme auriculo-ventriculaire et interventriculaire par la stimulation simultanée des deux ventricules.

Ainsi, en 1989 Grines et al mettent en évidence un allongement du délai interventriculaire, mesuré en angioscintigraphie avec analyse de phase, en présence d'un bloc de branche gauche, par rapport à un groupe témoin indemne de troubles conductifs[36].

Puis, en 1998, Gras et al montrent dans l'étude InSync une diminution significative du délai interventriculaire mesuré en échographie lors de la stimulation biventriculaire, ainsi qu'une amélioration fonctionnelle significative des patients après trois mois de stimulation [37].

L'étude angioscintigraphique de Kerwin et al confirme ces résultats et montre en plus une amélioration de la FEVG lors de la stimulation biventriculaire [38].

C'est en 1994 que Cazeau rapporte le premier cas de stimulation biventriculaire chez un patient porteur d'une cardiomyopathie dilatée avec d'importants troubles conductifs, en stade IV de la classification NYHA malgré un traitement médical optimal et dépendant des drogues inotropes : l'étude hémodynamique montre alors peu après l'implantation une nette diminution de la pression capillaire pulmonaire et une augmentation significative du débit cardiaque de base [39].

Par la suite se sont développés plusieurs essais cliniques prospectifs et randomisés.

3.2 LES GRANDES ETUDES

	Nbre de patients	NYHA	QRS (ms)	Rythme	Indication à DAI ?
PATH-CHF	86	III,IV	≥120	sinusal	non
MUSTIC-SR	58	III	>150	sinusal	non
MUSTIC-FA	43	III	>200	FA	non
MIRACLE	453	III,IV	≥130	sinusal	non
CONTAK-CD	490	II-IV	≥120	sinusal	oui
MIRACLE-ICD	369	II	≥130	sinusal	oui
PATH-CHF II	86	III,IV	≥120	sinusal	oui/non
COMPANION	1520	III,IV	≥120	sinusal	non
MIRACLE-ICD II	186	II	≥130	sinusal	oui
CARE-HF	813	III,IV	≥120	sinusal	non
REVERSE		I,II	≥120	sinusal	oui/non
MADIT CRT	1820	I,II	≥130	sinusal	oui/non

Tableau 7 : Les principaux critères des grandes études

3.2.1 PATH-CHF

L'étude PATH-CHF, *The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure study*, est une étude randomisée en simple aveugle avec cross-over dont le but est d'évaluer les effets de la stimulation sur les paramètres hémodynamiques en aigu, et d'en apprécier les bénéfices cliniques à long terme. Dans cette étude, la stimulation unisite ventriculaire droite ou gauche est comparée à la stimulation biventriculaire.

Sous stimulation biventriculaire a été observée, et ce, de façon durable, une amélioration de la VO2 max et du test de marche de six minutes [40].

3.2.2 MUSTIC

L'étude MUSTIC, *MUltisite STimulation In Cardiomyopathy*, publiée dans le NEJM en 2001, est également une étude randomisée en simple aveugle, avec cross-over, comportant deux groupes de patients [41].

Dans le premier groupe, constitué de 58 patients en rythme sinusal, la stimulation biventriculaire est comparée à l'absence de stimulation ; dans le second groupe, qui inclut 43 patients en fibrillation atriale permanente, la stimulation biventriculaire est comparée à la stimulation du ventricule droit seul.

Tous ces patients présentent une cardiomyopathie sévère sous traitement médical optimal (NYHA III, FEVG<35%, DTDVG≥60mm), des QRS larges supérieurs à 150ms, un *six minutes walking test* inférieur à 450 mètres.

Sous stimulation multisite, dans les deux groupes, a été notée une amélioration significative des critères suivants : le *six minutes walking test*, qui représente le critère primaire étudié, et l'ensemble des critères secondaires, comprenant la VO2 max, la classe NYHA, la qualité de vie du patient, la FEVG et l'insuffisance mitrale si elle était présente à l'inclusion.

3.2.3 MIRACLE

L'étude MIRACLE (*Multicenter InSync RANdomized CLinical Evaluation*) a enrôlé 453 patients en classe NYHA III ou IV, des QRS \geq 130 ms, une FEVG \leq 35%, sous traitement optimal. Il s'agit de la première étude prospective, randomisée, en double aveugle, destinée à évaluer les bénéfices de la resynchronisation cardiaque [42].

Les patients ont été randomisés en deux groupes : l'un sous traitement médical seul sans stimulation cardiaque, l'autre sous traitement médical également et bénéficiant de la resynchronisation cardiaque.

Chez les patients ayant bénéficié de la resynchronisation ont été observées à 6 mois une amélioration significative du test de marche de six minutes, de leur qualité de vie, de la FEVG et une diminution du nombre d'hospitalisations et de la nécessité de mettre en place un traitement par voie intra-veineuse.

3.2.4 CONTAK CD

Cette étude inclut 490 patients présentant une classe fonctionnelle NYHA II, III ou IV, des QRS \geq 120 ms, un intervalle PR \geq 160 ms, une FEVG \leq 30% et une indication à l'implantation d'un DAI [43].

Les prothèses implantées combinent la fonction DAI et stimulation biventriculaire.

Les patients sont répartis en deux groupes, l'un bénéficiant de la resynchronisation cardiaque, l'autre, le groupe contrôle, où seule est activée la fonction DAI.

Le critère primaire étudié se compose du taux de mortalité, du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et d'épisodes de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire ; au terme de l'étude, on note une légère amélioration de ces critères dans le groupe bénéficiant de la stimulation biventriculaire par rapport au groupe contrôle, sans que ce bénéfice soit statistiquement significatif.

Par ailleurs, il existe une amélioration significative de la VO2 max, du test de marche de 6 minutes, de la qualité de vie et de la classe fonctionnelle NYHA, et ce particulièrement chez les patients en stade III ou IV de la classification NYHA.

Utilisant la voie chirurgicale par thoracotomie pour la mise en place de la sonde ventriculaire gauche, cette étude s'est interrompue précocement, suite à l'apparition des guides transveineux.

3.2.5 COMPANION

Publiée en 2004, l'étude *Comparison of Medical therapy, Pacing, And Defibrillation in Chronic Heart Failure* inclut 1520 patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA stade III ou IV) réfractaire au traitement médical et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG inférieure ou égale à 35%) et une dilatation ventriculaire gauche (DTDVG supérieur ou égal à 60 mm) [44].

La cardiomyopathie était dans 27% des cas d'origine ischémique.

Les patients sont randomisés en trois groupes : un groupe traitement médical optimal (OPT), un groupe stimulation multisite sans fonction défibrillateur (CRT-P) et un groupe défibrillateur implantable multiste (CRT-D), qui avaient chacun aussi bien évidemment un traitement optimal.

Dans les deux groupes CRT-P et CRT-D, il est observé une diminution significative d'environ 20% du critère principal de jugement : mortalité totale ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

A 16 mois, en comparant le groupe OPT au groupe CRT-D, on observe une diminution de la mortalité totale de 36%, quelle qu'en soit la cause.

3.2.6 MIRACLE ICD II

L'hypothèse de cette étude était que la resynchronisation cardiaque apportait également un bénéfice chez les patients présentant une insuffisance cardiaque moins sévère, en classe NYHA II, en limitant la progression de l'insuffisance cardiaque et en améliorant leur capacité physique à l'exercice[45].

Un total de 186 patients sont enrôlés, présentant les critères d'inclusion suivants : classe fonctionnelle NYHA II, $QRS \geq 130$ ms, $FEVG \leq 35\%$, $DTDVG \geq 55$ mm, indication à l'implantation d'un DAI, sous un traitement médical optimal.

Dans le groupe ayant bénéficié de la resynchronisation cardiaque, on note une amélioration de la taille du ventricule gauche et de la fonction systolique par rapport au groupe contrôle. En revanche, la qualité de vie et la VO₂, ainsi que le nombre d'hospitalisations ou la survie des patients ne sont pas significativement différents dans les deux groupes.

3.2.7 CARE-HF

Publiée dans le NEJM en avril 2005, CARE-HF, *The effect of Cardiac REsynchronization on morbidity and mortality in Heart Failure*, est la première étude à démontrer un bénéfice sur la mortalité totale de la stimulation multisite seule dans l'insuffisance cardiaque systolique [46].

Elle a inclus 813 patients, suivis pendant 29,4 mois, en classe NYHA III ou IV, sous traitement médical optimal, avec une dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère ($FEVG \leq 35\%$) et une dilatation ventriculaire gauche ($DTDVG \geq 30$ mm/m), et ayant des critères d'asynchronisme.

Ces critères d'asynchronisme étaient soit seulement électriques avec des QRS supérieurs ou égaux à 150 ms, soit électro-mécaniques pour les patients ayant des QRS de 120 à 149 ms.

Ces derniers devaient avoir deux des trois critères échographiques suivants :

- délai de pré-éjection aortique supérieur à 140 ms
- délai interventriculaire mécanique supérieur à 40 ms
- activation retardée de la paroi postéro-latérale du ventricule gauche.

Les résultats ont montré une nette diminution du critère primaire, représenté par les décès ou hospitalisations pour motif cardio-vasculaire, chez les patients ayant bénéficié d'une resynchronisation cardiaque par rapport au groupe témoin, ainsi qu'une réduction significative de la mortalité quelle qu'en soit la cause : pour 9 prothèses implantées sont évités un décès et trois hospitalisations pour une cause cardio-vasculaire.

Les décès survenus au cours de cette étude dans le groupe témoin étaient majoritairement dûs à une mort subite ou à une insuffisance cardiaque aggravative.

Les autres critères évalués au cours de cette étude et améliorés après la resynchronisation sont les suivants : la largeur des QRS, le volume télésytolique du ventricule gauche, la fraction d'éjection du ventricule gauche, la qualité de vie ressentie par le patient et ses symptômes.

3.2.8 CARE-HF-LTFU

Cardiac Resynchronization in Heart failure : Long-Term Follow-Up est un registre de suivi pendant 6,5 ans (soit plus de 72 mois) des patients précédemment inclus dans l'étude CARE-HF[47]. Après la parution des résultats de cette dernière, plus de 90% des patients assignés au groupe contrôle ont bénéficié de l'implantation d'un pacemaker multisite. Ainsi, le but de cette étude n'est pas seulement de documenter la survie dans un certain groupe de patients implantés, mais également les effets d'une resynchronisation plus tardive. Les résultats de cette étude, présentée au congrès de l'ESC (European Society of Cardiology) de 2010 par Cleland, montrent que les effets bénéfiques de la resynchronisation cardiaque sur la survie persistent après la phase randomisée de l'étude CARE-HF, lors du suivi au long cours, et que la courbe de survie des patients du groupe contrôle implantés tardivement après les résultats de CARE-HF rejoint celle des patients implantés plus précocement.

3.2.9 PROSPECT

PROSPECT (*Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy*) avait pour objectif d'identifier les critères échographiques permettant de prédire une réponse clinique (survie sans hospitalisation pour insuffisance cardiaque) et une réponse échographique (amélioration du remodelage ventriculaire gauche avec augmentation de la fraction d'éjection échographique) à la stimulation multisite [48].

Il s'agit d'une étude multicentrique au design rigoureux. En effet, dans chaque centre les opérateurs ont été entraînés au protocole échographique de recherche d'asynchronisme et à la méthode d'acquisition des images. L'ensemble des images a été analysé de manière centralisée dans 3 centres référents à Londres, Pavie et Atlanta. La qualité des images a été évaluée par un autre comité indépendant.

Au total, 426 insuffisants cardiaques stables, en classe NYHA III ou IV, sous traitement médical optimal, avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$ et des QRS d'au moins 130 ms ont été inclus. Leur âge moyen était de 67 ans et 71 % étaient des hommes. La majorité d'entre eux étaient en insuffisance cardiaque stade III (96 %) avec une largeur moyenne des QRS de 160 ms et une fraction d'éjection moyenne de 25 %. La moitié des patients présentaient une cardiopathie ischémique.

L'évaluation de la réponse clinique et échographique à la stimulation s'est faite à 6 mois. 67 % des patients étaient considérés comme répondeurs sur le plan clinique, 76 % en cas de cardiopathie non ischémique et 64 % en cas de cardiopathie ischémique ($p = 0,01$). De même, 56 % étaient répondeurs sur le plan échographique et avaient eu une amélioration de leur fraction d'éjection, 63 % en cas de cardiopathie non ischémique, versus 50 % en cas de cardiopathie ischémique.

Pas moins de 12 critères échographiques d'asynchronisme, tous étudiés indépendamment dans d'autres essais, ont été évalués.

Aucun de ces critères ne se distingue et ne peut être recommandé seul pour améliorer la sélection des candidats à une resynchronisation cardiaque. Par ailleurs, ces critères échographiques ont posé le problème de la difficulté des mesures dans certains cas et de la variabilité inter-opérateur de celles-ci.

3.2.10 MADIT-CRT

L'objectif de cette étude (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronisation Therapy*) est de comparer l'efficacité de la resynchronisation cardiaque associée à la fonction défibrillateur à celle du DAI seul, en s'intéressant au critère combiné regroupant la mortalité toutes causes confondues et les événements relatifs à l'insuffisance cardiaque [49] [50].

Les patients recrutés présentent une cardiomyopathie ischémique en classe I ou II NYHA, avec comme antécédent au moins un infarctus de myocarde documenté, ou au moins un pontage aorto-coronarien, ou au moins une angioplastie coronarienne. Ces événements doivent dater d'au moins 90 jours.

Les patients présentant une cardiomyopathie d'origine non ischémique sont également éligibles, en classe NYHA II, avec une FEVG altérée, un ventricule gauche dilaté.

Tous les patients doivent avoir une FEVG $\leq 30\%$, des QRS ≥ 130 ms, un rythme sinusal, et être âgés d'au moins 21 ans.

Les critères d'exclusion sont les suivants : indication classique à la stimulation biventriculaire, pacemaker, ou DAI, classe NYHA I pour les cardiomyopathies non ischémiques, classe NYHA III ou IV, infarctus du myocarde de moins de 90 jours.

L'étude a inclus 1820 patients dans 110 centres en Europe, au Canada et aux États-Unis qui ont été suivis pendant 28 mois (médiane de 24 mois).

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 65 ans, 55 % avaient une cardiopathie ischémique, 86 % étaient en classe II de la NYHA et 64 % avaient une durée de QRS d'au moins 150 ms. On notera également que 53 % des patients avaient une fraction d'éjection $< 25\%$.

L'étude a été interrompue le 22 juin 2009 en raison d'une supériorité du groupe DAI triple chambre sur le critère primaire de jugement.

En effet, le groupe resynchronisé avait une réduction de 34% du critère primaire combinant mortalité et insuffisance cardiaque. Il est à noter que le résultat était significativement meilleur chez les patients ayant une durée de QRS d'au moins 150 ms.

Par ailleurs, l'augmentation de la fraction d'éjection était de 11 % dans le groupe resynchronisé versus 3 % dans le groupe contrôle. La baisse du volume télésystolique était de 57 mL dans le groupe resynchronisé versus 18 mL dans le groupe contrôle. De même, la baisse du volume télédiastolique était de 52 mL dans le groupe resynchronisé versus 15 mL dans le groupe contrôle ($p < 0,001$ pour les trois éléments).

Le traitement par CRT-D a démontré offrir le même bénéfice aux patients ischémiques comme aux patients non ischémiques.

3.2.11 REVERSE

L'étude REVERSE (*REsynchronization reVERrses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction*) a pour but d'évaluer les effets de la resynchronisation cardiaque avec ou sans DAI chez des patients insuffisants cardiaques avec aynchronisme ventriculaire, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (classe I ou II NYHA), sur la progression de la maladie pendant un suivi de 12 mois [51]. Il s'agit d'une étude randomisée, conduite en double aveugle, tous les patients étant implantés avec un dispositif de resynchronisation ; le groupe avec la resynchronisation cardiaque activée est appelé CRT ON, l'autre CRT OFF. Les autres critères de recrutement sont les suivants : des QRS ≥ 120 ms, une FEVG $\leq 35\%$, un DTDVG ≥ 55 mm, un traitement médical optimal, une absence d'indication à une stimulation cardiaque conventionnelle, une indication ou non à une implantation de DAI.

Le critère composite, comprenant la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et la classe NYHA, représente le critère primaire de cette étude, en comparant la proportion de patients aggravés dans les groupes CRT OFF et CRT ON.

Le critère d'étude secondaire étudie l'effet de la resynchronisation sur le remodelage, en comparant le volume télésystolique du ventricule gauche dans les deux groupes.

Les résultats font état d'une amélioration symptomatique significative chez les patients resynchronisés lors des consultations de contrôle de 18 et 24 mois, d'une diminution du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ainsi que d'une amélioration du remodelage ventriculaire à partir du douzième mois de suivi.

3.2.12 RAFT

L'objectif de cette étude (*Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial*) est de déterminer si la resynchronisation cardiaque permet de réduire la mortalité et la morbidité chez les patients en insuffisance cardiaque modérée (NYHA II), avec des QRS larges ($QRS \geq 120\text{ms}$), avec une FEVG $\leq 30\%$, sous traitement médical optimal et relevant de l'indication de l'implantation d'un DAI en prévention primaire ou secondaire. Cette étude est encore en cours [52].

3.2.13 BLOCK-HF

L'enrôlement pour cette étude (*Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients With Atrioventricular Block*) a commencé en 2003. Elle inclut des patients en classe NYHA I-III avec un bloc atrioventriculaire important, avec une FEVG $\leq 45\%$, et qui ne présentent pas les critères classiques d'implantation d'un multisite [53].

L'objectif est de démontrer si la stimulation multisite est meilleure ou non dans cette indication, comparée à la stimulation atriale et ventriculaire droite classique, en termes de ralentissement de la progression de l'insuffisance cardiaque. Le critère primaire étudié rassemble la mortalité, la morbidité, et la fonction cardiaque. Cette étude est encore en cours.

3.2.14 BIOPACE

Cette étude (*Biventricular Pacing for AV Block to Prevent Cardiac Desynchronization*) a pour but d'évaluer si les patients présentant une indication standard à l'implantation d'un pacemaker pourraient tirer bénéfice de la stimulation biventriculaire en termes de prévention du remodelage du ventricule gauche [54].

Les patients recrutés doivent donc avoir une indication à la mise en place d'un pacemaker, quelles que soit leur FEVG ou la durée de leurs QRS. Il s'agit d'une étude ambitieuse conduite sur 1 800 patients avec un suivi d'au moins 5 ans.

Les critères étudiés sont la durée de survie, le test de 6 minutes de marche, et la qualité de vie.

Les résultats ne devraient pas être disponibles avant 2012-2013.

3.3 DEFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE

Les recommandations au sujet des indications d'implantation d'un DAI ont été publiées en 2006 par la Société Française de Cardiologie :

- patients coronariens sans ou avec symptômes d'insuffisance cardiaque légère ou modérée (classe NYHA II ou III), FEVG \leq 30% mesurée au moins un mois après un infarctus du myocarde et 3 mois après un geste de revascularisation (chirurgie ou angioplastie) (classe I, niveau de preuve B)

- patients en insuffisance cardiaque qui restent symptomatiques en classe NYHA III ou IV sous traitement médical optimal, avec FEVG \leq 35% et durée des QRS $>$ 120ms : indication d'un défibrillateur triple chambre * (classe IIa, niveau de preuve B)

**il n'existe pas à cette date d'évidence actuelle de la supériorité du DAI biventriculaire sur le stimulateur de resynchronisation seul, dans cette indication*

- patients avec cardiomyopathie dilatée en apparence primitive, FEVG de 31 à 35% et classe fonctionnelle NYHA II ou III (classe IIb, niveau de preuve C)

Une question cruciale est le type de prothèse à implanter, à savoir un pacemaker biventriculaire ou un défibrillateur biventriculaire.

Si le patient candidat à la resynchronisation cardiaque a une indication de prévention secondaire de DAI : la réponse est simple, le choix se porte alors sur un DAI biventriculaire.

Par contre, pour les indications de prévention primaire, le débat reste ouvert, l'attitude ne doit pas être systématique et l'on doit tenir compte de l'âge physiologique et des comorbidités des patients : d'après les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC), chez les patients en classe II, III et IV NYHA, une espérance de vie d'au moins un an avec un statut vital satisfaisant est raisonnablement requise pour l'implantation d'un CRT-D (recommandation de classe IA).

Une récente publication des groupes de CARE-HF et COMPANION a en effet souligné que le DAI biventriculaire avait un rapport coût- efficacité très dépendant de l'âge des patients, contrairement au stimulateur biventriculaire : chez les patients insuffisants cardiaques présentant une espérance de vie raisonnable, sous traitement médical optimal, l'implantation d'un DAI-multisite apparaît plus avantageuse en terme de qualité de vie et de dépense de santé, qu'un multisite seul [55].

3.4 INDICATIONS

3.4.1 Indications actuelles

Des recommandations ont été publiées par l'ESC en 2007 et 2008 provenant de groupes d'experts différents, l'un issu de l'association d'électrophysiologie (EHRA), l'autre de l'association « Insuffisance cardiaque » (HFA) [56] [57]. La récente mise à jour a été confiée à un groupe mixte EHRA-HFA [58].

Selon le niveau de recommandation et de preuve (niveau d'évidence), la thérapie peut être :

- soit recommandée (classe I), signifiant qu'elle devrait être proposée à tous les patients réunissant les critères de l'indication
- soit à considérer (classe IIa)
- soit à éventuellement discuter (classe IIb)

En l'absence de nouveaux critères validés pour mesurer l'asynchronisme ventriculaire et prédire la réponse à la resynchronisation cardiaque, les indications restent basées sur 4 paramètres principaux :

- un critère de sévérité clinique de l'insuffisance cardiaque utilisant la classe NYHA
- un critère de dysfonction ventriculaire gauche systolique : la fraction d'éjection du ventricule gauche
- le statut rythmique
- et finalement un critère de désynchronisation cardiaque basé sur la durée du QRS sur l'électrocardiogramme de surface.

3.4.1.1 La sévérité de l'insuffisance cardiaque

- Classe NYHA II

Chez les patients en classe NYHA II, avec une FEVG $\leq 35\%$, un QRS ≥ 150 ms, en rythme sinusal, sous traitement médical optimal, la resynchronisation cardiaque est recommandée.

Cette recommandation de classe I est fondée sur deux études : REVERSE et MADIT-CRT : dans les deux études, un effet spectaculaire a été observé sur le remodelage ventriculaire, témoignant d'une limitation de progression de la maladie.

- Classe NYHA III-IV

La majorité des essais cliniques qui ont validé la resynchronisation cardiaque ont inclus des patients avec une insuffisance cardiaque modérée à sévère, en classe III ou IV de la classification NYHA, en rythme sinusal.

Il est cependant important de souligner que la majorité des patients qui étaient inclus dans ces essais étaient des patients en classe III : 91% dans l'étude MIRACLE, 93% dans l'étude CARE-HF, et 82% dans l'étude COMPANION.

Dans l'étude COMPANION, les patients en classe IV NYHA qui ont été inclus étaient dits « ambulatoires » : ils ne devaient pas avoir été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les mois précédents et avoir une espérance de vie d'au moins 6 mois.

Ainsi, les résultats de ces différentes études concernent plus particulièrement les patients en classe III, et le bénéfice de la resynchronisation cardiaque chez les patients en classe IV est plus discuté : pour les sujets en classe IV, seuls sont concernés dans les recommandations les patients stables, dits « ambulatoires » ; les recommandations ne statuent pas sur les patients instables pour lesquels il n'existe pas d'évidence clinique solide.

3.4.1.2 La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche systolique

Tous les essais cliniques ont inclus des patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 35%. Cependant, il est important de souligner que la valeur moyenne ou médiane de la fraction d'éjection du ventricule gauche dans les différentes études était comprise entre 20 et 25%, suggérant ainsi que la majorité des patients avait une dysfonction ventriculaire gauche très sévère. Il serait intéressant de disposer d'une analyse des résultats de la resynchronisation cardiaque en fonction du degré de dysfonction ventriculaire gauche.

3.4.1.3 La dilatation ventriculaire gauche

Pour être inclus dans les différents essais, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche devait être supérieur à 55 ou 60 mm ou à une valeur de plus de 30 mm indexé à la taille ou à la surface corporelle. Le critère de la dilatation ventriculaire gauche a été supprimé dans les recommandations actuelles, faute d'une définition homogène entre études.

3.4.1.4 La durée du QRS sur l'électrocardiogramme de surface

Les différentes sociétés savantes utilisent comme marqueur d'asynchronisme cardiaque un QRS large dépassant les 120 ms sur l'électrocardiogramme de surface, ce qui correspond au critère d'inclusion des études sur la resynchronisation cardiaque.

Cependant, si le critère ECG à l'inclusion était un QRS > 120 ou 130 ms (en fonction des études), les durées moyennes et médianes du QRS dans les études étaient bien supérieures : 150 ms environ.

Les résultats d'analyse de sous-groupes des études REVERSE et MADIT-CRT montrent une très forte interaction entre la durée du QRS et l'effet sur le bénéfice de la resynchronisation : un QRS > 150 ms est un facteur prédictif de réponse.

Un allongement significatif de la durée des QRS, également souvent associé à un allongement de l'intervalle PR (raccourcissement de la diastole et donc du remplissage), est retrouvé chez 30 à 50% des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère avec dysfonction ventriculaire gauche.

Ces différents troubles de conduction augmentent avec le temps et sont considérés comme des facteurs prédictifs indépendants de la survenue d'événements cardiaques majeurs.

Il faut reconnaître que la durée du QRS comme marqueur d'asynchronisme cardiaque pose certains problèmes : d'une part la mesure du QRS sur l'électrocardiogramme est, en théorie tout au moins, facile, mais il n'y a pas de recommandation spécifique pour la mesure des QRS sur un électrocardiogramme de surface (Moyenne des dérivations frontales ? Moyenne des 12 dérivations ? QRS le plus large des 12 dérivations ?). Par exemple, dans l'étude MUSTIC, le patient était inclus si la valeur moyenne des douze dérivations était supérieure à 150 ms, alors que dans l'essai CARE-HF, il suffisait de disposer de deux dérivations où les QRS étaient supérieurs à 120 ms pour inclure les patients.

En conclusion, sont aujourd'hui candidats à la resynchronisation cardiaque :

- les patients en classe II de la classification NYHA, sous traitement médical optimal, avec une dysfonction ventriculaire gauche sévère ($FEVG \leq 35\%$), un QRS ≥ 150 ms, en rythme sinusal
- les patients en classe III et IV de la classification NYHA, sous traitement médical optimal, avec une dysfonction ventriculaire gauche sévère ($FEVG \leq 35\%$), un QRS ≥ 120 ms, en rythme sinusal.

Il est important de souligner qu'avant d'envisager l'implantation d'un pacemaker multisite, il faut absolument que le traitement médical soit optimal, en conformité avec les recommandations des sociétés savantes, notamment en termes de posologie, et il faut savoir lui laisser le temps d'être totalement efficace.

3.4.2 Indications dans la fibrillation atriale

A part l'essai MUSTIC-FA, tous les grands essais cliniques conçus pour évaluer la resynchronisation cardiaque ont inclus des patients qui étaient en rythme sinusal stable.

Ce recrutement est loin de refléter la réalité, car 20 à 30% des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère sont en fibrillation atriale permanente.

La fibrillation atriale constitue un double handicap pour la resynchronisation cardiaque. Elle interdit toute resynchronisation auriculo-ventriculaire, l'un des mécanismes fondamentaux par lequel la resynchronisation améliore la performance cardiaque chez les patients en rythme sinusal. De plus, le rythme ventriculaire intrinsèque, volontiers rapide et irrégulier, rend difficile la capture du ventricule par la stimulation biventriculaire. La resynchronisation peut ainsi être inhibée tout ou partie du temps. Ces limites particulières expliquent les difficultés rencontrées pour évaluer le bénéfice clinique de la resynchronisation cardiaque dans cette population.

Les résultats de MUSTIC-FA ont montré que lorsque la stimulation biventriculaire était délivrée plus de 85% du temps, celle-ci permettait d'améliorer les symptômes, la tolérance à l'effort et la qualité de vie par rapport à la stimulation monochambre ventriculaire droite [59].

Une étude ancillaire de CARE-HF a montré que, si la resynchronisation cardiaque ne réduisait pas le risque de survenue d'une fibrillation atriale, le bénéfice de la resynchronisation cardiaque chez les patients en fibrillation atriale était maintenu par rapport au traitement médical [49].

Gasparini et al ont démontré que chez les patients en fibrillation atriale permanente, le bénéfice observé avec la resynchronisation cardiaque était le même que celui observé chez les patients en rythme sinusal, mais seulement chez les patients qui avaient bénéficié de l'ablation de la jonction atrio-ventriculaire.

Chez les patients qui n'avaient pas bénéficié de l'ablation de la jonction atrio-ventriculaire, permettant une capture biventriculaire permanente et complète, le bénéfice était significativement moins marqué [60].

Une méta-analyse récente incluant 1146 patients insuffisants cardiaques a comparé la réponse clinique et échographique chez les 797 patients en rythme sinusal et les 367 patients en fibrillation atriale : dans les deux groupes est retrouvée de façon significative une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA, de la FEVG ainsi que de la survie au long terme après resynchronisation [61].

Les indications d'ablation de la jonction atrio-ventriculaire ne sont pas clairement établies et varient suivant les études : une méta-analyse de Koplán a montré que le bénéfice de la rsynchronisation cardiaque était meilleur en cas de stimulation > 92% du temps [62].

A la lumière de ces données, ont été proposées trois indications pour la fibrillation atriale dans les ESC Guidelines :

- « *Chez les patients en insuffisance cardiaque qui demeurent symptomatiques en classe NYHA III-IV malgré un traitement médical optimal, en fibrillation atriale permanente et pacemaker-dépendants suite à l'interruption de la jonction atrio-ventriculaire, avec une fraction d'éjection inférieure à 35%, un $QRS \geq 120$ ms, la resynchronisation cardiaque peut être considérée comme bénéfique sur la réduction de la morbidité.* » (Classe IIa, niveau d'évidence B).

- « Pour les patients en classe fonctionnelle NYHA III-IV en fibrillation atriale permanente avec une fréquence ventriculaire lente pour laquelle est attendue une stimulation fréquente*, avec une fraction d'éjection inférieure à 35%, un $QRS \geq 120$ ms, sous traitement médical optimal, la resynchronisation cardiaque pourrait être considérée comme bénéfique sur la réduction de la morbidité.» (Classe IIb, niveau d'évidence C).

*Une stimulation fréquente est définie comme $> 95\%$ du temps

3.4.3 Indications futures

3.4.3.1 Les patients en insuffisance cardiaque asymptomatiques

Les études REVERSE et MADIT-CRT n'ont inclus qu'une faible minorité de patients en classe NYHA I (respectivement 18% et 15%). Dans ces limites, elles n'ont pu démontrer d'efficacité clinique de la resynchronisation cardiaque ; dans l'état actuel des preuves, la resynchronisation n'est pas recommandée pour cette catégorie de patients.

3.4.3.2 Les patients avec des QRS fins

L'étude CONQUEST (*Congestive Heart Failure and QRS Duration : Establishing Prognosis*), incluant plus de 3 000 patients insuffisants cardiaques, met en évidence que 42% de cette population présente des QRS fins, c'est-à-dire inférieurs à 120ms [63].

Plusieurs études échographiques ont montré que 20 à 40% des patients insuffisants cardiaques avec des QRS fins, c'est-à-dire une durée des $QRS \leq 120$ ms sur l'ECG de surface, ont un asynchronisme intraventriculaire gauche et seraient ainsi théoriquement des candidats potentiels de la resynchronisation cardiaque [64] [65] [66].

Des essais préliminaires ont montré que, chez les patients qui étaient en classe III ou IV de la classification NYHA avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$, des QRS de moins de 120 ms et un asynchronisme intraventriculaire gauche confirmé à l'échographie, la resynchronisation cardiaque améliorait l'asynchronisme cardiaque mais aussi les symptômes de la qualité de vie et la tolérance à l'effort [67] [68].

Plusieurs études randomisées ont été menées avec une sélection des patients basée sur des critères de désynchronisation mécanique à l'échocardiographie. Les résultats des deux premières études (RethinQ[69] et ESTEEM-CRT, non publiée) sont connus : seule est améliorée la classe NYHA, il n'y a aucun effet sur la FEVG et le remodelage ventriculaire ni sur le pic de VO₂.

Force est donc de reconnaître qu'on ne sait pas encore identifier les éventuels candidats à la resynchronisation cardiaque dans cette population d'insuffisants cardiaques à QRS fins.

Trois études actuellement en cours, *the Echo-CRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy)*[70], *the CRT-Narrow (Cardiac Resynchronization Therapy-Narrow-dp/dt study)* [71] , *the EARTH (Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure)* [72], permettront peut-être d'élargir les indications actuelles dans ce groupe spécifique de patients.

3.4.3.3 Les patients avec une indication conventionnelle de stimulation cardiaque

La stimulation ventriculaire droite apicale, qui est le site de stimulation le plus utilisé, induit un asynchronisme cardiaque qui peut être délétère et ainsi majorer le risque de survenue d'événements cardiaques majeurs. On ne connaît toutefois ni la prévalence exacte de ce phénomène, ni ses facteurs de risque, si ce n'est le pourcentage de stimulation ventriculaire : le risque semble d'autant plus élevé que la capture ventriculaire est fréquente.

Pour prévenir ce risque, trois méthodes se discutent :

- ne pas stimuler inutilement le ventricule droit lorsque persiste une conduction intrinsèque,
- stimuler le ventricule droit dans un site alternatif, respectant mieux la synchronisation ventriculaire : c'est essentiellement le septum interventriculaire
- utiliser la stimulation biventriculaire de première intention, à titre de resynchronisation préventive.

L'étude RD-CHF a démontré que chez des patients déjà implantés avec un stimulateur cardiaque définitif, avec un tableau d'insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical et une altération sévère de la fonction ventriculaire gauche, la stimulation cardiaque biventriculaire améliorait la qualité de vie et la tolérance à l'effort [73]. Malgré l'absence de preuves nouvelles et bien que les études contrôlées de morbi-mortalité (BLOCK-HF [52]) et de mortalité (BIOPACE [53]) soient en cours, le comité de l'ESC est revenu sur les recommandations de 2007 [55] :

- « *Chez les patients en insuffisance cardiaque classe III-IV et indication concomitante de stimulation cardiaque permanente, avec fraction d'éjection inférieure à 35%, QRS \geq 120 ms, sous traitement médical optimal, la resynchronisation cardiaque est recommandée pour réduire la morbidité.* » (recommandation de classe I, niveau de preuve B)
- « *Chez les patients en insuffisance cardiaque classe III-IV et indication concomitante de stimulation cardiaque permanente, avec fraction d'éjection inférieure à 35%, QRS < 120 ms, sous traitement médical optimal, la resynchronisation cardiaque peut être considérée comme bénéfique sur la réduction de la morbidité.* » (recommandation de classe IIa, niveau de preuve C)
- « *Chez les patients en insuffisance cardiaque classe II et indication concomitante de stimulation cardiaque permanente, avec fraction d'éjection inférieure à 35%, QRS < 120 ms, sous traitement médical optimal, la resynchronisation cardiaque pourrait être considérée comme bénéfique sur la réduction de la morbidité.* » (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C)

Ces recommandations concernent les primo-implantations chez des patients avec troubles de conduction de haut degré et probable besoin de stimulation ventriculaire permanente (ou très fréquente), mais aussi les réinterventions pour optimisation du mode de stimulation chez des patients déjà implantés (ou *upgrading*) et qui développent ou aggravent une insuffisance cardiaque avec un stimulateur conventionnel.

En conclusion, les indications actuelles de la resynchronisation cardiaque peuvent apparaître relativement simples mais il faut souligner que parfois il peut exister un certain degré d'asynchronisme entre les recommandations et les pratiques : nos patients d'une part ne « rentrent » pas toujours dans le cadre des recommandations, et d'autre part ont des caractéristiques différentes de celles des patients inclus dans les études. De nouvelles indications devraient voir le jour dans un futur proche, mais il ne faudrait pas brûler les étapes nécessaires et indispensables de la validation scientifique.

3.5 TECHNIQUES D'IMPLANTATION

Initialement, la stimulation du ventricule gauche était assurée par voie épicaudique [39]. Mais cette technique nécessitait la réalisation d'une thoracoscopie ou d'une thoracotomie et le taux de complications était élevé. Cette voie d'abord reste actuellement utilisée en première intention chez les jeunes enfants, dans certaines cardiopathies congénitales opérées et en cas de chirurgie cardiaque associée programmée, et en deuxième intention en cas d'échec de la voie endocavitaires. Deux techniques sont utilisées :

- la thoracotomie gauche : après incision cutanée sous-mammaire gauche, et dissection, le poumon gauche est déflaté (pneumothorax volontaire) chez un patient en décubitus latéral droit et intubé sélectivement dans la bronche souche droite. Le chirurgien a alors accès à la paroi latérale du ventricule gauche, où il fixe une sonde de stimulation vissée (unipolaire) ou cousue (bipolaire) au niveau de l'épicarde. La sonde est ensuite tunnellisée en sous-cutané vers le boîtier. L'accès à la paroi latérale est souvent difficile lorsque le ventricule gauche est très dilaté, si bien que la sonde est souvent fixée au tiers apical de la paroi latérale.
- l'approche endoscopique à l'aide d'un robot est exceptionnelle.

En 1998, l'équipe de Bordeaux a proposé de stimuler le VG par voie endocardique [74]. Dans cette approche, la sonde VG est introduite dans le VG après cathétérisme transseptal. Le risque thromboembolique de la sonde passant dans l'oreillette gauche impose une anticoagulation curative au long cours. Il n'est fait appel actuellement à cette voie d'abord qu'en cas d'échec des voies classiques transveineuse ou chirurgicale, mais elle est en cours d'évaluation en cas de non-réponse.

Actuellement, la technique la plus répandue est la stimulation épicaudique de la paroi latérale du ventricule gauche au moyen d'une sonde mise en place dans une veine coronaire latérale. Cela nécessite de cathétériser le sinus coronaire, de réaliser une veinographie et de choisir la veine la plus adaptée. Cette technique présente l'avantage d'un abord totalement veineux mais peut poser certaines difficultés : difficultés pour cathétériser de façon stable le sinus coronaire, difficultés pour cathétériser les veines cardiaques dont l'anatomie peut considérablement varier d'un patient à un autre.

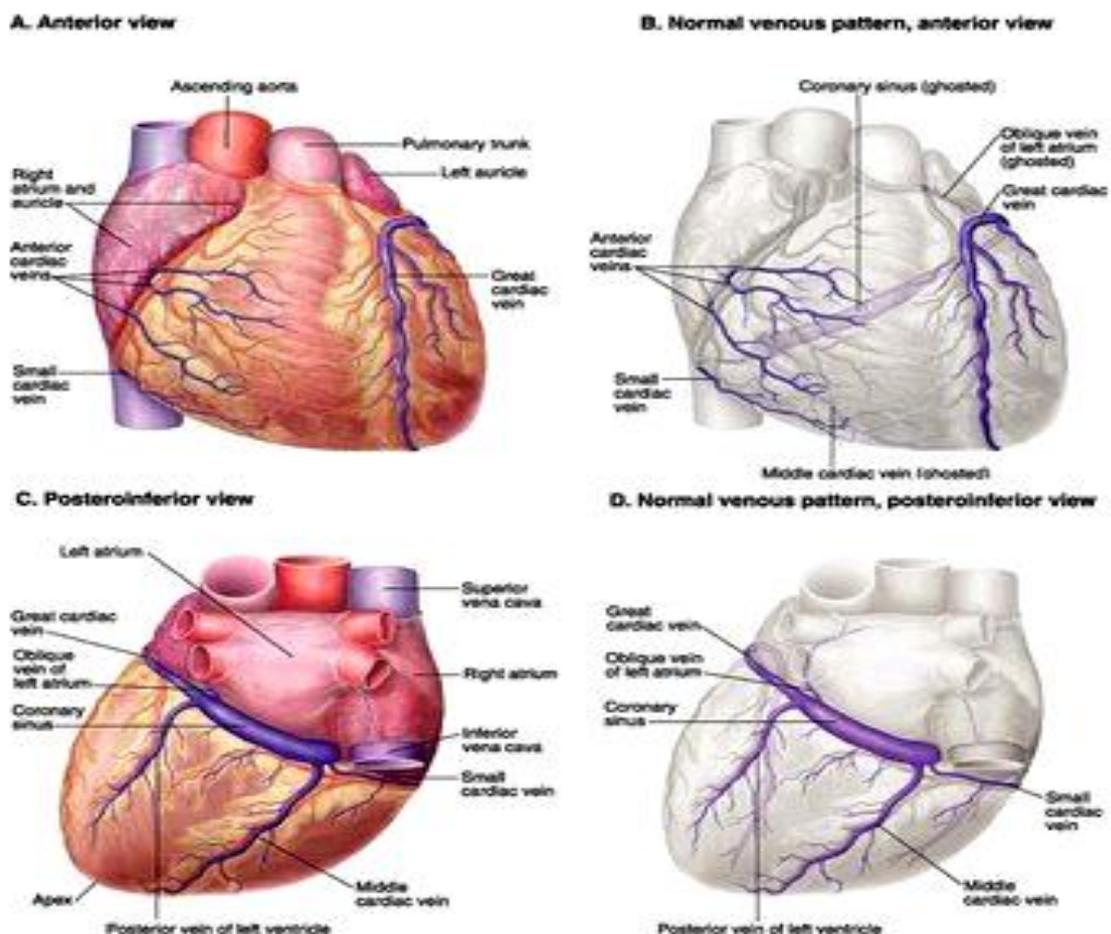


Figure 8 : Anatomie des principales veines cardiaques

Si, au début, les « pionniers » utilisaient des sondes de stimulation classiques, il existe désormais du matériel dédié avec différentes gaines, ballonnets pour angiographie, sous sélecteurs, sondes de différents diamètres et de différentes formes afin de garantir une meilleure stabilité. Depuis plusieurs années, les constructeurs ont donc développé des modèles de sondes spécifiques pour cet usage, tentant de concilier des objectifs parfois contradictoires : il s'agit d'obtenir des sondes les plus « fermes » possibles pour cathétériser le sinus coronaire, et ensuite d'avoir les sondes les plus fines et souples possible pour aller dans les petites veines du réseau coronaire.

On utilise désormais largement des kits d'introduction comportant des gaines préformées, permettant de cathétériser de manière stable l'ostium du sinus coronaire et de réaliser une angiographie veineuse coronaire à la recherche d'une veine cible.

L'angiographie du sinus coronaire peut être réalisée au temps pré opératoire, ou per opératoire lors du temps veineux d'une coronarographie ou lors d'une angiographie sélective rétrograde. Elle a pour but de démasquer les obstacles, de choisir la veine cible et de guider le choix du matériel en fonction de l'anatomie. Trois incidences sont utiles : l'incidence de face en plan large permet d'avoir une vue d'ensemble du réseau veineux coronaire et d'estimer la taille de l'oreillette droite ; en incidence oblique antérieure gauche 30° (OAG 30°) peuvent être visualisés l'insertion du sinus coronaire dans l'oreillette droite, l'orientation générale du sinus coronaire ainsi que le départ des veines latérales cibles ; l'incidence oblique antérieure droite 30° (OAD 30°) permet d'appréhender avec précision la ou les angulations des veines cibles.

La sonde en elle-même comporte une lumière centrale pour le passage d'un guide permettant au choix de rigidifier ou d'incurver le matériel. Le guide permet parfois de cathétériser la veine cible, la sonde étant poussée ensuite autour du guide. Les sondes doivent également garantir un bon contact avec l'épicaire pour autoriser des seuils de stimulation les plus bas possibles. Elles sont généralement préformées, ce qui aide également à les stabiliser. L'impédance de ces sondes doit être élevée pour diminuer la consommation de courant.

Il faut en théorie positionner la sonde gauche au niveau de la paroi latérale du ventricule gauche, à la jonction du tiers proximal et du tiers moyen, au niveau d'un site concordant avec la désynchronisation. En pratique, un positionnement aussi précis est rarement atteignable, la mise en place de la sonde ventriculaire gauche étant souvent tributaire de l'anatomie : une oreillette droite dilatée représente un premier obstacle à surmonter ; peuvent également entraver la procédure la position et l'orientation du sinus coronaire, comme un ostium

suspendu, un siphon initial ou un sinus valvé ; enfin, une fois l'ostium franchi, des veines coronaires peu nombreuse, tortueuses et de petit calibre seront une source de difficultés pour l'opérateur . Une sonde positionnée dans une veine accessible, dans une position stable, avec un seuil satisfaisant et sans stimulation phrénique est donc tout à fait acceptable.

Chez les candidats à la resynchronisation, l'objectif est de recruter le maximum de myocarde des deux ventricules simultanément. Le site de stimulation ventriculaire droit dépend donc du site de largage de la sonde gauche : ces deux sites doivent être le plus éloigné possible en théorie. Le site optimal est donc propre à chaque patient.

Les stimulations de l'oreillette droite au niveau de sa paroi latérale ou de l'auricule droit sont sources de décallage entre systoles atriales droite et gauche. Aussi, des sites alternatifs de stimulation atriale droite ont été proposés : le faisceau de Bachmann ou le septum interatrial. Bien que séduisant en théorie, cela n'est pas encore passé dans la pratique courante du fait de difficultés techniques et de l'absence de preuve clinique.

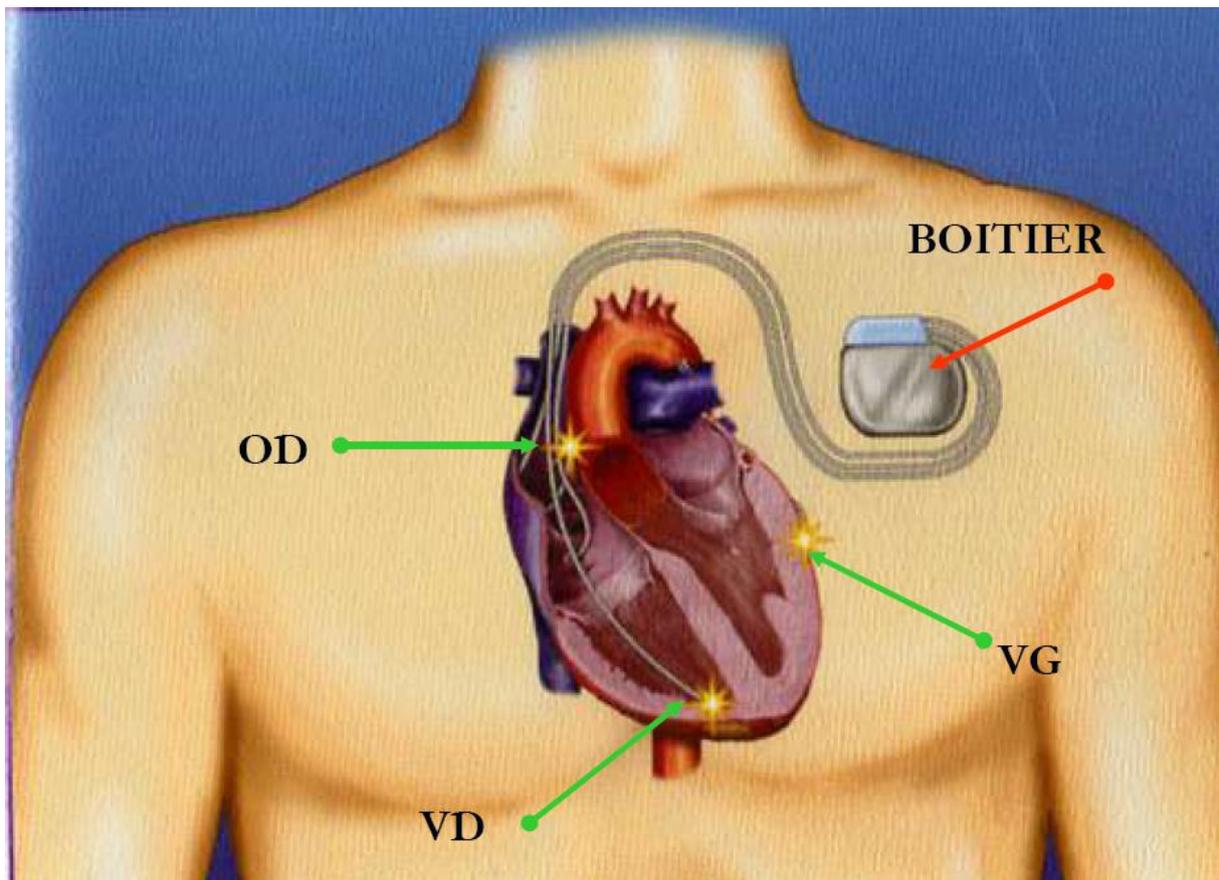


Figure 9 : Schéma de la stimulation multisite

3.6 COMPLICATIONS

Même si le taux de complications reste supérieur à une implantation standard, celui-ci a nettement reculé pour atteindre un niveau acceptable aujourd'hui.

Les complications de la stimulation cardiaque peuvent être réparties en complications peropératoires et postopératoires tardives. Les complications peropératoires sont dominées par les risques liés à la ponction veineuse sous-clavière avec en particulier le risque de pneumothorax.

Les complications postopératoires les plus fréquentes sont l'hématome en regard de la loge et les déplacements, voire même les fractures de sonde de stimulation. En ce qui concerne les complications tardives, il peut s'agir d'un dysfonctionnement de sonde, ou de complications liées au stimulateur avec, en particulier, le risque d'interférences. Mais la complication la plus redoutée est l'infection qui peut survenir précocement ou à distance de l'implantation, jusqu'à plusieurs années après celle-ci. Sa gravité est liée au risque de retard diagnostique lorsque l'infection survient à distance de l'implantation et en l'absence de signes locaux, et à la nécessité d'explanter l'ensemble du matériel de stimulation.

La stimulation phrénique est très fréquente en resynchronisation cardiaque (15 à 20% des cas) et possède un caractère relativement aléatoire. Elle peut ne pas être détectée au bloc opératoire lors des mesures de seuil mais survenir a posteriori, au retour dans la chambre ou plusieurs mois après. Cette stimulation phrénique peut rapidement rendre insupportable pour le patient la stimulation gauche, au point de nécessiter une ré-intervention ou un abandon de la resynchronisation. Grâce aux différentes configurations de polarité, le repositionnement électronique permet généralement d'amender de façon non invasive la stimulation phrénique. Les solutions les plus efficaces sont de stimuler entre l'électrode proximale du VD (ou coil VD en défibrillateur) c'est à dire la cathode et le pôle distal de la sonde VG (anode), ou alors entre l'électrode proximale VD (ou coil de défibrillation) et l'électrode proximale VG. En effet, en modifiant la configuration de stimulation, on va faire varier le recrutement de myocarde excitable localisé entre les deux électrodes (cathode et anode) et par là même faire varier le seuil.

Aux complications habituelles de la stimulation cardiaque, viennent s'ajouter la dissection du sinus coronaire, les troubles du rythme et de la conduction, l'insuffisance rénale.

La dissection du sinus coronaire nécessite le plus souvent l'arrêt de la procédure. Son évolution est spontanément favorable et l'on peut tenter une deuxième procédure quelques semaines plus tard. Exceptionnellement, cette dissection s'associe à une perforation du réseau veineux cardiaque avec épanchement péricardique et risque potentiel de tamponnade. Il peut également survenir pendant la procédure des troubles conductifs sévères et des troubles du rythme notamment ventriculaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. L'insuffisance rénale est due à la toxicité du produit de contraste utilisé pour opacifier le sinus coronaire : si le patient est mal hydraté ou en cas d'utilisation d'un excès de produit de contraste, il peut survenir un dysfonctionnement des reins qui cède le plus souvent après réhydratation ; le recours à la dialyse en urgence reste exceptionnel.

3.7 PROGRAMMATIONS

3.7.1 Le délai Atrio-Ventriculaire (DAV)

Plus ce délai est court, plus le remplissage passif est long. S'il est trop court, l'onde A (remplissage dû à la systole atriale) est tronquée et donc le remplissage ventriculaire diminue. L'objectif est de régler le DAV afin d'obtenir la diastole la plus longue possible ($> 50\%$ du cycle cardiaque) soit le DAV le plus court sans tronquer l'onde A.

Le réglage s'effectue grâce au doppler pulsé, à l'extrémité de l'entonnoir mitral, en testant successivement des DAV de plus en plus courts par pas de 10 ms.

Le plus souvent, le DAV optimal est de l'ordre de 100 ms au repos sur une activité atriale détectée.

Des recherches sont actuellement menées sur la construction d'algorithmes de réglage automatique.

Il faut souligner que ce délai est uniquement réglé en fonction des paramètres du ventricule gauche, il n'est donc pas forcément adapté à ceux du ventricule droit.

3.7.2 Le délai inter-ventriculaire

Bien qu'il soit séduisant d'optimiser ce délai pour obtenir la meilleure resynchronisation échographique possible, nous n'avons aucune preuve de son utilité en routine. Par contre, en cas de non-réponse, certains patients peuvent être améliorés en modifiant ce paramètre.

3.8 PATIENTS REPONDEURS ET NON REPONDEURS

Tous les patients sélectionnés ne répondent pas à la stimulation multisite. Il s'est avéré, ainsi, que dans les différentes études près de 30% des patients ne sont pas améliorés par la stimulation multisite. Ils sont alors dits non-répondeurs.

La réponse d'un patient à la resynchronisation cardiaque repose sur la comparaison d'un certain nombre de marqueurs caractérisant l'insuffisance cardiaque : ce sont principalement le statut clinique (classe NYHA, test de 6 minutes de marche), électrique et échographique.

Le patient est bien sûr considéré comme répondeur quand ces marqueurs sont améliorés ; l'absence de détérioration de ces critères devrait également être considérée comme une réponse positive à la resynchronisation cardiaque, au vu de l'histoire naturelle de la maladie.

Leclercq distingue les 4 marqueurs de réponse suivants:

- Classe NYHA
- FEVG : c'est un marqueur reproductible et pronostique
- Fonction rénale
- Dose d'IEC tolérée

Pour statuer de la réponse d'un patient à la resynchronisation, il faudrait donc considérer la globalité de ces marqueurs, voire les intégrer dans des scores.

4. MATERIELS ET METHODES

4.1 METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective des 321 patients ayant bénéficié de l'implantation d'un stimulateur cardiaque multisite dans le service de Cardiologie du CHU de Limoges depuis que cette technique y est pratiquée, entre 1999 et 2009. L'objectif est de décrire les caractéristiques de ces patients et d'assurer un suivi au long cours de ces patients.

4.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Sont inclus dans cette étude tous les patients ayant bénéficié de l'implantation d'un stimulateur multisite au CHU de Limoges entre 1999 et décembre 2009.

Sont exclus de cette étude tous les patients dont la primoimplantation n'a pas été réalisée au CHU de Limoges et dont seul le suivi du stimulateur multisite est assuré au CHU de Limoges.

4.1.2 Recueil des données

Dans un premier temps, les registres d'implantation des stimulateurs cardiaques du laboratoire de rythmologie sont consultés, afin d'établir la liste des patients ayant bénéficié de l'implantation d'un stimulateur multisite, que la fonction défibrillateur y soit associée ou non.

Dans un second temps sont étudiés les dossiers complets de ces patients, afin d'en recueillir les données suivantes :

- Avant l'implantation du stimulateur multisite :
 - Les antécédents : le type de cardiopathie (ischémique ou non ischémique), les éventuelles séquelles d'infarctus du myocarde, la date de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, le stade NYHA de l'insuffisance cardiaque, l'antécédent d'hypertension artérielle, la créatininémie et le poids
 - Le traitement de l'insuffisance cardiaque et le pourcentage de la posologie maximale recommandée (bêta-bloquant, IEC, ARA II, anti-aldostérone, diurétique, digoxine)
 - L'échographie cardiaque transthoracique : la FEVG (obtenue dans certains dossiers par ventriculographie isotopique), le DTDVG, la présence d'une insuffisance mitrale, la présence d'une dysfonction systolique du ventricule droit, la présence d'une dilatation du ventricule droit, la présence d'un critère de désynchronisation
 - L'ECG : le rythme (sinusal, FA permanente, électro entraîné à l'étage atrial), les QRS (présence d'un bloc de branche gauche, droit ou non, ventricules électro entraînés), la durée des QRS
 - La procédure : la date d'implantation, le côté d'implantation, l'existence d'un upgrading, la présence d'un DAI associé, la durée d'exposition aux rayons, le succès d'implantation de la sonde ventriculaire gauche, la position de cette sonde avec la veine utilisée (pour recueillir cette donnée, nous avons soit utilisé le compte rendu d'implantation, soit quand celui-ci n'était pas disponible, le film per procédure et les radiographies thoraciques) et la position de la sonde du ventricule droit, les complications précoces à l'implantation

- Le suivi : à 6 mois et à la date des dernières nouvelles
 - décès du patient et son étiologie
 - date de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque depuis l'implantation et sa durée
 - amélioration clinique en classe NYHA
 - échographie cardiaque : amélioration de la FEVG et du DTDVG
 - pourcentage de stimulation ventriculaire
 - ECG : rythme, durée des QRS stimulés, ablation du nœud atrio-ventriculaire en cas de FA permanente et de stimulation ventriculaire inférieure à 90%
 - Majoration du traitement de l'insuffisance cardiaque et pourcentage de la posologie maximale recommandée
 - En cas de non réponse à la stimulation multisite : mise en place d'un dispositif d'assistance ventriculaire de type HeartMate ou transplantation cardiaque

Un exemplaire de la fiche de recueil de données est reproduit en annexe.

Les informations au long cours sont obtenues :

- A partir des dossiers médicaux des patients suivis par un cardiologue dans le service de Cardiologie du CHU à Limoges (166 patients)
- A partir des dossiers de consultation et courriers d'hospitalisation des patients suivis par d'autres cardiologues du Limousin, libéraux ou exerçant dans un autre centre hospitalier public ou privé (61 patients, 16 cardiologues)
- Par appel téléphonique auprès des cardiologues traitants installés hors Limousin (30 patients, 12 cardiologues)
- En l'absence de suivi cardiologique, les médecins traitants sont contactés par téléphone (64 patients).

Nous avons défini 4 critères principaux de jugement permettant d'évaluer la réponse à la resynchronisation cardiaque des patients implantés:

- l'amélioration de la classe NYHA
- l'amélioration de la FEVG
- la diminution du DTDVG
- un critère combiné se traduisant par l'amélioration de l'un des 3 critères précédents

Nous avons recherché en analyse univariée puis multivariée si les variables ci-dessous sont des facteurs prédictifs de réponse, soit des facteurs prédictifs d'amélioration de l'un des 4 critères principaux :

- L'âge à l'implantation
- Le sexe
- Le type de cardiopathie : ischémique ou non
- L'ancienneté de la cardiopathie assimilée au délai en mois entre la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'implantation
- La classe NYHA à l'implantation
- Le rythme cardiaque à l'implantation
- La présence et le type de bloc de branche
- La stimulation ventriculaire à l'admission
- La durée du QRS
- La FEVG
- Le DTDVG
- La présence d'une insuffisance mitrale
- La présence d'une dysfonction ventriculaire droite

- La présence d'un ventricule droit dilaté
- La présence d'un critère de désynchronisation à l'échographie
- La topographie de la séquelle d'infarctus du myocarde
- La présence d'un upgrading
- La position de la sonde ventriculaire gauche en OAG
- La position de la sonde ventriculaire gauche en OAD
- La position de la sonde ventriculaire droite
- L'affinement du QRS
- Le pourcentage de stimulation ventriculaire
- L'ablation de la jonction atrio-ventriculaire en cas de fibrillation atriale et de stimulation ventriculaire < 90% du temps
- L'année de l'implantation

Nous avons recherché en analyse univariée puis multivariée si les facteurs précédemment étudiés, auxquels nous avons ajouté l'association ou non à un DAI et les critères principaux de jugement, jouent un rôle influent sur la survie, retardent la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque depuis l'implantation et diminuent la durée de cette première hospitalisation. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'évolution des posologies des différents traitements au cours du suivi, en comparant la posologie moyenne aux trois dates et en vérifiant la significativité de ces modifications.

4.2 PROCEDURE D'IMPLANTATION

La technique d'implantation d'un pacemaker multisite peut s'envisager de trois façons différentes : l'abord transveineux via la cannulation du sinus coronaire, l'abord chirurgical et enfin la stimulation endocardique en utilisant l'abord transseptal dans les rares cas où les deux précédentes techniques ne sont pas réalisables.

4.2.1 L'abord transveineux

Celui-ci est réalisé en salle de coronarographie par un opérateur expérimenté. Un bilan pré opératoire standard doit être effectué. Une attention particulière doit être accordée à l'état hémodynamique de ces patients fragiles, leur statut volumique et leur hématose. Toutes les précautions d'asepsie doivent être prises pour éviter la survenue d'une infection postopératoire. Cette intervention ne nécessite la plupart du temps qu'une anesthésie locale.

Après une incision de quelques centimètres en regard du sillon delto-pectoral, les sondes sont introduites dans la veine céphalique, sous-clavière ou axillaire.

L'implantation du côté gauche présente l'avantage anatomique d'une courbe douce entre le tronc innominé gauche et la veine cave supérieure facilitant la progression des sondes.

Par mesure de sécurité, la sonde ventriculaire droite est souvent placée en premier afin de pallier au risque d'un bloc atrio-ventriculaire traumatique pouvant faire suite à la cannulation du sinus coronaire.

La sonde atriale droite est placée dans un deuxième temps.

Enfin, une veinographie rétrograde, via la cannulation du sinus coronaire, permet de visualiser l'anatomie du réseau veineux par radioscopie et de choisir la veine cible : classiquement, celle-ci est choisie au niveau de la paroi latérale du ventricule gauche, en évitant un éventuel territoire infarcté. La sonde ventriculaire gauche est alors placée à l'aide d'un guide préformé adapté au trajet de la veine-cible.

Une fois la sonde ventriculaire gauche positionnée de façon stable, les sondes sont reliées au boîtier, afin d'analyser les paramètres suivants : l'impédance, la détection et la stimulation des trois sondes ; une éventuelle stimulation phrénique est recherchée. Ces tests terminés, l'opérateur dissèque les tissus sous cutanés sous l'incision. Le boîtier est placé entre la graisse sous cutané et le muscle pectoral. Le praticien suture alors les tissus sous cutanés et cutanés plan par plan.

4.2.2 L'abord chirurgical

Cette technique a été utilisée en cas d'échec de la voie classique transveineuse ou au cours d'une opération cardio-thoracique programmée.

4.2.3 L'abord endocardique

La sonde ventriculaire gauche a été placée par voie endocardique dans notre étude pour un seul cas où les deux précédentes techniques n'étaient pas envisageables.

4.3 ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane.

Ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests du Chi² ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes dans les variables considérées.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student pour séries appariées ou non appariées.

Le modèle de régression logistique a été utilisé.

Une analyse univariée a été suivie par une analyse multivariée. Pour entrer dans le premier modèle multivarié, les variables devaient présenter en analyse univariée un degré de significativité $\leq 0,20$. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendante pour aboutir au modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées.

La courbe de survie a été réalisée par modèle de Kaplan Meier.

Pour l'analyse de survie, le test de Log Rank a été utilisé systématiquement lors de la comparaison des décès en fonction de l'amélioration du critère de jugement.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

5. RESULTATS

5.1 DESCRIPTIF DE LA POPULATION

Entre septembre 1999 et décembre 2009, 321 patients ont bénéficié de la primoimplantation d'un stimulateur multisite dans le service de Cardiologie du CHU de Limoges.

5.1.1 Age et sexe

- L'âge moyen lors de la procédure est de 70,8 ans.
- A l'implantation, 40% ont moins de 70 ans et 60% ont plus de 70 ans.

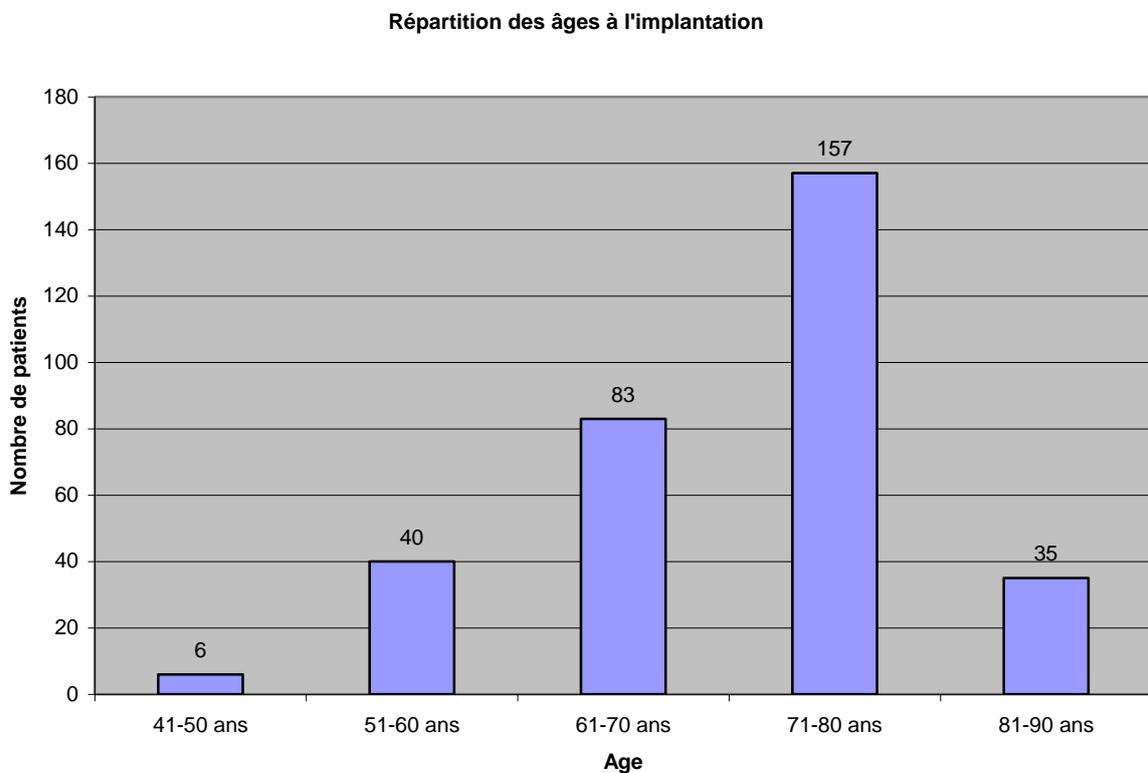


Figure 10: Répartition des âges à l'impantation

- Le « sex ratio » homme/femme est de 3,8.

	Nombre (%)
Hommes	255 (79,4)
Femmes	66 (20,6)

Tableau 8 : Répartition hommes/femmes

5.1.2 Antécédents

5.1.2.1 Cardiopathie sous jacente

Cent quarante huit patients (46.1%) sont atteints d'une cardiopathie ischémique.

- Parmi eux, un territoire infarcté a été localisé pour 55% des patients :
 - au niveau de la paroi latérale pour 9 patients (6%)
 - au niveau de la paroi antérieure pour 33 patients (22,3%)
 - au niveau de la paroi septale pour 31 patients (21%)
 - au niveau de la paroi inférieure pour 34 patients (23%)

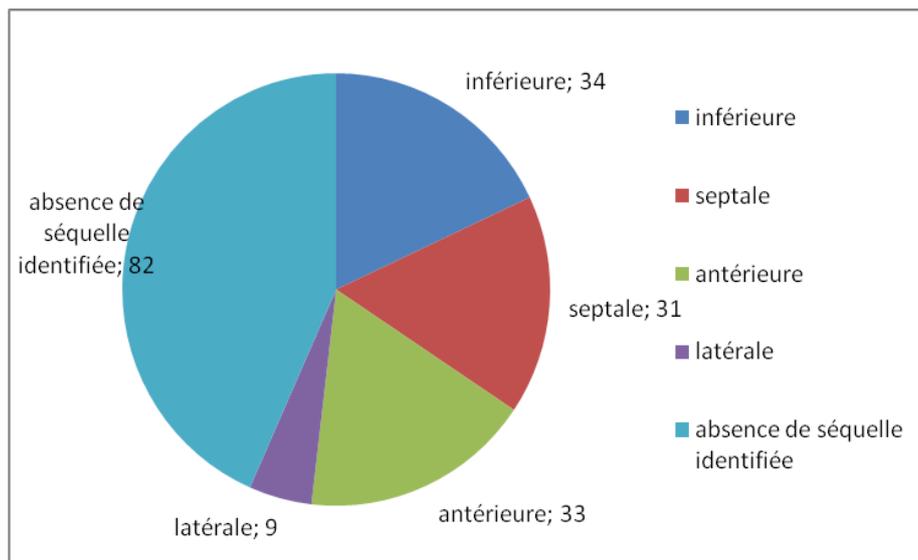


Figure 11 : Répartition des séquelles d'infarctus du myocarde

- L'ancienneté moyenne de la cardiopathie, assimilée au délai entre la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'implantation du stimulateur multisite, est de 23.5 mois.
- A l'implantation, près de 2 patients sur 3 sont en classe NYHA III.

	Nombre de patients	Pourcentage
Classe I NYHA	3	1
Classe II NYHA	31	10
Classe III NYHA	200	64,7
Classe IV NYHA	75	24,3

Tableau 9 : Répartition des classes NYHA à l'implantation

5.1.2.2 Comorbidités

- 36.4% des patients sont hypertendus.
- 57.6% des patients ont une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min.

5.1.3 Traitements

A l'implantation :

- 196 patients (61%) sont traités par bêta-bloquant, avec une dose moyenne de 23.9 % de la posologie maximale
- 208 patients (64,8%) sont traités par IEC, avec une dose moyenne de 39.8 % de la posologie maximale
- 52 patients (16,2%) sont traités par ARA II, avec une dose moyenne de 9.1 % de la posologie maximale
- 99 patients (30,8%) sont traités par anti-aldostérone, avec une dose moyenne de 27.2 % de la posologie maximale
- 278 patients (86,6%) sont traités par diurétiques, avec une dose moyenne de 91.5 mg en équivalent-dose de Furosémide.
- 49 patients (15,3%) sont traités par digoxine.

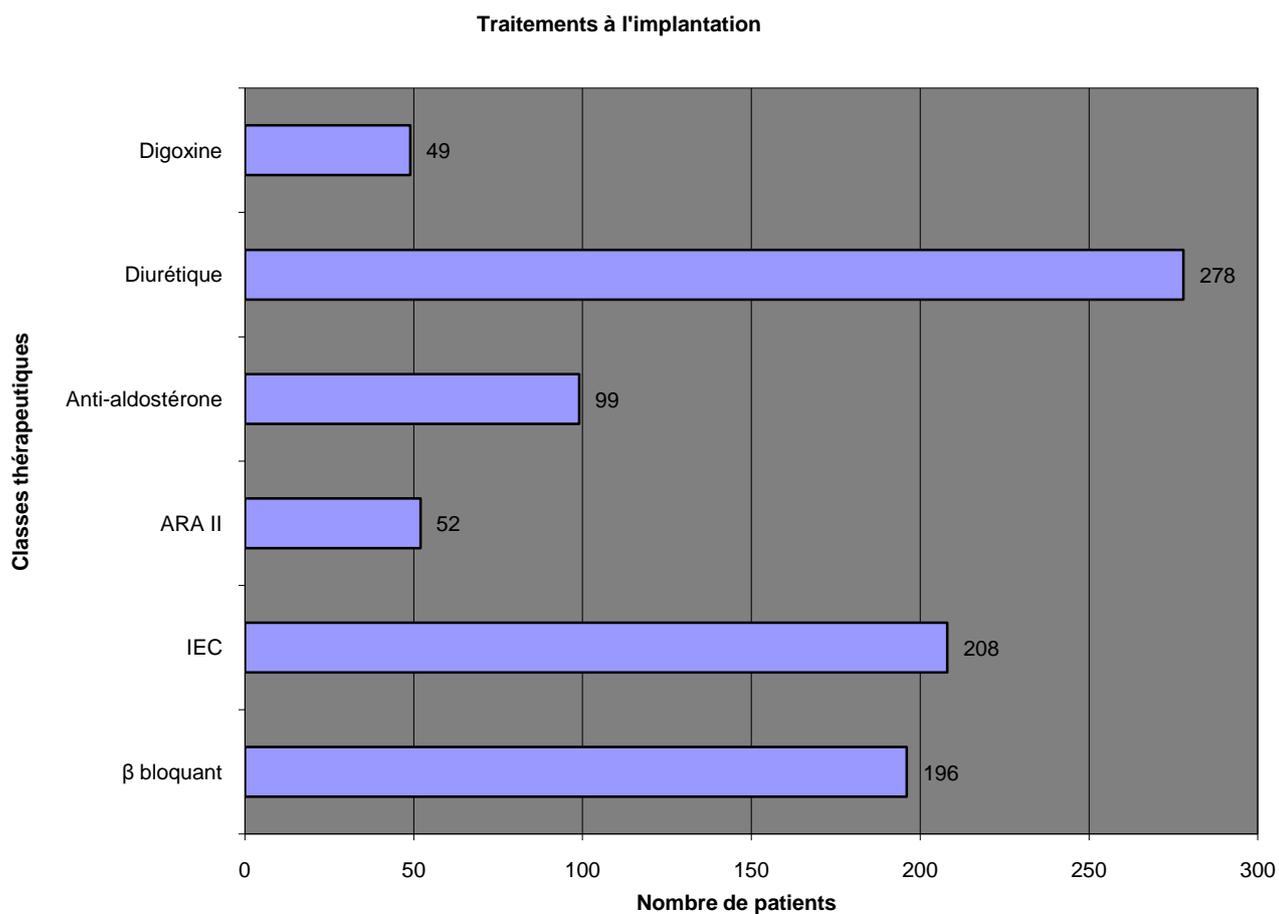


Figure 12 : Répartition des classes thérapeutiques à l'implantation

5.1.4 Paramètres échographiques

- La FEVG moyenne est de 28,4% \pm 8,6. La médiane est de 28%.
- 255 patients (79,4%) ont une FEVG à l'implantation \leq 35%.

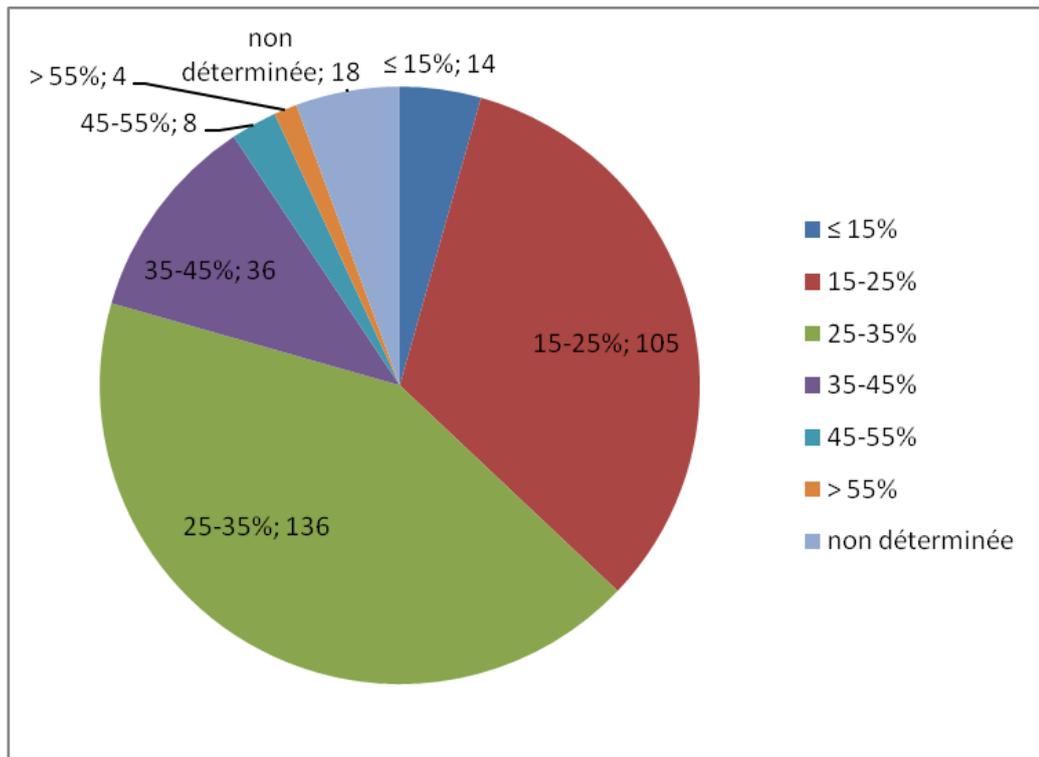


Figure 13 : Répartition des valeurs de FEVG avant l'implantation

- En ce qui concerne la dilatation du ventricule gauche : le diamètre télédiastolique moyen est de 67.5mm ±8,8. la médiane est de 67mm.
- 216 patients (67,3%) ont un DTDVG > 55mm.
- Dans 10.6% des cas, le ventricule droit est dilaté.
- Il existe chez 57.3% des patients une fuite mitrale.
- Au moins un critère de désynchronisation échographique est retrouvé chez 37% des patients ; ce critère n'est pas renseigné pour 59.2% des patients. Ces données sont à pondérer par le fait qu'il n'y a pas eu d'échographie spécifiquement dédiée à la recherche de ces critères.

5.1.5 Electrocardiogramme

- Le rythme atrial :
 - 216 patients (67.3%) ont un rythme sinusal,
 - 91 patients (28,3%) sont en fibrillation atriale permanente ; seuls 15 patients (16%) bénéficient d'une ablation de la jonction atrio-ventriculaire au cours du suivi
 - 13 patients (4%) ont un rythme électro-entraîné à l'étage atrial,
 - le rythme sous jacent n'est pas déterminé pour un seul patient.

- Le QRS :
 - il existe un bloc de branche gauche chez 64.5% des patients et un bloc de branche droit chez 7.8% des patients
 - le rythme est électroentraîné à l'étage ventriculaire chez 21.5% des patients
 - 5.9% des patients ne présentent pas de bloc de branche
 - ce critère n'est pas renseigné pour un patient.

- Durée des QRS :
 - la durée moyenne des QRS est de $167,6\text{ms} \pm 32,9$
 - 6.5% des patients ont des QRS dont la durée est inférieure ou égale à 120 ms
 - 24.8% des patients ont des QRS compris entre 121 et 150 ms
 - 67.2% des patients ont des QRS de plus de 150 ms
 - ce critère n'est pas renseigné pour 1.5% des patients.

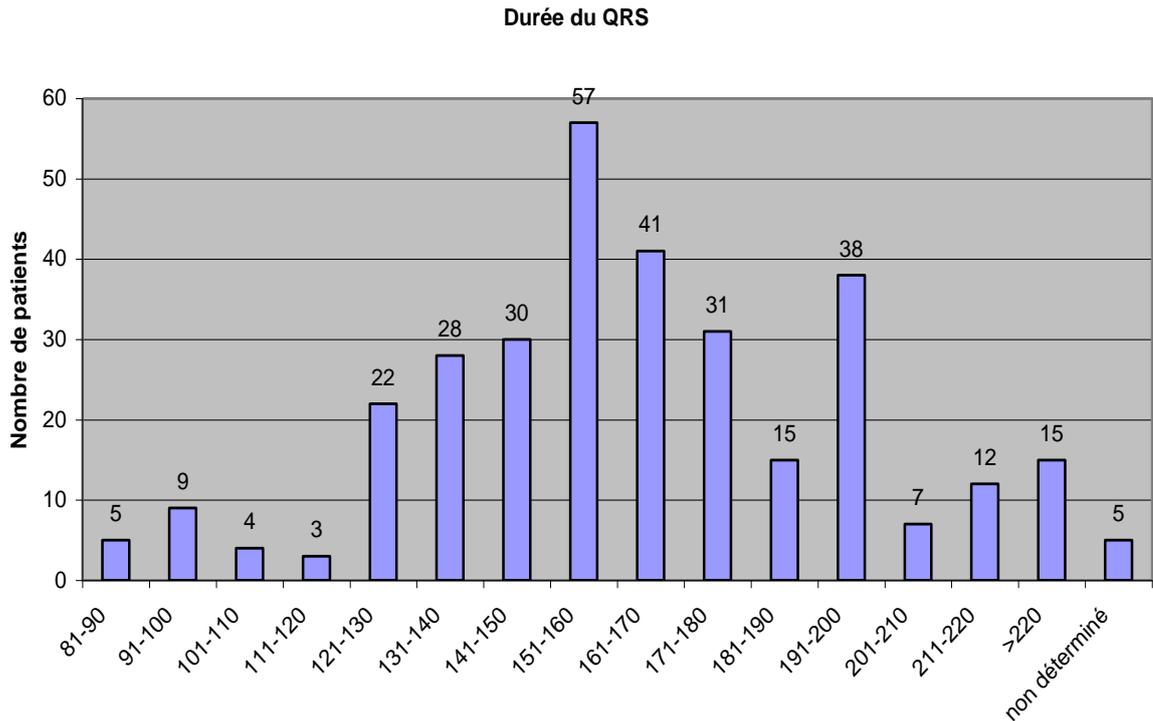


Figure 14 : Répartition des durées des QRS en ms avant l'implantation

5.2 PROCEDURE

- Dans 85.7% des cas, le pacemaker est implanté du côté gauche.
- Il s'agit dans 28.7% des cas d'un upgrading.
- Une fonction défibrillateur y est associée dans 46.7% des cas.
- L'exposition moyenne aux rayons X lors de la procédure est de 30 minutes.
- En étudiant la veinographie pré et per procédure, nous avons déterminé les veines se jetant dans le sinus coronaires susceptibles d'être utilisées pour la stimulation ventriculaire gauche :
 - pour 252 patients (78,5%), sont disponibles une ou plusieurs veines latérales, seules ou associées à d'autres veines
 - pour 69 patients (21,5%), une veine antéro-latérale est disponible
 - pour 116 patients (36,1%), une veine postéro-latérale est disponible.

- Malheureusement, pour 30 patients (9.3%), nous n'avons pu déterminer les veines disponibles à l'implantation.
- La mise en place de la sonde de stimulation ventriculaire gauche par la technique classique de cathétérisation du sinus coronaire a été possible chez 93.4% des patients.
- Les veines utilisées sont dans 62.7% des cas une veine latérale, dans 12.7% des cas une veine antéro-latérale, dans 10.7% des cas une veine postéro-latérale, dans 8.4% des cas une veine interventriculaire antérieure (IVA) ; dans 5.4% des cas, la veine utilisée ne peut être déterminée.

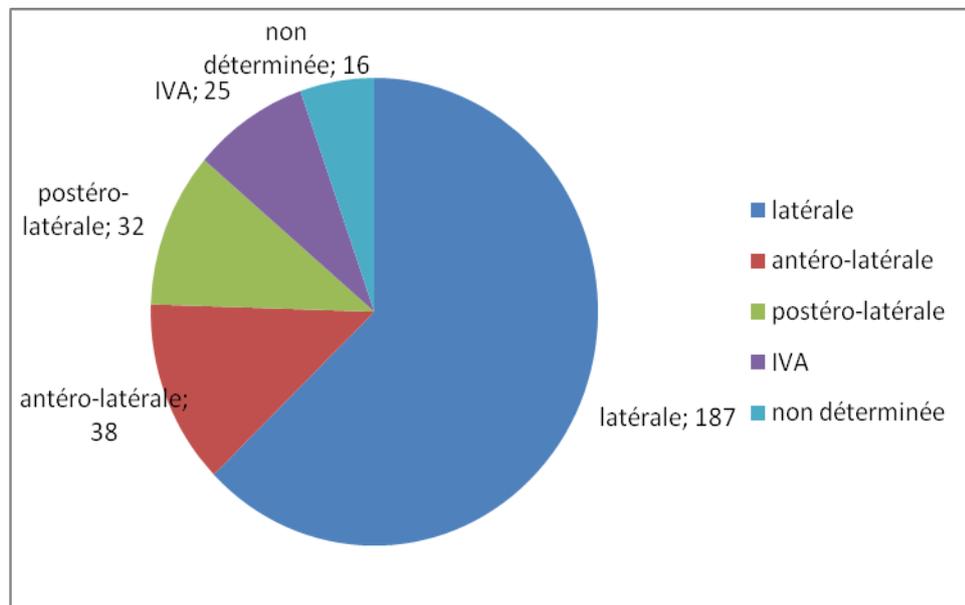


Figure 15 : Répartition des veines utilisées pour l'implantation

- Afin de préciser la partie stimulée du ventricule gauche, nous avons divisé celui-ci en tiers antéro-latéral, latéral et postéro-latéral sur l'incidence radiographique Oblique Antérieure Gauche (OAG), et en tiers basal, moyen et apical sur l'incidence radiographique Oblique Antérieure Droite (OAD) :
 - en OAG, le ventricule gauche est stimulé dans 57.5% des cas au niveau du tiers latéral, dans 12.6% des cas au niveau du tiers antéro-latéral, dans 9.4% des cas au niveau du tiers postéro-latéral, dans 8.8% des cas au niveau de la paroi antérieure ; la sonde ventriculaire gauche est mise en place par voie épicaudique dans 6% des cas, soit 19 patients. Chez un patient, la sonde a été vissée dans l'endocarde du ventricule gauche (voie transseptale). La position de la sonde n'est pas déterminée pour 5.3% des cas.
 - en OAD, la sonde est située dans 29.2% des cas au niveau du tiers basal, dans 47.8% des cas au niveau du tiers moyen, dans 10.7% des cas au niveau du tiers apical. La position n'est pas déterminée dans 6% des cas.

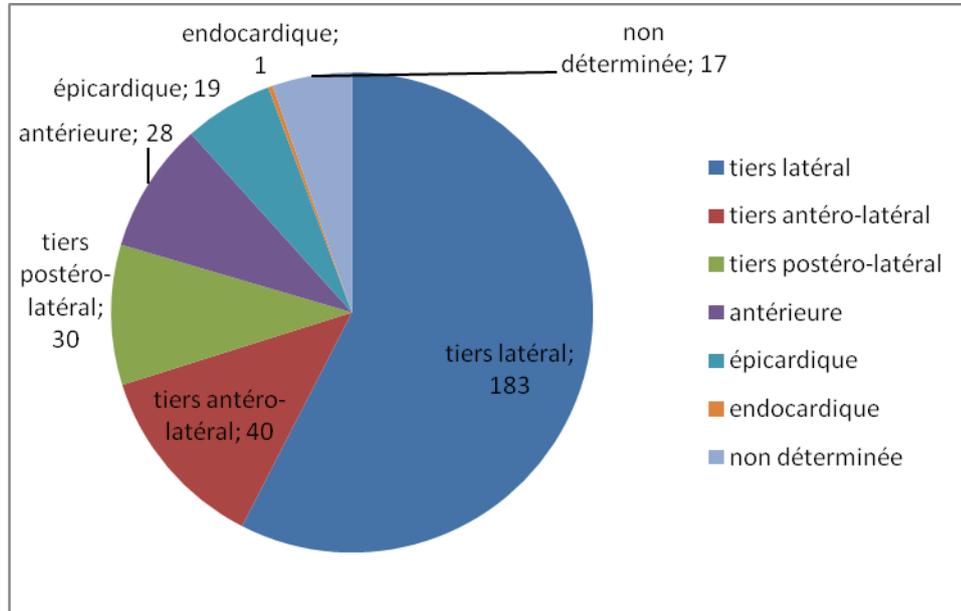


Figure 16 : Répartition des segments stimulés en OAG

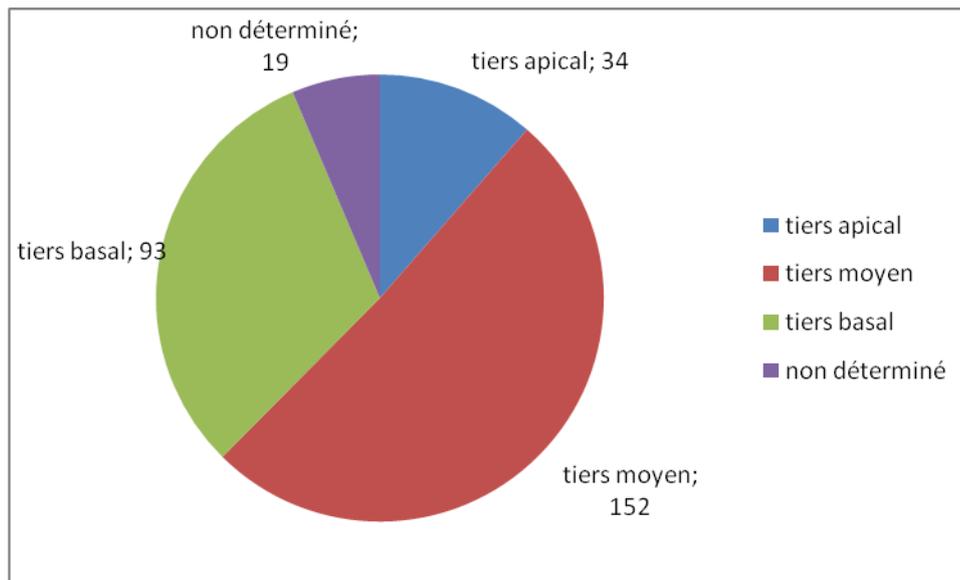


Figure 17 : Répartition des segments stimulés en OAD

- Concernant la sonde ventriculaire droite, celle-ci est située dans 66.6% des cas en apical, dans 3.1% des cas en inférieur, dans 19.7% des cas en septal, dans 5.6% des cas au niveau de la paroi libre du ventricule droit ; la sonde est mise en place par voie épicardique pour un seul patient ; sa position n'est pas déterminée dans 4.7% des cas.
- Il n'y a pas de complication précoce pour 82,9% des patients. Sont à déplorer les complications suivantes :
 - un pneumothorax pour 1 patient
 - une dissection du sinus coronaire pour 10 patients
 - une stimulation phrénique pour 5 patients
 - un hématome de loge pour 17 patients
 - une infection précoce pour 3 patients
 - un déplacement précoce des sondes pour 23 patients
 - une sonde transfixiante pour 1 patient
 - un épanchement péricardique pour 3 patients

- une réintervention précoce est nécessaire pour 19 patients.

- Pour 3 patients, la tentative d'implantation de pacemaker multisite se solde par un échec.

5.3 SUIVI A 6 MOIS

Vingt-quatre décès surviennent avant l'évaluation à 6 mois post-implantation.

Pour 1 patient, la stimulation multisite est abandonnée en raison d'une stimulation phrénique persistante et invalidante.

5.3.1 Les critères principaux de jugement

5.3.1.1 L'amélioration de la classe NYHA

On note une amélioration significative au plan statistique de la classe NYHA chez 69,6% des patients évalués à 6 mois de l'implantation ($p < 0,0001$) :

- pour 55,6%, il s'agit d'une amélioration d'une classe,
- pour 13,2% d'une amélioration de 2 classes,
- pour 0,8% d'une amélioration de 3 classes.
- 28,8% des patients ne sont pas améliorés.

Pour 1,6% des patients, on note une aggravation de la dyspnée.

5.3.1.2 L'amélioration de la FEVG

La FEVG s'améliore de façon significative entre l'implantation et l'évaluation à 6 mois pour 68,8% des patients ($p < 0,0001$). En effet, la moyenne de la FEVG est :

- à l'admission de $28,4\% \pm 8,5$
- à 6 mois de $37\% \pm 11,3$

Enfin, nous avons calculé un indice d'évolution selon la formule suivante :

$(FE \text{ après} - FE \text{ avant}) / FE \text{ avant} * 100$ qui représente la variation en pourcentage de la FEVG.

La FEVG s'améliore de 35,1% entre l'implantation et à 6 mois.

5.3.1.3 La diminution du DTDVG

Le DTDVG diminue de manière significative à 6 mois ($p < 0,0001$): 64,2% des patients présentent une diminution du DTDVG entre l'implantation et à 6 mois avec un DTDVG moyen à $67,6 \pm 8,8$ mm à l'admission et à $65,1 \pm 10,5$ mm à 6 mois.

L'indice d'évolution moyenne est entre l'implantation et à 6 mois de -5%.

5.3.1.4 Le critère combiné

L'amélioration de ce critère concerne 71,7% des patients entre l'implantation et la date des 6 mois ($p < 0,0001$).

5.3.1.5 Recherche d'un facteur de corrélation entre les critères principaux de jugement

a) Entre l'amélioration de la classe NYHA et l'augmentation de la FEVG

A 6 mois, il existe un facteur de corrélation entre ces deux critères principaux ($p=0,0098$). En effet, lors de l'évaluation à 6 mois, parmi les patients qui ont amélioré leur classe NYHA, 75,7% ont une amélioration de la FEVG ; parmi les patients qui ont une amélioration de la FEVG, 80,4% présentent une amélioration de la classe NYHA.

	Absence d'augmentation FEVG à 6 mois	Augmentation FEVG à 6 mois	p
Absence d'amélioration NYHA à 6 mois	47,22	52,78	0,0098
Amélioration NYHA à 6 mois	24,27	75,73	0,0098

Tableau 10 : Lien statistique entre l'amélioration de la classe NYHA et l'augmentation de la FEVG

b) Entre l'amélioration de la classe NYHA et la diminution du DTDVG

Il n'y a pas de lien statistique mis en évidence entre ces deux valeurs

c) Entre l'augmentation de la FEVG et la diminution du DTDVG

Il existe un facteur de corrélation entre ces deux critères principaux à 6 mois ($p=0,0151$) : parmi les patients présentant une augmentation de la FEVG, 70,7% ont une amélioration du DTDVG ; parmi les patients présentant une amélioration du DTDVG, 81,5% ont une augmentation de la FEVG.

	Absence de diminution DTDVG à 6 mois	Diminution DTVG à 6 mois	p
Absence d'augmentation FEVG à 6 mois	55,56	44,44	0,0151
Augmentation FEVG à 6 mois	29,33	70,67	0,0151

Tableau 11 : Lien statistique entre l'augmentation de la FEVG et la diminution du DTDVG

5.3.2 Les critères secondaires

Recherche des facteurs prédictifs de réponse :

- Amélioration de la NYHA

En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'amélioration de la classe NYHA à 6 mois sont :

- la classe NYHA III ou IV,
- une FEVG basse,
- un affinement des QRS.

A contrario, une classe NYHA II est un facteur de non amélioration.

	Absence d'amélioration NYHA à 6 mois	Amélioration NYHA à 6 mois	p
Classe NYHA à l'implantation			
NYHA I	100	0	<0,0001
NYHA II	78,6	21,4	<0,0001
NYHA III	32,8	67,2	<0,0001
NYHA IV	24,6	75,4	<0,0001
FEVG à l'implantation (%)	30,8	27,6	0,0035
Δ (QRS post-QRS pré)/QRS pré (%)	3,3	-8,8	0,0008

Tableau 12 : Facteurs prédictifs d'amélioration de la classe NYHA en analyse univariée à 6 mois

La régression logistique en analyse multivariée montre que le seul facteur prédictif indépendant d'amélioration de la classe NYHA est une FEVG basse à l'implantation (p=0,0075)

- Amélioration de la FEVG

En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'amélioration de la FEVG sont les suivants :

- une FEVG basse
- l'affinement des QRS.

La stimulation latérale, antéro-latérale ou postéro-latérale du ventricule gauche montre une tendance à l'amélioration de la FEVG ; en revanche, la stimulation de la paroi antérieure montre une tendance inverse, à savoir l'absence d'amélioration de la FEVG.

	Absence d'amélioration de la FEVG à 6 mois	Amélioration de la FEVG à 6 mois	p
FEVG à l'implantation	32,1	27,4	0,001
Position de la sonde VG en OAG			
Latérale	27,3	72,7	0,0506
Antéro-latérale	23,1	76,9	0,0506
Postéro-latérale	18,2	81,8	0,0506
Antérieure	66,7	33,3	0,0506
Epicardique	42,9	57,1	0,0506
Δ (QRS post-QRS pré)/QRS pré (%)	2	-9,6	0.0160

Tableau 13 : Facteurs prédictifs d'amélioration de la FEVG en analyse univariée à 6 mois

La régression logistique en analyse multivariée retrouve comme seul facteur prédictif d'amélioration de la FEVG à 6 mois une FEVG basse à l'implantation.

- Amélioration du DTDVG

En analyse univariée, le sexe féminin montre une tendance à prédire une diminution du DTDVG

	Absence de diminution du DTDVG à 6 mois	Diminution du DTDVG à 6 mois	p
Hommes (%)	40,5	59,5	0,0522
Femmes (%)	18,2	81,8	0,0522

Tableau 14 : Facteur prédictif d'amélioration du DTDVG en analyse univariée à 6 mois

L'analyse multivariée ne retrouve aucun facteur prédictif indépendant de diminution du DTDVG à 6 mois de resynchronisation.

- Amélioration du critère combiné

En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'amélioration du critère combiné sont :

- la classe NYHA III ou IV,
- une FEVG basse,
- les positions apicale ou septale de la sonde ventriculaire droite
- un affinement des QRS

L'impact du positionnement épicaudique de la sonde VD n'est pas interprétable car elle ne concerne qu'un patient.

	Absence d'amélioration du critère combiné à 6 mois	Amélioration du critère combiné à 6 mois	p
FEVG à l'implantation	30,8	27,9	0,0130
Classe NYHA			
NYHA I	100	0	0,0003
NYHA II	50,0	50,0	0,0003
NYHA III	26,5	73,5	0,0003
NYHA IV	15,8	84,2	0,0003
Position de la sonde VD			0,0445
Apicale	24,7	75,3	0,0445
Inférieure	50,0	50,0	0,0445
Septale	29,1	70,9	0,0445
Latérale	50,0	50,0	0,0445
Epicardique	100	0	0,0445
Δ (QRS post-QRS pré)/QRS pré (%)	3,3	-8,8	0,0004

Tableau 15 : Facteurs prédictifs d'amélioration du critère combiné en analyse univariée à 6 mois

L'analyse multivariée ne retrouve aucun facteur prédictif indépendant d'amélioration du critère combiné.

5.4 SUIVI AU LONG COURS

La moyenne de suivi à la fin de notre étude est de 32 ± 24 mois; la médiane est de 27 mois.

Sept patients (2,2%) sont perdus de vue.

Les complications tardives concernent 31 patients (9,9%) : un déplacement d'une sonde pour 14 patients, une stimulation phrénique pour 3 patients, un problème de cicatrisation pour 9 patients, 3 thromboses sur sonde, une infection et 22 réinterventions.

Cent deux patients sont décédés au cours du suivi (32,9%), dont 56 (55%) de pathologie cardio-vasculaire, 29 (28%) de pathologie non cardio-vasculaires et 17 (17%) dont la cause n'a pu être précisée.

Cent patients (38,3%) ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque après l'implantation : le délai moyen entre l'implantation et cette hospitalisation est de 17 mois \pm 18 (médiane de 11 mois) ; la durée moyenne d'hospitalisation est de 7,5 jours \pm 5,4 (médiane de 6 jours).

Deux patients bénéficient de la mise en place d'un dispositif d'assistance circulatoire mécanique à 20 et à 42 mois de l'implantation du multisite.

Sept patients bénéficient d'une transplantation cardiaque, en moyenne après 21 mois de resynchronisation.

5.4.1 Les critères principaux de jugement

5.4.1.1 L'amélioration de la classe NYHA

A la date des dernières nouvelles, l'amélioration de la classe NYHA concerne 54,8% des patients ($p < 0,0001$):

- 37,7% des patients sont améliorés d'une classe,
- 14,6% de 2 classes,
- 2,5% de 3 classes.

Un quart des patients restent en même classe NYHA. 19,9% des patients voient leur classe NYHA aggravée.

L'indice d'évolution montre une amélioration de la classe NYHA de 56,4% entre l'implantation et la DDN.

5.4.1.2 Augmentation de la FEVG

La FEVG augmente pour 70,9% des patients entre l'implantation et l'évaluation à la DDN ($p < 0,0001$). En effet, la moyenne de la FEVG est :

- à l'admission de $28,4\% \pm 8,5$
- à 6 mois de $37\% \pm 11,3$
- à la DDN de $42,3\% \pm 14$

5.4.1.3 Diminution du DTDVG

73,4% des patients voient leur DTDVG diminué au suivi. Le DTDVG moyen passe de $67,6 \pm 8,8$ mm à l'implantation à $62 \pm 8,7$ mm à la DDN ($p < 0,0001$). L'indice d'évolution moyenne est :

- entre 6 mois et la DDN de -3,2%,
- entre l'implantation et la DDN de -10,6%.

5.4.1.4 L'amélioration du critère combiné

75,8% des patients présentent une amélioration du critère combiné, à savoir une amélioration de la classe NYHA, ou de la FEVG, ou un remodelage inverse ($p < 0,0001$).

	à 6 mois	à la DDN
Amélioration de la NYHA	69,6%	54 ,8%
Amélioration de la FEVG	68,8%	70,9%
Amélioration du DTDVG	64,1%	73,4
Amélioration du critère combiné	71,7%	75,8%

Tableau 16 : Résumé de l'évolution des critères principaux

5.4.1.5 Recherche d'un facteur de corrélation entre les critères principaux de jugement

Seul est mis en évidence à la DDN un facteur de corrélation entre l'augmentation de la FEVG et la diminution du DTDVG ($p < 0,0001$): parmi les patients présentant une augmentation de la FEVG, 87% ont une amélioration du DTDVG.

	Absence de diminution DTVG à la DDN	Diminution DTVG à la DDN	p
Absence d'augmentation FEVG à la DDN	56,52	43,48	<0,0001
Augmentation FEVG à la DDN	12,96	87,04	<0,0001

Tableau 17 : Lien statistique entre l'amélioration de la FEVG et du DTDVG

5.4.2 Les critères secondaires

5.4.2.1 Recherche des facteurs prédictifs de réponse

- Amélioration de la classe NYHA

En analyse univariée, l'absence de bloc de branche gauche à l'implantation montre une tendance à l'absence d'amélioration de la classe NYHA.

	Absence d'amélioration NYHA à la DDN	Amélioration NYHA à la DDN	p
Absence de BBG	57,8	46,5	0,0577
Présence de BBG	42,2	53,5	0,0577

Tableau 18 : Facteur prédictif d'amélioration de la classe NYHA à la DDN en analyse univariée

L'analyse multivariée ne retrouve pas de facteur prédictif d'amélioration de la classe NYHA lors du suivi au long cours.

- Amélioration de la FEVG

En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'amélioration de la FEVG sont :

- une cardiopathie non ischémique,
- une FEVG basse.

	Absence d'amélioration de la FEVG à la DDN	Amélioration de la FEVG à la DDN	p
Type de cardiopathie			
Ischémique	45,2	54,8	0,039
Non ischémique	20,0	80,0	0,039
FEVG à l'implantation	33	28,4	0,052

Tableau 19 : Facteur prédictif d'amélioration de la FEVG à la DDN en analyse univariée

L'analyse multivariée ne met en évidence aucun facteur prédictif de diminution de la FEVG lors du suivi au long cours.

- Amélioration du DTDVG

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de diminution du DTDVG sont :

- le sexe féminin,
- la présence d'une cardiopathie non ischémique
- la présence d'un critère de désynchronisation échographique.

	Absence de diminution du DTDVG à la DDN	Diminution du DTDVG à la DDN	p
Hommes (%)	31,3	68,7	0,0236
Femmes (%)	0	100	0,0236
Type de cardiopathie :			
Ischémique	41,4	58,6	0,0234
Non ischémique	18,0	82,0	0,0234
Désynchronisation échographique :			
Absence	66,7	33,3	0,0480
Présence	17,7	82,3	0,0480

Tableau 20 : Facteur prédictif de diminution du DTDVG à la DDN en analyse univariée

L'analyse multivariée ne retrouve pas de facteur prédictif de diminution du DTDVG lors du suivi au long cours.

- Amélioration du critère combiné

En analyse univariée, la position apicale ou septale de la sonde ventriculaire droite est un facteur prédictif d'amélioration du critère combiné.

Un QRS large est associé à une tendance à l'amélioration du critère combiné.

Le bloc de branche droit est un facteur prédictif d'absence d'amélioration du critère combiné.

	Absence d'amélioration du critère combiné à la DDN	Amélioration du critère combiné à la DDN	p
Absence de BBD	22,8	77,2	0,0385
Présence de BBD	41,7	58,3	0,0385
Position de la sonde VD			
Apicale	21,1	78,9	0,0410
Inférieure	50,0	50	0,0410
Septale	24,1	75,9	0,0410
Latérale	38,9	61,1	0,0410
Epicardique	100	0	0,0410
Durée du QRS (ms)	161	169,4	0,0579

Tableau 21 : Facteurs prédictifs d'amélioration du critère combiné à la DDN en analyse univariée

L'analyse multivariée ne met pas en évidence de facteur prédictif d'amélioration du critère combiné lors du suivi au long cours.

5.4.2.2 Etude de la survie et des facteurs prédictifs de mortalité

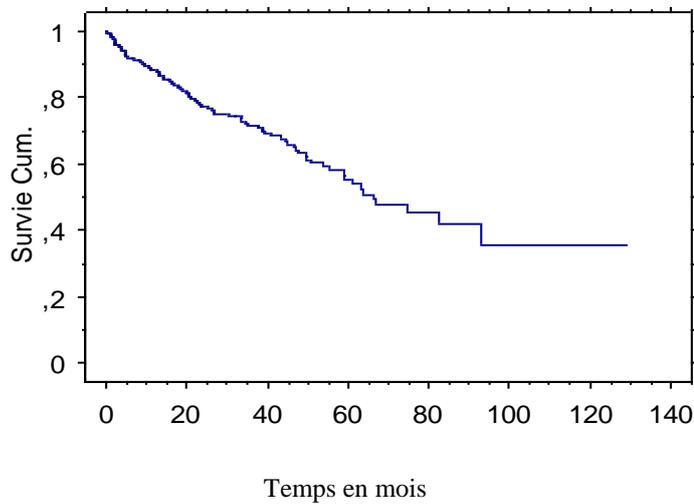


Figure 18 : Courbe de Kaplan-Meier : survie cumulée globale en fonction des délais de suivi

Le taux de mortalité globale est :

- de 11,3% à un an
- de 22% à 2 ans
- de 45% à 5 ans
- de 33% après un suivi moyen de 32 mois.

5.4.2.2.1 En analyse univariée

Les facteurs protecteurs de décès sont les suivants :

- l'amélioration de l'un des quatre critères principaux de jugement (diminution de la classe NYHA, augmentation de la FEVG, diminution du DTDVG, amélioration du critère combiné),
- une classe NYHA < IV,
- l'absence de bloc de branche droit,

- une meilleure FEVG,
- un ventricule gauche moins dilaté,
- l'absence d'insuffisance mitrale (IM),
- la présence d'un DAI.

La survie en fonction de l'année d'implantation ne peut être interprétée en raison de la variation trop importante du nombre de patients implantés annuellement au cours de cette décennie.

	Survie	Décès	p
Absence d'amélioration NYHA	66,0	44,0	0,0034
Amélioration NYHA	81,6	18,4	0,0034
Absence d'augmentation FEVG	69,0	31	0,0096
Augmentation FEVG	87,5	12,5	0,0096
Absence de diminution DTDVG	70,3	29,7	0,0271
Diminution DTDVG	87,9	12,1	0,0271
Absence d'amélioration critère combiné	62,0	38,0	0,0009
Amélioration critère combiné	81,0	19,0	0,0009

Tableau 22 : Décès en fonction de l'amélioration des critères principaux

Nous avons comparé les courbes de survie en fonction de l'amélioration des 4 critères principaux :

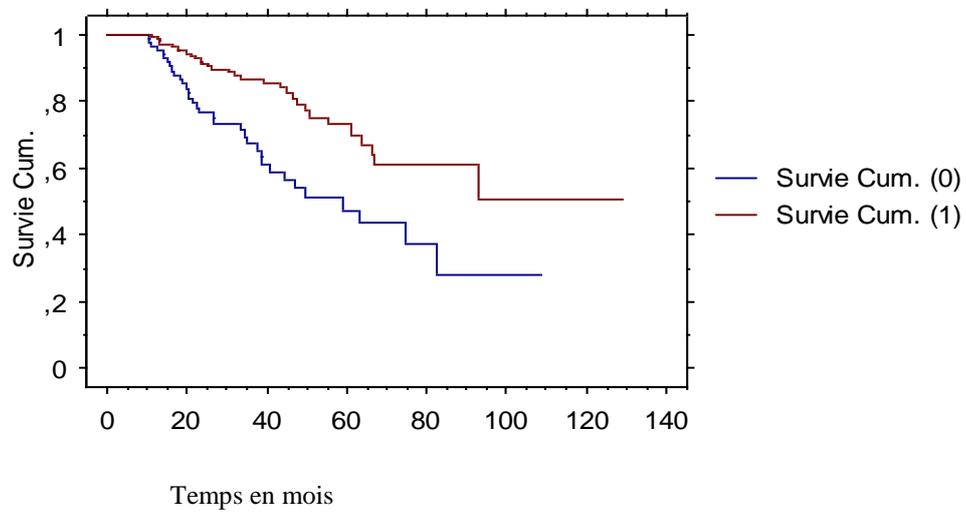


Figure 19 : Survie cumulée selon le délai de suivi : avec (1) et sans (0) amélioration de la classe NYHA ($p=0,0003$)

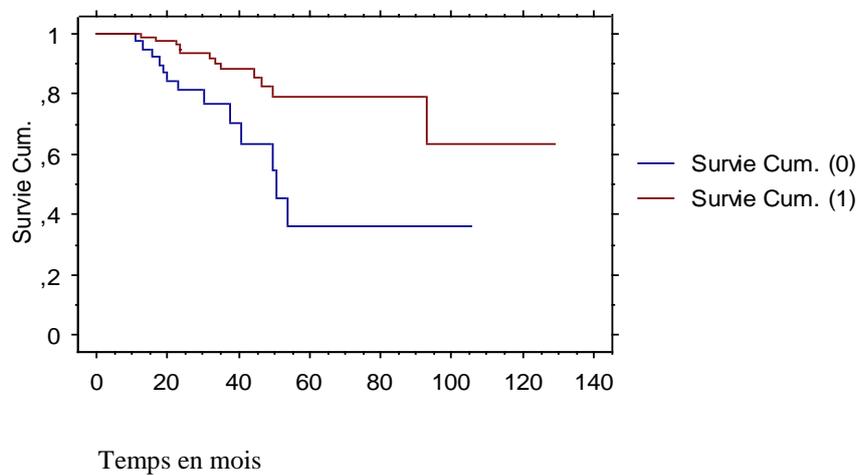


Figure 20 : Survie cumulée selon le délai de suivi : avec (1) et sans (0) augmentation de la FEVG ($p=0,0017$)

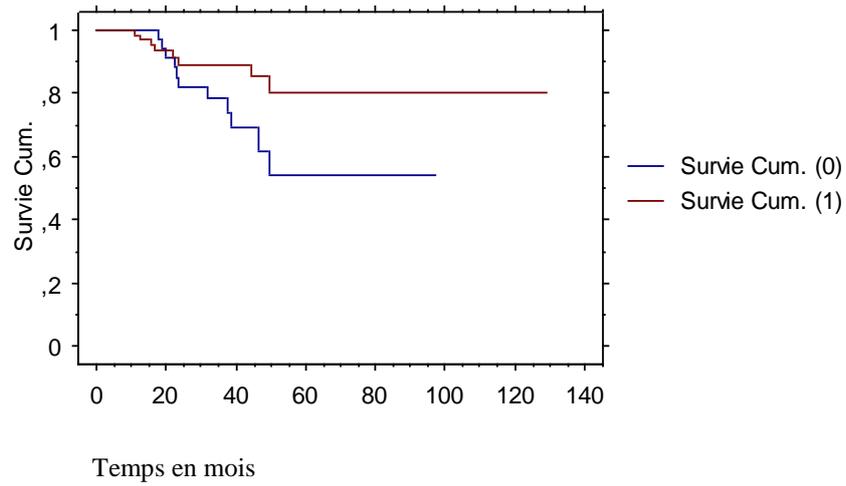


Figure 21 : Survie cumulée selon le délai de suivi : avec (1) et sans (0) diminution du DTDVG ($p=0,0580$)

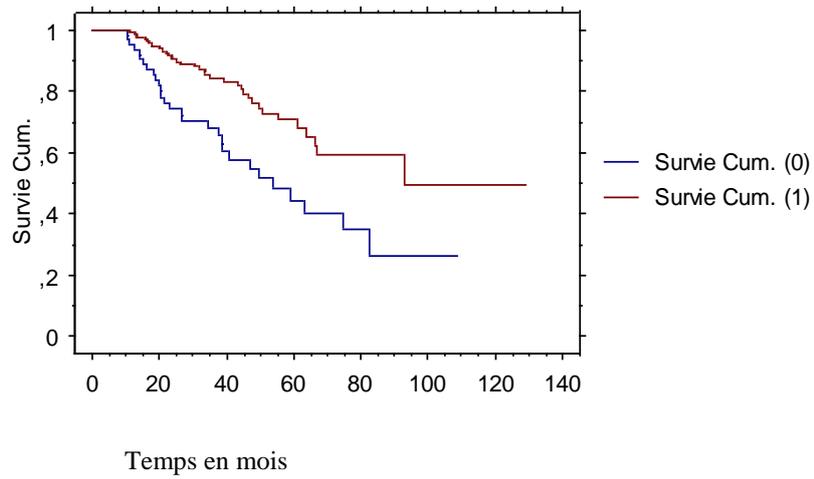


Figure 22 : Survie cumulée selon le délai de suivi : avec (1) et sans (0) amélioration du critère combiné ($p=0,0004$)

	Survie	Décès	p
Classe NYHA			
NYHA I	66,7	33,3	0,0020
NYHA II	71,0	29,0	0,0020
NYHA III	74,6	25,4	0,0020
NYHA IV	50,0	50,0	0,0020
Absence de BBD	68,7	31,3	0,0352
Présence de BBD	48,0	52,0	0,0352
FEVG (%)	29,5	26,6	0,0075
DTDVG (mm)	66,3	70	0,0026
Absence d'IM	85	15	0,0065
Présence d'IM	62,6	37,4	0,0065
Absence de DAI	56,1	43,9	<0,0001
Présence de DAI	79,3	20,7	<0,0001

Tableau 23 : Critères secondaires prédictifs de décès

5.4.2.2.2 En analyse multivariée

En utilisant la méthode de la régression logistique, nous mettons en évidence 6 facteurs prédictifs de décès.

- Le risque de décès augmente d'un facteur
 - 2,3 si la classe NYHA ne s'améliore pas

- 3,1 si la FEVG n'augmente pas
- 3 si le DTDVG ne diminue pas
- 2,6 si le patient n'améliore aucun paramètre du critère combiné
- 3,9 si le DTDVG est supérieur ou égal à 67 mm
- 3,3 si la durée du QRS est inférieure à 160 ms

Facteurs prédictifs de décès	OR (IC)	p
Absence d'amélioration NYHA	2,3 (1,3-4)	0,0038
Absence d'augmentation FEVG	3,1 (1,3-7,7)	0,0119
Absence de diminution DTDVG	3 (1-8,3)	0,0315
Absence d'amélioration critère combiné	2,6 (1,5-4,5)	0,0011
DTVG >=67	3,87 (1,65-9,06)	0,0019
QRS < 160 ms	3,3 (1,5-7,1)	0,0029

Tableau 24 : Facteurs prédictifs de décès en analyse multivariée

5.4.2.3 Recherche des facteurs retardant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque depuis l'implantation

Le délai moyen entre l'implantation du multisite et la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque est de 17 mois \pm 18,2 ; la médiane est de 11 mois.

En analyse univariée et multivariée, nous n'avons identifié aucun facteur retardant cette première hospitalisation.

5.4.2.4 Recherche de facteurs influençant la durée de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque depuis l'implantation

La durée moyenne de cette première hospitalisation est de 7,5 jours \pm 5,4; la médiane est de 6 jours.

En analyse univariée et multivariée, nous n'avons identifié aucun facteur influant sur la durée de cette première hospitalisation.

5.4.2.5 L'évolution des posologies des traitements

Seules apparaissent comme significatives les modifications des doses des bêta-bloquants et des diurétiques.

a) Les bêta-bloquants :

	Moyenne	Médiane	
Posologie à l'implantation (% de dose maximale)	23,9	12,5	p=0,0008
Posologie à 6 mois (% de dose maximale)	29,4	25	
Posologie DDN (% de dose maximale)	41,2	37,5	p=0,0049

p<0,0001

Tableau 25 : Variations des posologies des bêta-bloquants

L'augmentation moyenne en pourcentage de la posologie des bêta-bloquants à 6 mois est de 22,9%, à la DDN de 72,4%.

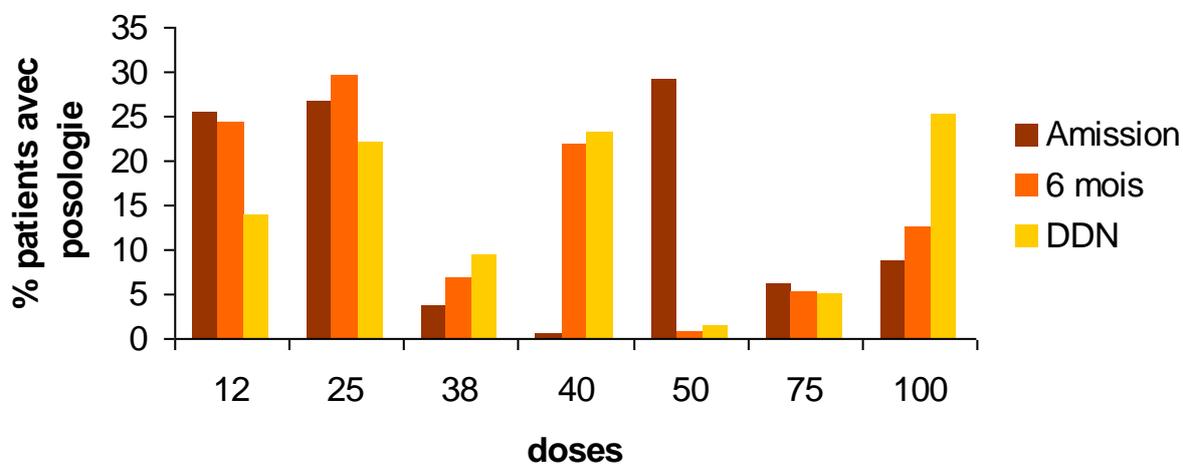


Figure 23 : Répartition des posologies des bêta-bloquants en pourcentage de dose maximale aux différents temps

b) Les diurétiques :

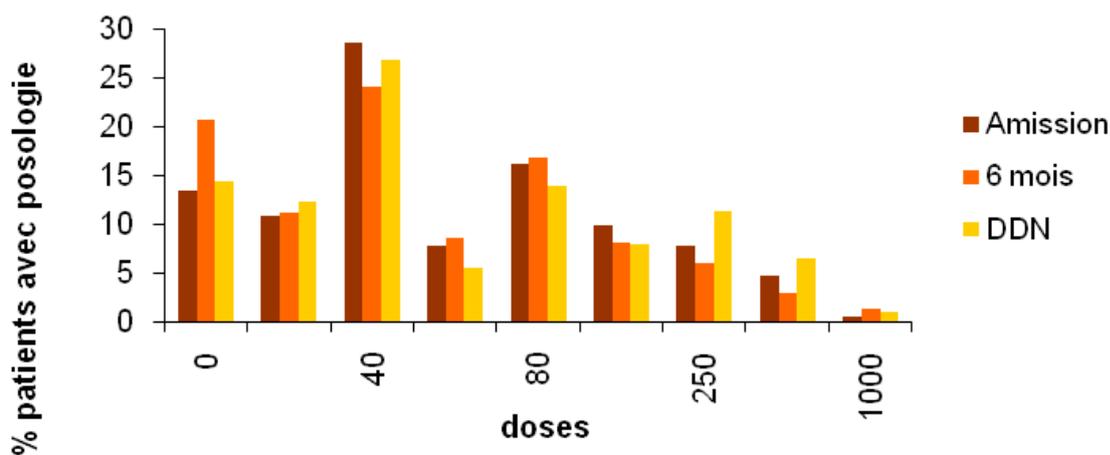


Figure 24 : Répartition des posologies des diurétiques en équivalent-dose de furosémide aux différents temps

	Moyenne	Médiane	
Posologie à l'implantation (équivalent-dose de furosémide)	91,5	40	NS
Posologie à 6 mois (équivalent-dose de furosémide)	81,1	40	
Posologie DDN (équivalent-dose de furosémide)	106	40	p=0,0002

P=0,0009

Tableau 26 : Variation des posologies des diurétiques

Entre l'implantation et 6 mois, la posologie des diurétiques diminue de 11,4%.

Entre 6 mois et la DDN, la posologie augmente de 30,7%.

Entre l'implantation et la DDN, la posologie augmente de 15,8%.

c) Les IEC

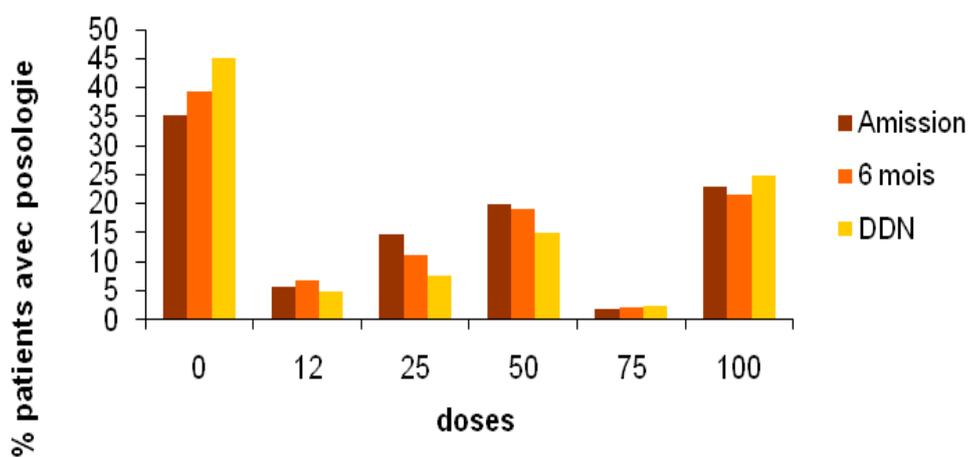


Figure 25 : Répartition des posologies des IEC en pourcentage de dose maximale aux différents temps

d) Les ARA II

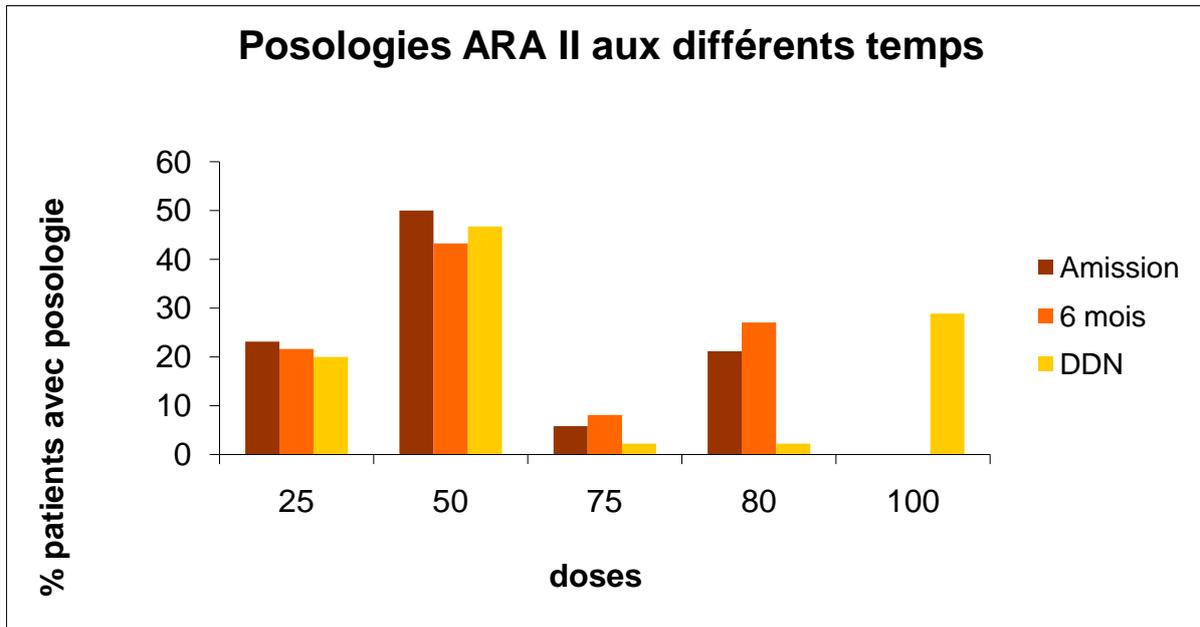


Figure 26 : Répartition des posologies des ARA II en pourcentage de dose maximale aux différents temps

e) Les anti-aldostérones

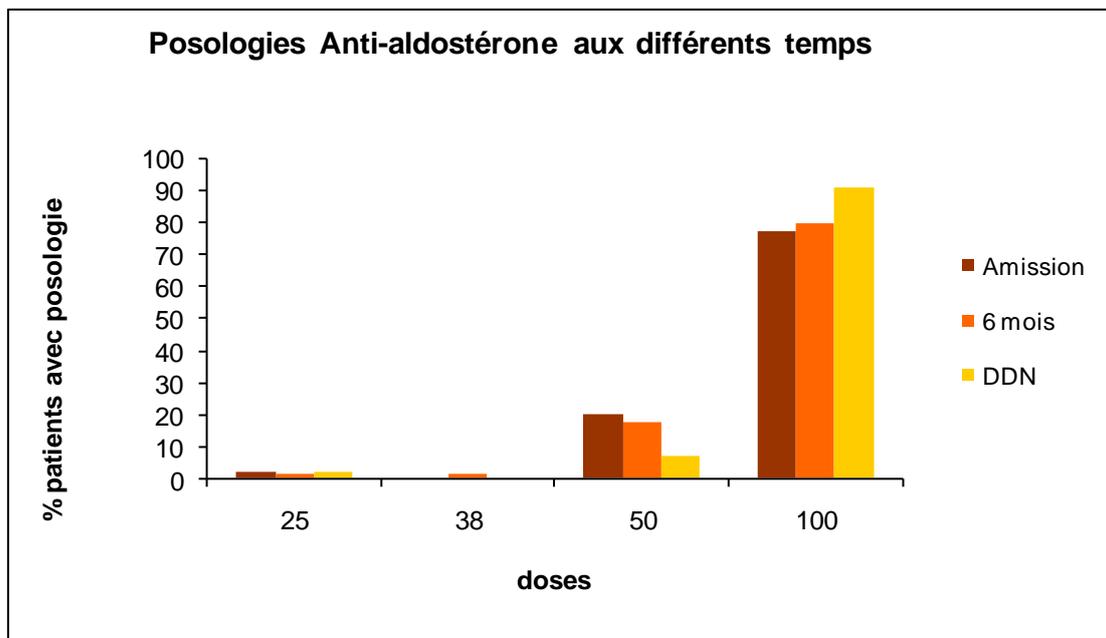


Figure 27 : Répartition des posologies des anti-aldostérones en pourcentage de dose maximale aux différents temps

6. DISCUSSION

Depuis les dix dernières années, la resynchronisation cardiaque s'est imposée comme un traitement incontournable chez les insuffisants cardiaques sévères. De grandes études ont largement prouvé son efficacité dans la réduction des symptômes, l'amélioration de la capacité à l'exercice, de la fonction ventriculaire gauche et dans la survie. Nous souhaitons confronter dans cette discussion les résultats de notre travail à ceux de ces grandes études.

Dans un premier temps, nous avons comparé les réponses à ce traitement, puis nous avons cherché à mettre en lumière les facteurs prédictifs de réponse à la resynchronisation cardiaque, en nous intéressant notamment à la position des sondes de stimulation ventriculaire gauche et droite, les facteurs influençant la survie et l'évolution des posologies des différentes classes thérapeutiques.

6.1 Population

En se référant aux grandes études publiées sur l'insuffisance cardiaque sévère (MUSTIC [41], MIRACLE[42], COMPANION[44], CARE-HF[46]), notre population est sensiblement plus âgée, à plus forte prédominance masculine.

Le stade évolutif de la cardiopathie est moins avancé : classe III moins représentée, FEVG moyenne à l'implantation moins altérée, DTDVG moindre.

La prévalence plus faible de bloc de branche gauche s'explique par le fait que 28,7% patients ont été upgradés à partir d'un stimulateur conventionnel ; cependant, la durée moyenne des QRS à l'implantation est similaire.

	MUSTIC	MIRACLE	COMPANION	CARE HF	Notre étude
Sexe masculin (%)	65,5	68	67	74	79,4
Age (ans)	64	63,9	66,5	67	70,8
NYHA III (%)	100	90	86	94	64,7
Cardiopathie ischémique (%)	37,3	50	54,5	40	46,1
FEVG (%)	23	21,8	21	25	28,4
DTDVG (mm)	73	70	67,5	ND	67
BBG (%)	87	ND	71	ND	64,5
Durée QRS (ms)	172	167	160	160	167,6
Bêta-bloquant (%)	28	62	68	70	61
IEC ou ARA II (%)	96	93	69	95	81
Anti-aldostérone (%)	22	} 94	54	54	30,8
Diurétiques (%)	94		95,5	43	86,6
Digoxine (%)	48	78	ND	40	15,3

Tableau 27 : Comparaison des populations des grandes études à celle étudiée dans notre travail

Dans 28% des cas, le rythme à l'implantation est en fibrillation atriale permanente, ce qui correspond à sa fréquence dans une population d'insuffisants cardiaques modérés à sévères. Seule une minorité de ces patients (16%) a bénéficié de l'ablation de la jonction atrio-ventriculaire en cas de stimulation ventriculaire inférieure à 90% du temps.

Le registre européen de la resynchronisation cardiaque, présenté au congrès de l'ESC de 2009, s'est fixé comme objectif d'évaluer la pratique de la resynchronisation cardiaque dans 140 centres de 13 pays d'Europe [75]. Les données du registre ont été collectées entre le 1^{er} novembre 2008 et le 30 juin 2009. Les patients étaient inclus après implantation réussie d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque biventriculaire. L'étude a inclus 2438 patients.

Les données recueillies sont sensiblement similaires aux nôtres : l'âge moyen était de 70 ans, la moitié des cardiopathies étaient d'origine ischémique, la FEVG moyenne était de 27%, le DTDVG de 65 mm, un bloc de branche gauche était présent dans 68% des cas, la durée moyenne des QRS était de 157 ms.

Autre information importante apportée par ce registre : certains sous-groupes de patients implantés sortaient des recommandations des sociétés savantes. Ainsi, 23% des patients étaient en fibrillation atriale (28,3% dans notre étude), 22% étaient en classe NYHA I ou II (11% dans notre étude) et 9% avaient des QRS fins (6,5% dans notre étude). On notera que 26% des patients avaient déjà une prothèse (pacemaker ou défibrillateur) qui a donc été « upgradée » (28,7% dans notre étude). Une fonction défibrillateur est associée plus fréquemment : elle concerne 73% des patients implantés contre 46,7% dans notre étude.

6.2 Réponse à la resynchronisation cardiaque

Par une approche clinique et échographique, nous retrouvons seulement 24,2% d'absence d'amélioration dans notre étude au terme de 32±24 mois de suivi. Ceci est en accord avec les données de la littérature qui retrouve une fréquence de non-réponse en moyenne de 30%.

6.2.1 Classe NYHA

Dans notre étude, à 6 mois, la classe NYHA est améliorée pour 69,9% des patients de 1,2 classe en moyenne : pour 55,6%, il s'agit d'une amélioration d'une classe, pour 14,3% une amélioration d'au moins deux classes ($p < 0,0001$).

A la DDN, la classe NYHA est améliorée pour 54,8% des patients de 1,4 classe en moyenne : 37,7% des patients sont améliorés d'une classe, 17,1% d'au moins deux classes ($p < 0,0001$).

Etant donnée l'évolution naturelle de l'insuffisance cardiaque avec aggravation progressive, l'absence de dégradation de la classe NYHA au cours d'un suivi prolongé peut être considéré comme une réponse au moins partielle. Ainsi, on peut considérer que seuls 20% dont la classe NYHA s'est aggravée sont réellement non répondeurs dans notre étude.

Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude MIRACLE dans le groupe implanté évalué à 6 mois: 52% sont améliorés d'une classe, 16% sont améliorés d'au moins deux classes ($p < 0,0001$).

Dans l'étude COMPANION, l'amélioration de la classe NYHA concerne à 3 mois 58% des patients du groupe « CRT » et 55% des patients du groupe « CRT-D », et à 6 mois respectivement 61% et 57% : la différence entre ces deux groupes et le groupe contrôle est significative ($p < 0,0001$) ; en revanche, il n'y a pas de différence entre les deux groupes implantés.

Dans l'étude CARE HF, ce critère est amélioré à 90 jours avec une classe NYHA moyenne à 2,1.

L'évolution de la classe NYHA n'a pas été évaluée dans l'étude MUSTIC qui a pris en compte comme critères cliniques le test de marche de 6 minutes et la qualité de vie.

6.2.2 FEVG

Dans notre étude, 68,8% des patients présentent une amélioration de la FEVG à 6 mois et 70,9% des patients à la DDN ($p < 0,0001$). La moyenne de la FEVG augmente de 8,6% à 6 mois et de 13,9% au suivi au long terme.

Les résultats obtenus à 6 mois lors de l'étude MIRACLE sont comparables : 68% des patients implantés augmentent leur FEVG ($p < 0,0001$).

Dans l'étude CARE-HF, la FEVG augmente en moyenne de 3,7% (IC 3 ; 4,4) à 3 mois et de 6,9% (IC 5,6 ; 8,1) à 18 mois dans le groupe implanté ($p < 0,0001$ pour ces deux valeurs).

6.2.3 DTDVG

Dans notre étude, le DTDVG diminue pour 64,1% des patients ($p < 0,0001$) de 2,5 mm en 6 mois et pour 73,4% des patients ($p < 0,0001$) de 5,6 mm à la DDN. La majeure partie du remodelage inverse est observée à 6 mois mais continue à s'améliorer dans le temps.

Les résultats sont moins bons dans l'étude MIRACLE : seuls 39,5% des patients voient leur DTDVG diminuer à 6 mois ($p < 0,0001$).

L'étude CARE-HF quant à elle utilise comme critère de remodelage le volume ventriculaire gauche indexé à la surface corporelle : celui-ci diminue en moyenne de 18,2 ml à 6 mois et de 26 points à 18 mois ($p < 0,0001$ pour ces deux valeurs).

6.3 Facteurs prédictifs de réponse

Si l'on considère les quatre critères de réponse étudiés, on identifie onze facteurs prédictifs de réponse : le sexe féminin, la classe NYHA III et IV, une cardiopathie non ischémique, un QRS très large, la présence d'un bloc de branche gauche, l'absence d'un bloc de branche droit, l'affinement des QRS, une FEVG basse, la présence d'un critère de désynchronisation à l'échographie, la position de la sonde ventriculaire gauche en OAG, la position de la sonde ventriculaire droite.

Le bénéfice de la resynchronisation cardiaque semble curieusement être plus important pour les femmes : ce résultat est également retrouvé dans l'étude MADIT-CRT chez des patients moins sévères, où l'amélioration du critère primaire regroupant la mortalité et la première

décompensation cardiaque (traitée de façon ambulatoire ou à l'hôpital) concerne davantage les femmes que les hommes.

Les classes NYHA III et IV répondent mieux dans notre étude ; ce résultat est toutefois probablement biaisé par l'inhomogénéité de la répartition des classes, la majorité des patients (88,8%) étant en classe III ou IV à l'implantation.

Dans notre étude, les cardiopathies non ischémiques répondent mieux à la resynchronisation cardiaque ($p=0,039$ pour l'augmentation de la FEVG, $p=0,0234$ pour la diminution du DTDVG), comme dans l'étude CARE-HF. Un meilleur remodelage inverse dans les cardiopathies non ischémiques est également retrouvé dans une étude de N. A. Marsan et al., parue en 2009 [76]. Cette différence de réponse suivant le type de cardiopathie sous-jacente peut s'expliquer par la moindre efficacité de la stimulation ventriculaire lorsque celle-ci se trouve proche d'un territoire infarcté : il n'est pas toujours possible de choisir avec précision le site de stimulation, nous restons tributaires de la variation anatomique des veines cardiaques et de leur accessibilité.

Le bénéfice de la resynchronisation cardiaque sera d'autant plus important que le QRS, reflet direct de la désynchronisation cardiaque, est large à l'implantation ; ce résultat rejoint celui de l'étude REVERSE où la diminution du volume télésystolique plus grande chez les patients avec un QRS de plus de 152 ms ; toutefois, il n'est retrouvé aucune différence dans l'étude MIRACLE.

L'affinement du QRS, reflet direct de l'efficacité de la resynchronisation interventriculaire, est un facteur d'amélioration de trois critères de réponse sur quatre dans notre étude. Ce facteur prédictif de réponse est également retrouvé dans l'étude MIRACLE.

Une étude de cohorte de 233 patients, publiée en avril 2010, s'est intéressée aux critères de super-réponse à la resynchronisation cardiaque, définie par une augmentation de plus de 20% de la FEVG : en analyse univariée, les critères mis en évidence sont le sexe féminin, un bloc de branche gauche complet, une cardiopathie non ischémique, une sonde ventriculaire gauche placée à la partie médiane du ventricule; en analyse multivariée apparaît comme seul critère significatif le bloc de branche gauche [77]. Dans notre étude, le bloc de branche gauche n'est pas lié à l'amélioration de la FEVG mais est présent chez 70% des patients présentant une amélioration clinique au long cours ($p=0,0577$). De plus, l'absence de bloc de branche droit est un facteur prédictif d'amélioration du critère combiné au long cours ($p=0,0385$).

Dans l'étude CARE-HF, il est également observé une meilleure réponse à la resynchronisation en présence de bloc de branche gauche ; en analyse multivariée, un PR allongé et un bloc de branche droit sont les seuls facteurs prédictifs de non-réponse dans cette étude.

Il est important de souligner que la réponse à la resynchronisation cardiaque est la même, quel que soit le rythme cardiaque sous-jacent (rythme sinusal, fibrillation atriale, rythme électro-entraîné), ce qui est en adéquation avec les études récemment publiées.

Cependant, seulement 16% des patients en fibrillation atriale permanente ont bénéficié d'une ablation de la jonction atrio-ventriculaire.

Plus la FEVG à l'implantation est basse, plus la réponse sera importante aussi bien au plan clinique qu'échographique. La présence d'un critère de désynchronisation à l'échographie influe uniquement sur la diminution du DTDVG au long terme, reflet du remodelage inverse ($p=0,0480$).

La position des sondes de stimulation influent sur la réponse dans notre étude. Tout d'abord, la sonde de stimulation ventriculaire gauche : elle est située dans la majorité des cas au niveau du tiers latéral en OAG ; on observe un taux de réponse à 6 mois similaire entre 73 et 82% que la sonde soit latérale, antéro-latérale ou postéro-latérale ; en revanche, la position antérieure est liée à une absence d'amélioration de la FEVG ($p=0,0506$). Dans l'étude MUSTIC, cette sonde est placée de préférence en regard du mur latéral, à mi-chemin entre la base et l'apex. Dans l'étude CARE-HF, la sonde est positionnée pour stimuler le mur latéral ou le mur postéro-latéral du ventricule gauche. Une étude récemment publiée s'est intéressée à l'impact du site de stimulation ventriculaire gauche sur la réponse hémodynamique : pour chaque patient, la réponse hémodynamique est comparée en fonction de l'endroit stimulé (10 sites endocardiques bien caractérisés, dont l'accès se fait par voie transseptale, *versus* les sites conventionnels de stimulation) [78]. A l'issue de cette étude, il apparaît que le site de stimulation idéal est un élément spécifique à chaque individu et qu'il agit comme un déterminant majeur dans la réponse hémodynamique à la resynchronisation; la recherche du meilleur site de stimulation pour chaque patient entraîne une meilleure réponse hémodynamique par rapport à la stimulation classique de la paroi latérale ou de celle avec le plus grand délai d'activation.

Quant à la sonde ventriculaire droite, une position apicale ou septale entraîne une meilleure réponse par rapport à la stimulation inférieure ou de la paroi libre.

6.4 Survie

Nous avons étudié la mortalité totale, l'étiologie cardiaque ou non du décès étant souvent difficile à préciser dans une étude rétrospective. A un an de suivi, elle s'élève à 11,3% et au terme du suivi moyen de 32 mois, à 32,9%.

Ce résultat est comparable à celui obtenu dans l'étude COMPANION, où la mortalité à 12 mois s'élève à 15% dans le groupe « CRT » et à 12% dans le groupe « CRT-D ».

Dans l'étude CARE-HF, la mortalité totale dans le groupe implanté est de 20% au terme d'un suivi moyen de 29,4 mois, proche de la mortalité dans notre étude à 30 mois (25%).

6.5 Facteurs influençant la survie

En analyse univariée, dix facteurs sont prédictifs de survie : l'amélioration d'un des quatre critères principaux de jugement, la classe NYHA < IV, l'absence de bloc de branche droit, une FEVG plus haute et un ventricule gauche moins dilaté, l'absence d'insuffisance mitrale et la présence d'un DAI.

Avant tout, il faut souligner que la survie est améliorée quel que soit le critère principal de jugement amélioré, qu'il soit clinique ou échographique.

La survie est meilleure chez les patients qui améliorent leur classe NYHA ou leur FEVG, et les courbes se séparent dès la première année.

En ce qui concerne la diminution du DTDVG, il est intéressant de noter que les courbes de survie entre patients répondeurs et non répondeurs se séparent tardivement, vers 2 ans post implantation, reflétant la lenteur du processus du remodelage inverse.

La survie est meilleure chez les patients en classe NYHA III (74,6%), NYHA II (71%), NYHA I (66,7%) par rapport aux patients en classe NYHA IV (50%) ($p=0,0020$).

Cette mortalité plus élevée chez les patients en classe NYHA IV est retrouvée dans une sous-analyse de l'étude COMPANION où les taux de mortalité à 1 an et à 2 ans chez les patients en classe NYHA IV implantés d'un défibrillateur-multisite sont respectivement de 30 et 55% [79].

Chez ces patients « ambulatoires » en classe IV, la resynchronisation cardiaque améliore significativement le critère primaire combinant mortalité et hospitalisation toutes causes, ce bénéfice étant essentiellement lié à une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ; cette étude prouve que la resynchronisation cardiaque est bénéfique sur la morbidité et non sur la mortalité dans cette population de patients.

Parue récemment, une étude s'intéressant spécifiquement à l'évolution des patients en classe IV NYHA relevant d'une indication à la resynchronisation cardiaque retrouve ce même résultat: si les paramètres cliniques et échographiques sont améliorés de façon significative ($p < 0,0001$), ce groupe de patient présente une mortalité élevée à 59% au terme d'un suivi moyen de 30 mois, soit une mortalité à un et deux ans respectivement de 25 et 38% [72].

L'absence de bloc de branche droit est corrélée à une meilleure survie dans notre étude ($p = 0,0352$) ; il faut noter que cette anomalie de conduction interventriculaire est bien moins fréquente que le bloc de branche gauche dans notre travail et dans les grandes études sur la resynchronisation cardiaque.

La mortalité est liée à l'histoire naturelle de la cardiopathie : elle est plus élevée dans les cardiopathies les plus sévères avec des critères échographiques péjoratifs (FEVG effondrée, ventricule gauche très dilaté et présence d'une insuffisance mitrale).

Clairement, nous retrouvons dans notre étude une importante corrélation entre la présence d'un DAI et la survie ($p < 0,0001$) en analyse univariée. Une telle différence de survie entre mutisite simple et défibrillateur-multisite n'apparaît pas dans l'étude COMPANION. Cette donnée ne ressort pas dans notre analyse multivariée : peut-être existe-t-il un biais de sélection quant à l'implantation des défibrillateurs-multisites dans notre étude.

En analyse multivariée, 6 paramètres sont prédictifs d'un meilleur pronostic vital : l'amélioration de la classe NYHA ($p = 0,0003$), de la FEVG ($p = 0,0017$), du DTDVG ($p = 0,0580$) et du critère combiné ($p = 0,0004$), un DTDVG de moins de 67 mm ($p = 0,0019$) et un QRS de plus de 160 ms à l'implantation ($p = 0,0029$).

Ainsi, il paraît cohérent que ces 4 premiers paramètres reflétant dans notre étude la réponse à la resynchronisation cardiaque influent également sur la survie des patients implantés.

Une cardiopathie très dilatée, au remodelage probablement fixé et irréversible, est un facteur de risque de mortalité.

Quant au QRS large, il apparaît également lié au bénéfice de la resynchronisation cardiaque dans les études COMPANION, REVERSE et MADIT-CRT, que ce soit pour la survie ou la diminution des épisodes de décompensation cardiaque : plus le QRS est large, plus la resynchronisation est bénéfique.

6.6 Evolution des traitements

Dans notre travail, seules augmentent de façon significative au cours du temps les posologies des bêta-bloquants et des diurétiques.

L'introduction ou l'augmentation de la posologie des bêta-bloquants a probablement été rendue possible grâce à la stimulation cardiaque qui a permis de s'affranchir de l'effet indésirable de la bradycardie. Quant à l'augmentation des diurétiques au long cours, elle va de paire avec l'évolution de l'insuffisance cardiaque qui tend malgré tout à s'aggraver progressivement.

Dans les études CARE-HF, les traitements sont ajustés au cours des visites d'évaluation, tandis que dans MUSTIC n'est ajustée que la dose diurétiques en fonction de la clinique ; dans l'étude MIRACLE, le traitement est resté constant durant le suivi.

En cas de non-réponse à la resynchronisation cardiaque, les dispositifs d'assistance circulatoire et la greffe cardiaque occupent une place essentielle mais ne concernent à ce jour qu'une minorité de patients.

6.7 Limites de l'étude

La première limite est d'ordre méthodologique : les patients ont été inclus de manière rétrospective sur une période prolongée de 10 ans. Les techniques et les indications de la resynchronisation cardiaque ont donc évolué au cours du temps.

Nos résultats sont à pondérer par le fait que nous avons suivi des patients non appareillés à un groupe contrôle ; plus le suivi est long, plus l'impact sur l'amélioration de la réponse est artificiellement surestimé, puisque les patients les plus sévères décèdent.

Une autre limite est celle de certaines données manquantes au cours du suivi.

Par ailleurs, nous aurions souhaité étudier, à l'image de l'étude MUSTIC, l'évolution du test de marche de six minutes et du pic de VO₂ ; malheureusement, ces données sont trop peu fréquemment recueillies.

De même, nous n'avons pu détailler les critères de désynchronisation échographique à l'implantation et lors du suivi faute de données suffisantes.

6.8 Perspectives d'avenir

Les perspectives d'avenir de la resynchronisation se devront d'emprunter trois chemins distincts : poursuivre les recherches sur les facteurs prédictifs de réponse afin de limiter le taux de non-répondeurs, perfectionner les procédures d'implantation, et élargir les indications de la resynchronisation cardiaque à certains groupes de patients qui pourraient également en tirer bénéfice.

Afin d'optimiser la réponse à la resynchronisation cardiaque, de nombreuses pistes ont été suivies afin d'identifier les répondeurs potentiels. Actuellement, aucune valeur échographique ne peut prédire avec fiabilité la réponse.

Une étude récente a identifié plusieurs critères électrocardiographiques déterminants dans la réponse à la resynchronisation cardiaque comme en témoigne le remodelage inverse à 6 mois de suivi chez ces patients spécifiquement sélectionnés [80]; utiliser un algorithme basé sur

ces paramètres électrocardiographiques permettra peut-être d'optimiser la sélection des candidats à la resynchronisation cardiaque.

Par ailleurs, choisir quand cela est possible le site de stimulation ventriculaire gauche en fonction de la localisation des séquelles de nécrose et en fonction de la réponse hémodynamique est un élément déterminant dans la réponse à la resynchronisation.

Ainsi, une approche d'ensemble intégrant l'évaluation de la désynchronisation, les séquelles de nécrose, l'anatomie des veines cardiaques et les paramètres hémodynamiques permettrait d'affiner la sélection des potentiels répondeurs.

L'échographie bi et tridimensionnelle, l'imagerie nucléaire et l'IRM apportent une aide précieuse pour évaluer ces paramètres.

Une autre piste, récemment suivie par de nombreuses études cliniques dans le but d'améliorer la réponse à la resynchronisation cardiaque, est celle de la resynchronisation triple-site : stimuler une plus grande surface du ventricule gauche ou du ventricule droit grâce à deux sondes ou plus permettrait d'améliorer le pourcentage de resynchronisation ventriculaire gauche et la réponse du ventricule gauche en termes de fraction d'éjection et de volumes ventriculaires [81] [82] [83].

Elargir les indications classiques de la stimulation cardiaque : tel est le fer de lance des grandes dernières études (MADIT-CRT, REVERSE).

Toutes deux ont prouvé le bénéfice de la resynchronisation cardiaque chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques en diminuant la mortalité et en ralentissant la progression de la maladie.

Enfin, l'indication de la resynchronisation cardiaque est toujours controversée dans certains groupes de patients : les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque simple ou double chambre, les insuffisances cardiaques droites [84], les insuffisances cardiaques congénitales [85], les insuffisants cardiaques réfractaires au traitement médical à fraction d'éjection préservée [86]... Les futures études sont attendues avec impatience pour évaluer ces groupes de patients.

7. CONCLUSION

Confrontée à celles des grandes études, et notamment à celle du registre européen de la resynchronisation cardiaque, notre population semble constituer un échantillon assez représentatif des pratiques courantes dans l'utilisation de la resynchronisation chez les patients insuffisants cardiaques.

Nos résultats rejoignent ceux des grandes études, dont découlent les recommandations actuelles : le bénéfice de la resynchronisation cardiaque sur les symptômes et la morbi-mortalité de l'insuffisant cardiaque est indiscutable.

Même s'il existe encore une proportion non négligeable de non-répondeurs, de nouvelles indications cliniques sont en cours d'évaluation et pourraient élargir le champ d'application de cette approche non pharmacologique du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. DELAHAYE F., DE GEVIGNEY G. [Epidemiology of heart insufficiency]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2001, 50, 1, 6-11.
2. CLELAND J. G., FREEMANTLE N. Cardiac resynchronization for progressive heart failure. *JAMA*, 2003, 290, 1, 37-38.
3. TROCHU J. N., GUEFFET J. P. [Experience and prospects in the treatment of heart failure]. *Therapie*, 2009, 64, 2, 75-80.
4. THOM T., HAASE N., ROSAMOND W., et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2006, 113, 6, e85-151.
5. SAUDUBRAY T., SAUDUBRAY C., VIBOUD C., et al. [Prevalence and management of heart failure in France: national study among general practitioners of the Sentinelles network]. *Rev Med Interne*, 2005, 26, 11, 845-850.
6. HO K. K., PINSKY J. L., KANNEL W. B., et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22, 4 Suppl A, 6A-13A.
7. STEWART S., MACINTYRE K., MACLEOD M. M., et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J*, 2001, 22, 3, 209-217.
8. COWIE M. R., MOSTERD A., WOOD D. A., et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*, 1997, 18, 2, 208-225.
9. ZANNAD F., BRIANCON S., JUILLIERE Y., et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol*, 1999, 33, 3, 734-742.
10. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1987, 316, 23, 1429-1435.
11. POULEUR H. Results of the treatment trial of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). The SOLVD Investigators. *Am J Cardiol*, 1992, 70, 10, 135C-136C.
12. PFEFFER M. A., BRAUNWALD E., MOYE L. A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 1992, 327, 10, 669-677.
13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*, 1993, 342, 8875, 821-828.
14. KOBER L., TORP-PEDERSEN C. Clinical characteristics and mortality of patients screened for entry into the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study. *Am J Cardiol*, 1995, 76, 1, 1-5.
15. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*, 1994, 90, 4, 1765-1773.
16. SCHWINGER R. H. [The aldosterone antagonist spironolactone prolongs the survival of chronic heart failure patients. The results of the RALES study. The Randomized Aldactone Evaluation Study]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1999, 124, 34-35, 987-988.
17. PITT B., WILLIAMS G., REMME W., et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001, 15, 1, 79-87.

18. WOLLERT K. C., DREXLER H. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol as the sun and center of the beta-blocker world? *Circulation*, 2002, 106, 17, 2164-2166.
19. DARGIE H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001, 357, 9266, 1385-1390.
20. POOLE-WILSON P. A., CLELAND J. G., DI LENARDA A., et al. Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4, 3, 321-329.
21. PITZALIS M. V., IACOVIELLO M., ROMITO R., et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40, 9, 1615-1622.
22. CAZEAU S., BORDACHAR P., JAUVERT G., et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26, 1 Pt 2, 137-143.
23. Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctionnements des prothèses valvulaires. Février 2005. [en ligne]. In: <http://www.cardio-sfc.org/recommandations/sfc> (page consultée le 12 juin 2010).
24. LEMBCKE A., DUSHE S., DOHMEN P. M., et al. Early and late effects of passive epicardial constraint on left ventricular geometry: ellipsoidal re-shaping confirmed by electron-beam computed tomography. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25, 1, 90-98.
25. OLSSON A., BREDIN F., FRANCO-CERECEDA A. Echocardiographic findings using tissue velocity imaging following passive containment surgery with the Acorn CorCap cardiac support device. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 28, 3, 448-453.
26. MUDGE G. H., GOLDSTEIN S., ADDONIZIO L. J., et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22, 1, 21-31.
27. KEOGH A. M., BARON D. W., HICKIE J. B. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol*, 1990, 65, 13, 903-908.
28. KUBO S. H., ORMAZA S. M., FRANCIS G. S., et al. Trends in patient selection for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21, 4, 975-981.
29. MANCINI D. M., EISEN H., KUSSMAUL W., et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 1991, 83, 3, 778-786.
30. ROGERS J. G., AARONSON K. D., BOYLE A. J., et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55, 17, 1826-1834.
31. STARLING R. C. Improved quantity and quality of life: a winning combination to treat advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55, 17, 1835-1836.
32. HARRISON T. R. Some Unanswered Questions Concerning Enlargement and Failure of the Heart. *Am Heart J*, 1965, 69, 100-115.
33. HERMAN M. V., HEINLE R. A., KLEIN M. D., et al. Localized disorders in myocardial contraction. Asynergy and its role in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1967, 277, 5, 222-232.
34. BRAMLET D. A., MORRIS K. G., COLEMAN R. E., et al. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation*, 1983, 67, 5, 1059-1065.

35. HOCHLEITNER M., HORTNAGL H., NG C. K., et al. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1990, 66, 2, 198-202.
36. GRINES C. L., BASHORE T. M., BOUDOULAS H., et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 1989, 79, 4, 845-853.
37. GRAS D., MABO P., TANG T., et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, 21, 11 Pt 2, 2249-2255.
38. KERWIN W. F., BOTVINICK E. H., O'CONNELL J. W., et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35, 5, 1221-1227.
39. CAZEAU S., RITTER P., BAKDACH S., et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1994, 17, 11 Pt 2, 1974-1979.
40. AURICCHIO A., STELLBRINK C., SACK S., et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol*, 1999, 83, 5B, 130D-135D.
41. CAZEAU S., LECLERCQ C., LAVERGNE T., et al. [MUSTIC trial]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2002, 95 Spec 4, 5 Spec 4, 33-36.
42. ABRAHAM W. T., YOUNG J. B., LEON A. R., et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*, 2004, 110, 18, 2864-2868.
43. THACKRAY S., COLETTA A., JONES P., et al. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. *Eur J Heart Fail*, 2001, 3, 4, 491-494.
44. BRISTOW M. R., FELDMAN A. M., SAXON L. A. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail*, 2000, 6, 3, 276-285.
45. YOUNG J. B., ABRAHAM W. T., SMITH A. L., et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, 2003, 289, 20, 2685-2694.
46. CLELAND J. G., DAUBERT J. C., ERDMANN E., et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005, 352, 15, 1539-1549.
47. Cardiac Resynchronisation in Heart Failure: Long-Term Follow-up . September 2010. [en ligne] . In: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/711-2-CARE-HF-LTFU.aspx?hit=dontmiss> (page consultée le 15 septembre 2010).
48. YU C. M., ABRAHAM W. T., BAX J., et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design. *Am Heart J*, 2005, 149, 4, 600-605.
49. BREITHARDT G. MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy): cardiac resynchronization therapy towards early management of heart failure. *Eur Heart J*, 2009, 30, 21, 2551-2553.
50. MOSS A. J., HALL W. J., CANNOM D. S., et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 2009, 361, 14, 1329-1338.
51. DAUBERT C., GOLD M. R., ABRAHAM W. T., et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly

symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol, 2009, 54, 20, 1837-1846.

52. TANG A. S., WELLS G. A., ARNOLD M., *et al.* Resynchronization/defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol, 2009, 24, 1, 1-8.*

53. CURTIS A. B., ADAMSON P. B., CHUNG E., *et al.* Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol, 2007, 18, 9, 965-971.*

54. FUNCK R. C., BLANC J. J., MUELLER H. H., *et al.* Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. *Europace, 2006, 8, 8, 629-635.*

55. YAO G., FREEMANTLE N., CALVERT M. J., *et al.* The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J, 2007, 28, 1, 42-51.*

56. VARDAS P. E., AURICCHIO A., BLANC J. J., *et al.* [European practice guidelines on cardiac pacemakers and cardiac resynchronization therapy. Working Group of the European Society of Cardiology (ESC) on cardiac pacemakers and cardiac resynchronization therapy. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association]. *Rev Esp Cardiol, 2007, 60, 12, 1272 e1-1272 e51.*

57. DICKSTEIN K., COHEN-SOLAL A., FILIPPATOS G., *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail, 2008, 10, 10, 933-989.*

58. Focused Update of ESC Guidelines on Device Therapy in Heart Failure (EHRA/HFA). September 2010. [en ligne]. In: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CRT-HF-Update-FT.pdf>. (page consultée le 22 septembre 2010)

59. LECLERCQ C., WALKER S., LINDE C., *et al.* Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J, 2002, 23, 22, 1780-1787.*

60. GASPARINI M., AURICCHIO A., REGOLI F., *et al.* Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol, 2006, 48, 4, 734-743.*

61. UPADHYAY G. A., CHOUDHRY N. K., AURICCHIO A., *et al.* Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol, 2008, 52, 15, 1239-1246.*

62. KOPLAN B., KAPLAN A., WEINER S., *et al.* Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol, 2009, 53, 4, 355-360*

63. SHENKMAN H. J., PAMPATI V., KHANDELWAL A. K., *et al.* Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest, 2002, 122, 2, 528-534.*

64. BADER H., GARRIGUE S., LAFITTE S., *et al.* Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol, 2004, 43, 2, 248-256.*

65. BLEEKER G. B., SCHALIJ M. J., MOLHOEK S. G., et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15, 5, 544-549.
66. YU C. M., LIN H., ZHANG Q., et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*, 2003, 89, 1, 54-60.
67. YU C. M., CHAN Y. S., ZHANG Q., et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48, 11, 2251-2257.
68. BLEEKER G. B., HOLMAN E. R., STEENDIJK P., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48, 11, 2243-2250.
69. BESHAI J. F., GRIMM R. A., NAGUEH S. F., et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*, 2007, 357, 24, 2461-2471.
70. HOLZMEISTER J., HURLIMANN D., STEFFEL J., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS. *Curr Heart Fail Rep*, 2009, 6, 1, 49-56.
71. Cardiac Resynchronization therapy. (CRT)-Narrow-dp/dt-Study(CRT-Narrow). January 2009. [en ligne]. In : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00821938?term=crt+narrow&rank=1>. (page consultée le 12 juillet 2010).
72. Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (EARTH). May 2009. [en ligne]. In : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00900549?term=EARTH&rank=2> (Page consultée le 12 juillet 2010).
73. LECLERCQ C., CAZEAU S., LELLOUCHE D., et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30 Suppl 1, S23-30.
74. JAIS P., DOUARD H., SHAH D. C., et al. Endocardial biventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, 21, 11 Pt 1, 2128-2131.
75. DICKSTEIN K., BOGALE N., PRIORI S., et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*, 2009, 30, 20, 2450-2460.
76. MARSAN N. A., BLEEKER G. B., VAN BOMMEL R. J., et al. Comparison of time course of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic versus nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2009, 103, 5, 690-694.
77. RICKARD J., KUMBHANI D. J., POPOVIC Z., et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2010, 7, 7, 885-889.
78. DERVAL N., STEENDIJK P., GULA L. J., et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55, 6, 566-575.
79. LINDENFELD J., FELDMAN A. M., SAXON L., et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*, 2007, 115, 2, 204-212.
80. SWEENEY M. O., VAN BOMMEL R. J., SCHALIJ M. J., et al. Analysis of ventricular activation using surface electrocardiography to predict left ventricular reverse volumetric remodeling during cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2010, 121, 5, 626-634.
81. LECLERCQ C., GADLER F., KRANIG W., et al. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51, 15, 1455-1462.

82. LENARCZYK R., KOWALSKI O., KUKULSKI T., et al. *Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study. Int J Cardiol, 2009, 133, 1, 87-94.*
83. LENARCZYK R., KOWALSKI O., SREDNIAWA B., et al. *Triple-site versus standard cardiac resynchronization therapy study (TRUST CRT): clinical rationale, design, and implementation. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20, 6, 658-662.*
84. DUBIN A. M., FEINSTEIN J. A., REDDY V. M., et al. *Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. Circulation, 2003, 107, 18, 2287-2289.*
85. DUBIN A. M., JANOUSEK J., RHEE E., et al. *Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. J Am Coll Cardiol, 2005, 46, 12, 2277-2283.*
86. DONAL E., LUND L. H., LINDE C., et al. *Rationale and design of the Karolinska-Rennes (KaRen) prospective study of dyssynchrony in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail, 2009, 11, 2, 198-204.*

ANNEXES

A l'implantation du CRT à Limoges

N° :

Nom :

Prénom :

Sexe :

Commune naissance :

Date de naissance :

Médecin :

Cardiologue :

CARACTERISTIQUES :

Cardiopathie : ⁰ CMD Non Ischémique ¹ CM Ischémique

Séquelles d'IDM : ⁰ Antérieure ¹ Inférieure

² Latérale ³ Septale

Date de la 1ère hospitalisation pour insuffisance cardiaque :

Antécédent : HTA : ⁰ NON ¹ OUI

Clinique : Stade NYHA :

Biologie : Créatinémie :

Poids :

**TRAITEMENT ET POURCENTAGE DE LA
POSOLOGIE MAXIMALE :**

BETA-BLOQUANT: ⁰NON ¹OUI % :

IEC : ⁰NON ¹OUI % :

ARA II : ⁰NON ¹OUI % :

ANTI-ALDOSTERONE : ⁰NON ¹OUI % :

DIURETIQUE : ⁰NON ¹OUI Mg :

DIGOXINE : ⁰NON ¹OUI

ETT :

FEVG : %

DTVG : mm

VD Dilaté : ⁰NON ¹OUI ²NON DISPONIBLE

IM : ⁰NON ¹OUI ²NON DISPONIBLE

Dysfonction VD :

⁰NON ¹OUI ²NON DISPONIBLE

Succès sonde VG : ⁰ **NON** ¹ **OUI**

Veine VG utilisée : ⁰ **Veine latérale**

¹ **Veine antéro-latérale**

² **Veine postéro-latérale**

³ **Epicardique**

⁴ **Endocardique**

⁵ **IVA**

OAG : ⁰ **latérale**

¹ **antéro-latérale**

² **postéro-latérale**

³ **antérieure**

OAD : ⁰ **Tiers basal**

¹ **Tiers moyen**

² **Tiers apical**

Position sonde VD : ⁰ Apicale

¹ Inférieure

² Septale

³ Paroi libre du VD (latérale)

⁴ Epicardique

COMPLICATIONS PRECOSES A L'IMPLANTATION :

1 Pas de complication **2** Pneumothorax

3 Dissection sinus coronaire **4** Stimulation phrénique

5 Hématome de loge **6** Infection précoce

7 Déplacement de sondes **8** Réintervention

9 Sonde transfixiante **10** Epanchement péricardique

Suivi du CRT à 6 mois :

Décès : ⁰ NON ¹ OUI
Date du décès :
Décès d'origine cardiaque :
⁰ NON ¹ OUI ² NON DISPONIBLE

CLINIQUE :

NYHA : **0** Pas d'amélioration
1 Amélioration d'un stade
2 Amélioration de deux stades
3 Amélioration de trois stades
4 Aggravation

VO2 : ml/kg /min Amélioration : ⁰ NON ¹ OUI

ETT :

FEVG : % Amélioration : ⁰ NON ¹ OUI
DTDG : mm Amélioration : ⁰ NON ¹ OUI

Pourcentage de stimulation ventriculaire :

ECG :

⁰ RSR ¹ FA PERMANENTE ² REE en atrial

Durée des QRS stimulés :

Ablation du NAV si stimulation ventriculaire < 90% :

⁰ NON ¹ OUI

TRAITEMENT MAJORE ?

BETA-BLOQUANT: ⁰NON ¹OUI % :

IEC : ⁰NON ¹OUI % :

ARA II : ⁰NON ¹OUI % :

ANTI-ALDOSTERONE : ⁰NON ¹OUI % :

DIURETIQUE : ⁰NON ¹OUI

en équivalent furosémide : mg

Présence ttt par DIGOXINE : ⁰NON ¹OUI

Suivi du CRT à la date des dernières nouvelles :

Décès : ⁰NON ¹OUI

Date du décès :

Décès d'origine cardiaque :

⁰NON ¹OUI ²NON DISPONIBLE

**Date de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque
après l'implantation :**

Durée en jours de cette hospitalisation :

CLINIQUE :

NYHA : 0 Pas d'amélioration

1 Amélioration d'un stade

2 Amélioration de deux stades

3 Amélioration de trois stades

4 Aggravation

VO2 : ml/kg/min Amélioration : 0 NON 1 OUI

ETT :

FEVG : % Amélioration : 0 NON 1 OUI

DTDG : mm Amélioration : 0 NON 1 OUI

Pourcentage de stimulation ventriculaire :

ECG :

0 RSR 1 FA PERMANENTE 2 REE en atrial

Durée des QRS stimulés :

Ablation du NAV si stimulation ventriculaire < 90% :

0 NON

1 OUI

COMPLICATIONS TARDIVES :

1 Pas de complication

2 Déplacement de la sonde

3 Stimulation phrénique

4 Problème de cicatrisation

5 Fracture de sonde (DAI ou PM)

6 Thrombose sur sonde

7 Infection

8 Ré-intervention

8. TRAITEMENT MAJORE ? :

BETA-BLOQUANT: ⁰NON ¹OUI % :

IEC : ⁰NON ¹OUI % :

ARA II : ⁰NON ¹OUI % :

ANTI-ALDOSTERONE : ⁰NON ¹OUI % :

DIURETIQUE : ⁰NON ¹OUI

En équivalent furosémide : mg

Présence ttt par DIGOXINE : ⁰NON ¹OUI

En cas de non réponse au CRT :

HeartMate : si OUI: date :

Transplantation cardiaque : si OUI : date :

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Courbe pression-volume du ventricule gauche au cours du cycle cardiaque.....	33
Figure 2 : Adaptation à une augmentation de postcharge.....	34
Figure 3 : Adaptation à une augmentation de précharge.....	34
Figure 4 : Insuffisance cardiaque par dysfonction systolique.....	35
Figure 5 : Insuffisance cardiaque par dysfonction diastolique.....	35
Figure 6 : Un exemple de bloc de branche gauche.....	38
Figure 7 : Les principaux paramètres fonctionnels calculés à partir de la courbe d'évolution activité-temps.....	48
Figure 8 : Anatomie des principales veines cardiaques.....	91
Figure 9 : Schéma de la stimulation multisite.....	93
Figure 10 : Répartition des âges à l'implantation.....	105
Figure 11 : Répartition des séquelles d'infarctus du myocarde.....	107
Figure 12 : Répartition des classes thérapeutiques à l'implantation.....	109
Figure 13 : Répartition des valeurs de FEVG avant l'implantation.....	110
Figure 14 : Répartition des durées des QRS avant l'implantation.....	112
Figure 15 : Répartition des veines utilisées pour l'implantation.....	113
Figure 16 : Répartition des segments stimulés en OAG.....	114
Figure 17 : Répartition des segments stimulés en OAD.....	115
Figure 18 : Courbe de Kaplan-Meier : survie cumulée globale en fonction des délais de suivi.....	131
Figure 19 : Survie cumulée selon le délai de suivi : avec et sans amélioration de la classe NYHA.....	133

Figure 20 : Survie cumulée selon le délai de suivi : avec et sans amélioration de la FEVG.....	133
Figure 21: Survie cumulée selon le délai de suivi : avec et sans amélioration du DTDVG.....	134
Figure 22 : Survie cumulée selon le délai de suivi : avec et sans amélioration du critère combiné.....	134
Figure 23 : Répartition des posologies des bêta-bloquants en pourcentage de dose maximale aux différents temps.....	138
Figure 24 : Répartition des posologies des diurétiques en pourcentage de dose maximale aux différents temps.....	138
Figure 25 : Répartition des posologies des IEC en pourcentage de dose maximale aux différents temps.....	139
Figure 26 : Répartition des posologies des ARA II en pourcentage de dose maximale aux différents temps.....	140
Figure 27 : Répartition des posologies des anti-aldostérones en pourcentage de dose maximale aux différents temps.....	140

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de la dyspnée selon la NYHA.....	39
Tableau 2 : Posologies optimales des principaux IEC indiqués dans l'insuffisance cardiaque.....	59
Tableau 3 : Posologies optimales des principaux ARA II indiqués dans l'insuffisance cardiaque.....	60
Tableau 4 : Posologies optimales des principaux bêta-bloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque.....	60
Tableau 5 : Posologies optimales des principaux anti-aldostérones indiqués dans l'insuffisance cardiaque.....	61
Tableau 6 : Indications des différentes classes thérapeutiques en fonction de la classe NYHA.....	62
Tableau 7 : Les principaux critères des grandes études.....	70
Tableau 8 : Répartition hommes/femmes.....	106
Tableau 9 : Répartition des classes NYHA à l'implantation.....	107
Tableau 10 : Lien statistique entre l'amélioration de la classe NYHA et l'augmentation de la FEVG à 6 mois.....	118
Tableau 11 : Lien statistique entre l'augmentation de la FEVG et la diminution du DTDVG à 6 mois.....	119
Tableau 12 : Facteurs prédictifs d'amélioration de la classe NYHA en analyse univariée à 6 mois.....	120
Tableau 13 : Facteurs prédictifs d'amélioration de la FEVG en analyse univariée à 6 mois.....	121
Tableau 14 : Facteur prédictif d'amélioration du DTDVG en analyse univariée à 6 mois.....	122
Tableau 15 : Facteurs prédictifs d'amélioration du critère combiné en analyse univariée à 6 mois.....	123

Tableau 16 : Résumé de l'évolution des critères principaux de jugement.....	126
Tableau 17 : Lien statistique entre l'amélioration de la FEVG et du DTDVG à la DDN.....	126
Tableau 18 : Facteur prédictif d'amélioration de la classe NYHA à la DDN en analyse univariée.....	127
Tableau 19 : Facteur prédictif d'amélioration de la FEVG à la DDN en analyse univariée.....	128
Tableau 20 : Facteur prédictif de diminution du DTDVG à la DDN en analyse univariée.....	129
Tableau 21 : Facteurs prédictifs d'amélioration du critère combiné à la DDN en analyse univariée.....	130
Tableau 22 : Décès en fonction de l'amélioration des critères principaux.....	132
Tableau 23 : Critères secondaires prédictifs de décès.....	135
Tableau 24 : Facteurs prédictifs de décès en analyse multivariée.....	136
Tableau 25 : Variations des posologies des bêta-bloquants.....	137
Tableau 26 : Variation des posologies des diurétiques.....	139
Tableau 27 : Comparaison des populations des grandes études à celle étudiée dans notre travail.....	142

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins, sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères.

Conscient de mes responsabilités envers mes patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples ;

Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME :

Le bénéfice de la resynchronisation cardiaque chez les insuffisants cardiaques sévères est bien établi.

Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons inclus les 318 patients implantés d'un système de resynchronisation entre 1999 et 2009 au CHU de Limoges.

Nous avons défini quatre critères de jugement principaux permettant d'évaluer la réponse à la resynchronisation cardiaque : l'amélioration de la classe NYHA, l'augmentation de la FEVG, la diminution du DTDVG et l'amélioration d'un critère composite combinant les trois précédents : au terme d'un suivi moyen de 32 mois, en considérant le critère combiné, le taux de réponse à 75,8%.

Nous identifions sept facteurs prédictifs de réponse au long cours: le sexe féminin, une cardiopathie non ischémique, un QRS très large à l'implantation, un bloc de branche gauche, l'absence de bloc de branche droit, une fraction d'éjection effondrée, la présence d'au moins un critère échographique de désynchronisation.

Le taux de mortalité s'élève à 33% à 32 mois. Nous identifions dix facteurs prédictifs de survie : l'amélioration de l'un des quatre critères de jugement principaux, la classe NYHA<IV, l'absence de bloc de branche droit, une meilleure FEVG, un ventricule gauche moins dilaté, l'absence d'insuffisance mitrale et l'association à un défibrillateur.

Confrontée à celles des grandes études, notre population semble constituer un échantillon assez représentatif des pratiques courantes dans l'utilisation de la resynchronisation chez les patients insuffisants cardiaques.

Nos résultats rejoignent ceux des grandes études, dont découlent les recommandations actuelles : le bénéfice de la resynchronisation cardiaque sur les symptômes et la morbi-mortalité de l'insuffisant cardiaque est indiscutable.

DISCIPLINE-SPECIALITE DOCTORALE: Médecine

MOTS-CLEFS

Resynchronisation cardiaque, insuffisance cardiaque, suivi au long cours, réponse, survie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Service de Cardiologie, CHU Dupuytren
2, avenue Martin-Luther King, 87042 LIMOGES