

Université de Montréal

Étude du comportement électromécanique du ventricule gauche canin sous différents
modes de stimulation

par

Thanh-Thuy VO THANG

Institut de Génie Biomédical, Université de Montréal
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences appliquées
en génie biomédical

Février, 2009

© Thanh-Thuy VO THANG, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Étude du comportement électromécanique du ventricule gauche canin sous différents
modes de stimulation

présenté par:

Thanh-Thuy VO THANG

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Pierre SAVARD
président-rapporteur

François HAREL
directeur de recherche

Peter GUERRA
membre du jury

RÉSUMÉ

La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) est un traitement qui diminue la mortalité et améliore la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque et présentant un dyssynchronisme de la contraction ventriculaire gauche. Malgré le succès de cette thérapie, plus de 30% des patients ne présentent pas l'amélioration désirée. Plusieurs études portant sur le synchronisme électrique ou mécanique de la contraction ont été effectuées mais peu d'entre elles se sont attardées sur le couplage électromécanique à l'échelle macroscopique.

Ce projet a comme objectif d'observer le comportement électromécanique des ventricules canins en présence d'un resynchronisateur cardiaque. Un logiciel a été développé pour permettre l'analyse des informations provenant de la cartographie endocardique sans contact et de la ventriculographie isotopique tomographique chez 12 sujets canins insuffisants. Pour observer la réponse mécanique suite à l'activation électrique, nous avons premièrement recalé les surfaces issues des 2 modalités. Ensuite, nous avons défini les limites du cycle cardiaque, analysé les signaux électriques et les courbes de déplacement de la paroi endocardique. Le début de la contraction est défini par un déplacement radial de 10% vers le centre du ventricule.

Les résultats démontrent que la durée d'activation du ventricule gauche et la largeur du QRS augmentent en présence d'une stimulation externe et que les délais électromécaniques sont indépendants dans les modes de stimulation étudiés (sinusal, LVbasal, RVapex ou BIV) avec une moyenne de $84,56 \pm 7,19$ ms. Finalement, nous avons noté que la stimulation basolatérale procure une fonction cardiaque optimale malgré une durée prolongée du QRS.

Mots clés

Thérapie de resynchronisation cardiaque • cartographie sans contact • ventriculographie isotopique • QRS • activation • fraction d'éjection • homogénéité de la contraction

ABSTRACT

Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) is known to decrease mortality rate and improve the quality of life for patients suffering from heart failure with left ventricular contraction dyssynchrony. However, it has been shown that 30% of patients do not respond to this therapy. Many studies have investigated the electrical or mechanical synchronism of contraction but few have studied the activation contraction coupling on a macroscopic level.

The objective of this study is to observe the left ventricle's electromechanical behaviour under biventricular stimulation. A software has been developed to analyse the data coming from non-contact mapping and blood pool SPECT for 12 dogs with heart failure. In order to observe the mechanical response following an electrical activation, we have registered 3D surfaces generated by the 2 modalities. Afterward, we defined the cardiac cycle limits, and we analyzed electrical signals as well as endocardial wall displacement curves where the onset of contraction was defined as a 10% inward radial displacement.

Results show that both duration of left ventricular activation and QRS increase with pacing and that electromechanical delays are independent of stimulation mode (mean value $84,56 \pm 7,19$ ms). Finally, we observed that basolateral stimulation shows the best improvement for left ventricular function while presenting a long QRS duration.

Key Words

Cardiac resynchronization therapy • non-contact mapping • gated blood pool SPECT • QRS • activation • ejection fraction • contraction homogeneity

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	v
Liste des figures.....	vi
Liste des sigles et abréviations	viii
Remerciements	x
Chapitre 1 Introduction.....	1
Chapitre 2 Le cœur dans tous ses états	2
2.1 Physiologie cardiaque.....	2
2.1.1 Anatomie	2
2.1.2 Cardiomyocyte	4
2.1.3 Potentiel transmembranaire et potentiel d'action	6
2.1.4 Mécanisme de contraction cellulaire	10
2.1.4 Parcours électrique	12
2.1.5 Électrogrammes unipolaires	13
2.1.6 Électrocardiogramme.....	14
2.2 L'insuffisance cardiaque	15
2.2.1 Définition de l'insuffisance cardiaque.....	15
2.2.2 Dyssynchronisme ventriculaire chez les insuffisants cardiaques	18
2.2.3 Thérapie de resynchronisation cardiaque	19
Chapitre 3 Instrumentation	22
3.1 Cartographie endocardique sans contact	22
3.1.1 Description du système.....	22
3.1.2 Procédure d'acquisition	23
3.1.3 Reconstruction des potentiels endocardiques	24
3.1.4 Évaluation de la technologie	25
3.2 Ventriculographie isotopique tomographique	26
3.2.1 Gamma-caméra à scintillation	27
3.2.2 Reconstruction des images	30
3.2.3 Segmentation des surfaces et analyse des courbes de déplacements.....	32
3.2.4 Évaluation du logiciel de segmentation.....	35
Chapitre 4 Protocole et méthodologie	36

4.1 Protocole avec sujets canins	36
4.2 Logiciel d'analyse électromécanique et algorithmes	39
4.2.1 Description de l'interface principale du logiciel développé	39
4.2.2 Manipulations des électrogrammes	41
4.2.3 Manipulations des surfaces.....	44
4.2.3 Recalage des surfaces	45
4.3 Calcul des paramètres électriques et mécaniques.....	47
4.3.1 Potentiels endocardiques reconstruits.....	47
4.3.2 Observations anticipées	49
Chapitre 5 Présentation des résultats	50
5.1 Largeur du complexe QRS selon la stimulation.....	51
5.1 Durées d'activation et de repolarisation selon la stimulation.....	52
5.3 Séquence moyenne d'activation selon la stimulation.....	55
5.4 Délais électromécaniques	57
5.5 Réponse à la resynchronisation	58
Chapitre 6 Discussion.....	62
6.1 Interprétation des résultats.....	62
6.1.1 Majoration de la durée d'activation en présence du resynchronisateur.....	62
6.1.2 Séquence de la repolarisation	62
6.1.3 Réponse à la resynchronisation	62
6.1.4 Délais électromécaniques	63
6.2 Limitations.....	64
6.2.1 Difficultés liées au recalage des surfaces	64
6.2.2 Variabilité intra sujet	65
6.2.3 Variabilité des signaux	65
6.2.4 Autres limitations	66
Chapitre 7 Conclusion	67
Références	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2-I: Classification NYHA de l'état fonctionnel	16
Tableau 2-II: Évolution de l'insuffisance cardiaque selon l'ACC et l'AHA	17
Tableau 4-I: Tableau des points de repères	45
Tableau 5-I: Tableau du profil des sujets au début de l'expérience.....	51
Tableau 5-II: Modes de stimulation optimisant la fonction cardiaque.....	61

LISTE DES FIGURES

Figure 2-1: Principales composantes du cœur	3
Figure 2-2: Composantes du réseau de conduction électrique	4
Figure 2-3: Composantes d'un cardiomyocyte	5
Figure 2-4: Jonctions communicantes	6
Figure 2-5: Différentes phases du potentiel d'action	8
Figure 2-6: Différentes morphologies du potentiel d'action selon les régions.....	10
Figure 2-7: Composantes de l'actine et de la myosine	11
Figure 2-8: Rapprochement des filaments actines et myosines.....	11
Figure 2-9: Composantes d'un électrocardiogramme	14
Figure 2-10: Emplacement des électrodes du resynchronisateur	19
Figure 3-1: Différentes vues du cathéter ballon	23
Figure 3-2: Principales composantes d'une gamma-caméra.....	26
Figure 3-3: Composantes d'un tube photomultiplicateur.....	28
Figure 3-4: Gamma-caméra «e.cam» de la compagnie SIEMENS	29
Figure 3-5: Illustration de la transformée de Radon.....	30
Figure 3-6: Interface de réorientation.....	32
Figure 3-7: Profils de la surface du ventricule gauche	33
Figure 3-8: Exemple d'une courbe de position	34
Figure 3-9: Plan complexe et définition de l'efficacité	35
Figure 4-1: Image fluoroscopique de l'emplacement des cathéters et des électrodes.....	38
Figure 4-2: Modes de stimulation RVapex, LVbasal et BIV	38
Figure 4-3: Interface principale du logiciel développé par l'auteur	40
Figure 4-4: Exemple de signaux acquis durant une ventriculographie sans stimulation.....	41
Figure 4-5: Exemple de signaux acquis durant une ventriculographie pour une stimulation RVapex	42
Figure 4-6: Corrélation des électrocardiogrammes	42
Figure 4-7: Interface servant à délimiter le cycle cardiaque	43

Figure 4-8: Exemples de régions excédantes	45
Figure 4-9: Interface de validation du recalage des surfaces.....	46
Figure 4-10: Exemples d'électrogrammes et ses composantes.....	47
Figure 4-11: Détermination de la dépolarisation et de la repolarisation, méthode Wyatt modifiée.....	49
Figure 5-1: Largeur du complexe QRSe selon la stimulation	52
Figure 5-2: Durée d'activation du ventricule gauche selon la stimulation	53
Figure 5-3: Largeur du QRSe en fonction de la durée d'activation endocardique	54
Figure 5-4: Durée de repolarisation du ventricule gauche selon la stimulation	55
Figure 5-5: Correspondances anatomiques des segments de la carte polaire.....	56
Figure 5-6: Cartes polaires de l'activation électrique selon la stimulation	56
Figure 5-7: Cartes polaires de la repolarisation selon la stimulation	57
Figure 5-8: Délais électromécaniques moyens selon la stimulation.....	58
Figure 5-9: Fraction d'éjection selon l'indice de l'homogénéité de la contraction	59
Figure 5-10: Indice de l'homogénéité de la contraction selon la stimulation	59
Figure 5-11: Fraction d'éjection selon la stimulation	60
Figure 6-1: Surfaces des ventricules gauches non similaires	64

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACC: *American College of Cardiology*

AHA: *American Heart Association*

APD: Durée du potentiel d'action

ART: Délai entre l'activation électrique et la repolarisation

ATP: Adénosine triphosphate

AV: Auriculo-ventriculaire

BIV: Stimulation biventriculaire

CCPA: Conseil canadien de la protection des animaux

CDA: Comité de déontologie animale

CHI: Indice de l'homogénéité de la contraction

CICR: *Calcium Induced Calcium Release*

CRESO: *Composite Residual and Smoothing Operator*

CRT: Thérapie de resynchronisation cardiaque

ECG: Électrocardiogramme

EM: Électromécanique

EP: Électrophysiologique

FC: Fréquence cardiaque

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

ICM: Institut de Cardiologie de Montréal

IL: Invariance du Laplacien

LVbasal: Stimulation ventriculaire gauche

NYHA: *New York Heart Association*

OD: Oreillette droite

OG: Oreillette gauche

QBS: *Quantitative Blood Pool SPECT*

QRSe: Largeur du complexe QRS mesuré sur les signaux durant la cartographie électrique

QRSm: Largeur du complexe QRS mesuré sur les signaux durant la ventriculographie

RS: Réticulum sarcoplasmique

RVapex: Stimulation ventriculaire droite

SEM: Erreur-type de la moyenne

SR: Stimulation naturelle sinusale

SVD: Décomposition en valeurs singulières

^{99m}Tc: Technétium 99 métastable

VD: Ventricule droit

VG: Ventricule gauche

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Dr Bernard Thibault, Evelyn Landry et Hadi Chakor du service d'électrophysiologie de l'Institut de Cardiologie de Montréal de nous avoir permis de nous joindre à leur groupe de recherche.

Je souligne également le soutien de mon directeur, Dr François Harel ainsi que la participation de mes collègues de travail tout au long de ce projet: Vincent Finnerty, Sébastien Authier, Maryse Bolduc, Quam Ngo et Matthieu Pelletier-Galarneau.

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à fournir un apport sanguin adéquat à l'organisme afin d'assurer son bon fonctionnement. Cette condition se manifeste par une multitude de symptômes cliniques qui témoignent d'une défaillance dans l'apport d'oxygène, et qui entraîne une limitation à l'exercice physique. Des études ont démontré qu'une proportion de patients atteints d'insuffisance cardiaque présente une altération dans la séquence de contraction du ventricule gauche ce qui affecte l'efficacité d'éjection du volume sanguin [1, 2].

La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) est un traitement prometteur qui améliore la qualité de vie et diminue la mortalité des patients en insuffisance cardiaque [3-7]. Cette thérapie consiste en l'implantation d'un resynchronisateur biventriculaire qui délivre des stimulations électriques orchestrées de manière à améliorer l'efficacité de contraction du ventricule gauche (VG) et par conséquent, optimiser l'apport sanguin à l'organisme.

L'objectif de ce projet est d'étudier le comportement électromécanique d'un modèle canin insuffisant cardiaque, auquel on a implanté un resynchronisateur. Les signaux électrophysiologiques et les images de ventriculographie isotopique tomographiques seront analysés puis comparés selon différents modes de stimulation. Ce mémoire débutera par un rappel sur les notions d'anatomie et d'électrophysiologie ainsi que sur la pathologie de l'insuffisance cardiaque. Des explications sur le système de cartographie endocardique sans contact et la gamma-caméra utilisée en imagerie cardiaque seront également présentées. Ensuite, le lecteur trouvera les grandes lignes du protocole d'étude ainsi qu'une description du logiciel qui a été développé par l'auteure pour analyser les signaux et les images. Les stratégies pour solutionner les difficultés liées à la combinaison des observations électriques et mécaniques seront également détaillées. Finalement, les résultats des calculs électromécaniques seront comparés avec les valeurs typiques et nous aborderons les limitations de l'étude ainsi que son implication dans la CRT.

CHAPITRE 2 LE CŒUR DANS TOUS SES ÉTATS

2.1 Physiologie cardiaque

2.1.1 Anatomie

Le cœur peut être représenté par deux systèmes de pompes fonctionnant en parallèle. Chaque système est séparé par une paroi commune, le septum et est pourvu d'une oreillette et d'un ventricule [8]. Le cœur droit sert à recueillir le sang veineux systémique, pauvre en oxygène, pour le diriger vers les poumons où il sera réoxygéné. Le cœur gauche, quant à lui, éjecte le sang riche en oxygène provenant des poumons à travers le réseau artériel afin de nourrir l'organisme. Chez un sujet sain, le muscle cardiaque (myocarde) du VG est plus volumineux qu'au cœur droit car il doit développer une pression supérieure pour contrer la résistance artérielle et acheminer le sang à travers tout l'organisme. La contraction ventriculaire est appelée systole et la période de remplissage des ventricules est appelée diastole.

Le cœur possède 4 valves qui permettent au sang d'être expulsé efficacement à travers les différentes cavités. Les valves mitrale et tricuspide empêchent le sang des ventricules de régurgiter dans les oreillettes lors de la systole ventriculaire alors que les valves aortique et pulmonaire empêchent le sang de refluer dans les ventricules pendant la diastole. La Figure 2-1 représente les principales composantes de l'anatomie cardiaque.

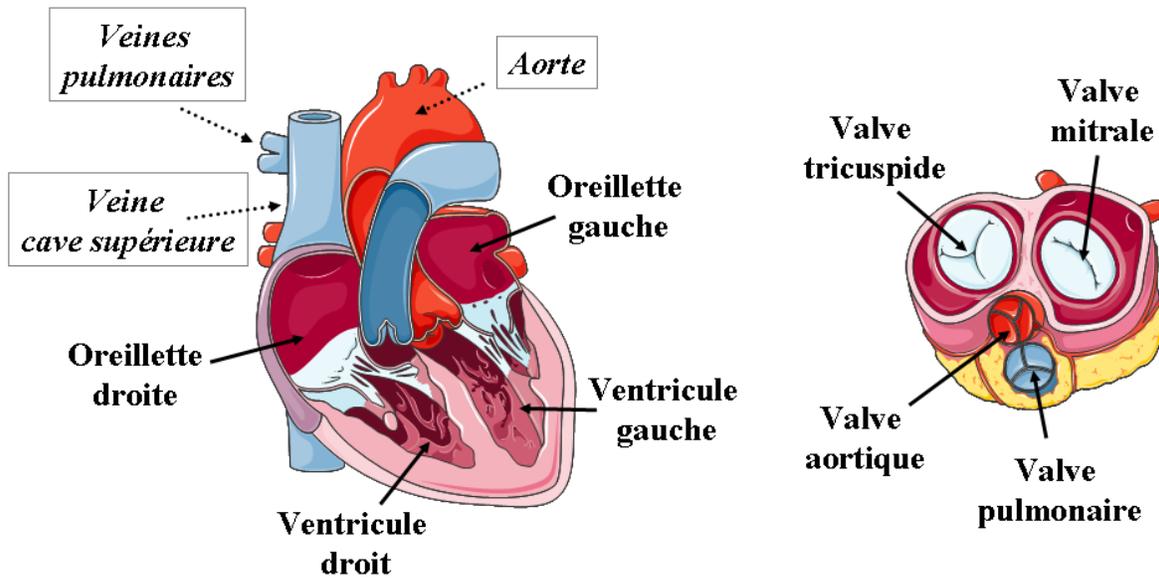


Figure 2-1: Principales composantes du cœur

Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art

Le réseau de conduction électrique

Le cœur est doté d'un réseau électrique spécialisé qui assure l'activation rapide et uniforme du myocarde. Chez un sujet sain, l'origine des impulsions électriques est située dans un regroupement de cellules nommées le nœud sinusal. Ces cellules possèdent une automaticité intrinsèque et sont localisées dans l'oreillette droite (OD). Les impulsions générées se propagent à travers le tissu auriculaire vers le nœud auriculo-ventriculaire (AV) selon deux modes de propagation. Le premier mode utilise les voies de conceptions rapides: les branches Wenkebach et Thorel qui relient le nœud sinusal au nœud AV et la branche Bachmann qui relie les deux oreillettes [9]. Dans le deuxième mode de propagation, l'excitation électrique se propage de cellule en cellule ce qui est jusqu'à 4 fois plus lent [8].

Le nœud AV est un passage électrique obligé entre les oreillettes et les ventricules. Cette région possède une vitesse de conduction inférieure ce qui engendre un délai AV permettant aux oreillettes de compléter leur contraction. À la sortie du nœud AV, les impulsions électriques vont emprunter le faisceau de His bordant le septum pour se diviser en deux branches, aux niveaux des parois ventriculaires libres, afin d'activer simultanément

les ventricules [8, 9]. Aux extrémités de chaque branche, les fibres de Purkinje vont effectuer la transition entre le réseau de conduction rapide et les cellules cardiaques. À partir de ces jonctions, l'excitation électrique se propage de proche en proche permettant d'activer les régions distales. La Figure 2-2 illustre l'anatomie du système de conduction spécialisé.

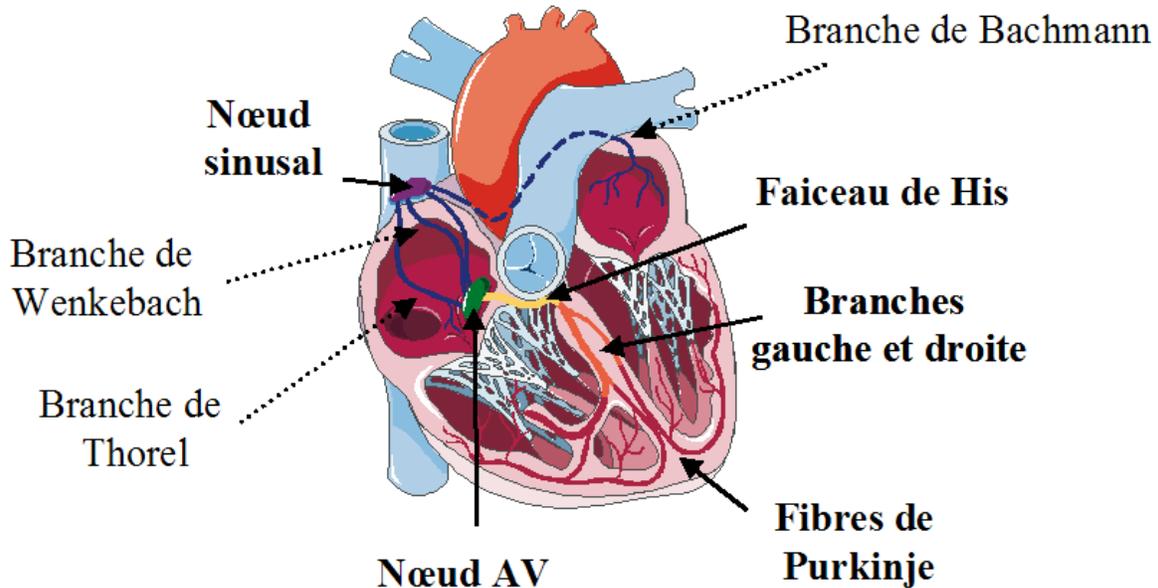


Figure 2-2: Composantes du réseau de conduction électrique

Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art

2.1.2 *Cardiomyocyte*

Un cardiomyocyte est une cellule musculaire cardiaque mononucléaire mesurant en moyenne 25 μm de diamètre et 100 μm de long. Il est constitué de myofibrilles sur lesquelles, nous pouvons distinguer deux lignes hyperdenses nommées les lignes Z. La région de la myofibrille située entre deux lignes Z est nommée sarcomère et possède une longueur variant de 1,6 à 2,2 μm chez l'humain [9, 10]. Finalement, les myofibrilles sont constituées de myofilaments: l'actine et la myosine. La Figure 2-3 illustre les composantes d'un cardiomyocyte.

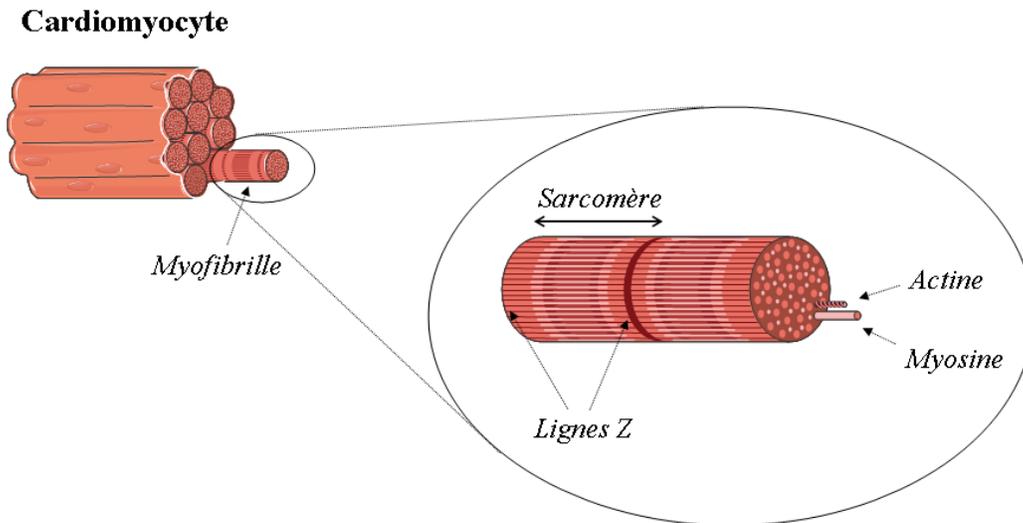


Figure 2-3: Composantes d'un cardiomyocyte

Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art

Les cardiomyocytes possèdent différentes organelles dont un réservoir de calcium nommé réticulum sarcoplasmique (RS). Celui-ci est un élément clé dans l'initialisation et le maintien de la machinerie contractile et est activé suite au passage d'une impulsion électrique. Plus de détails concernant le couplage électromécanique seront présentés dans les prochaines sections.

Les cardiomyocytes ont cette particularité, par rapport aux autres cellules musculaires, de pouvoir transmettre les impulsions électriques efficacement grâce aux jonctions communicantes de faible résistance électrique qui les relient entre elles (voir Figure 2-4). Ces jonctions communicantes sont plus nombreuses aux extrémités axiales des cardiomyocytes et cette disposition favorise l'anisotropie électrique, soit une propagation électrique non uniforme.

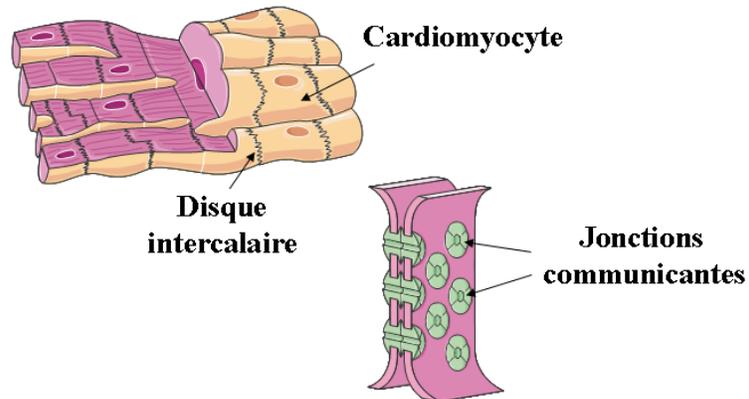


Figure 2-4: Jonctions communicantes

Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art

2.1.3 Potentiel transmembranaire et potentiel d'action

Le cardiomyocyte au repos maintient un équilibre ionique de part et d'autre de sa membrane. La différence des concentrations ioniques entre le milieu interne et externe de la cellule crée une différence de potentiel qu'on nomme potentiel transmembranaire. Les trois ions les plus influents sur son comportement sont le sodium, le calcium et le potassium. Au repos, le sodium et le calcium sont présents en grande concentration dans le liquide interstitiel alors que le potassium est présent en grande concentration à l'intérieur de la cellule [11]. Les échanges ioniques à travers la membrane cellulaire sont possibles via des modes de transport passif comme la diffusion et le gradient électrochimique ou actif comme les échangeurs. Seul le développement théorique du transport passif sera présenté dans cette section.

Prenons l'exemple du potassium qui est un ion positif présent en grande concentration à l'intérieur de la cellule au repos. Cette différence de concentration du potassium de part et d'autre de la membrane crée une force de diffusion le poussant à quitter la cellule pour rétablir l'équilibre ionique. La sortie du potassium rend la cellule plus négative par rapport à l'extérieur ce qui crée un gradient électrochimique incitant ces ions à retourner dans la cellule.

Lors de la diffusion, les ions traversent la membrane par des canaux ioniques spécifiques à chaque espèce. De plus, la membrane cellulaire est semi-perméable car en fonction des conditions électriques et temporelles, les canaux ioniques d'une espèce peuvent être ouverts tandis que pour d'autres, ils seront fermés. Les ions potassiques doivent donc attendre l'ouverture des canaux potassiques pour migrer.

L'équilibre ionique d'un ion présent dans le cardiomyocyte est établi lorsque ses déplacements entrant et sortant de la cellule sont équivalents, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas de changement significatif entre sa concentration intra et extracellulaire. Il existe un potentiel transmembranaire caractéristique pour chaque ion en état d'équilibre (sodium: 70 mV, potassium: -90 mV et calcium: 100 mV). Dès que la membrane devient perméable à une espèce d'ion, le potentiel transmembranaire tend vers son potentiel d'équilibre. Si la perméabilité de la membrane permet à plusieurs types d'ions de traverser, le potentiel d'équilibre sera alors un compromis entre les potentiels d'équilibre de chaque ion et peut être calculé à partir de l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz, exposée ci-dessous pour le potassium, le sodium et le chlore [12, 13].

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K [K^+]_{out} + P_{Na} [Na^+]_{out} + P_{Cl} [Cl^-]_{in}}{P_K [K^+]_{in} + P_{Na} [Na^+]_{in} + P_{Cl} [Cl^-]_{out}} \right) \quad (2-1)$$

V_m = le potentiel transmembranaire en V

P_X = la perméabilité de l'ion X en m/s

$[X]_{out}$ = la concentration extracellulaire de l'ion X en mol/m³

$[X]_{in}$ = la concentration intracellulaire de l'ion X en mol/m³

R = 8.315 J/°K·mol (constante des gaz parfaits)

T = température en °K

F = 9.648 × 10⁴ C/mol (constante de Faraday)

Potentiel d'action

Le potentiel transmembranaire subit continuellement des changements. Cependant, lorsqu'il atteint un certain seuil électrique, il déclenche une série de modifications de la perméabilité de la membrane, autorisant les entrées et les sorties de différentes espèces ioniques. Le potentiel d'action est le potentiel transmembranaire observé pendant ces changements et il est composé de 5 phases, notées de 0 à 4 comme illustre la Figure 2-5 [9].

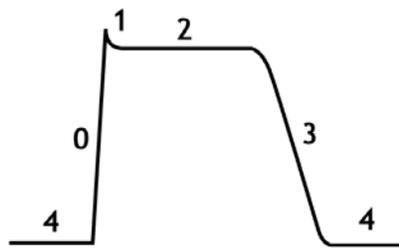


Figure 2-5: Différentes phases du potentiel d'action

➤ Phase 0, la dépolarisation:

Une augmentation du potentiel transmembranaire au-delà d'un certain seuil, crée une augmentation soudaine de la perméabilité au sodium. À cet instant, les canaux sodiques s'ouvrent et une grande quantité d'ions sodiques (des ions positifs) entrent rapidement dans la cellule ce qui la dépolarise. Le potentiel transmembranaire tend alors vers le potentiel d'équilibre du sodium (70 mV). Les canaux sodiques deviennent inactifs par la suite.

➤ Phase 1, repolarisation initiale:

La membrane diminue sa perméabilité sodique pour devenir plus perméable au potassium. La sortie massive du potassium (ion positif) de la cellule va engendrer une première repolarisation. Le potentiel de la membrane tend progressivement vers le potentiel d'équilibre du potassium (-90 mV).

➤ Phase 2, le plateau:

À cet instant, la perméabilité de la membrane cellulaire n'est pas exclusive au potassium, mais également au calcium ce qui permet à cet ion positif de pénétrer dans la

cellule. Cette entrée de calcium est juste nécessaire pour déclencher le relâchement du calcium déjà contenu dans le réticulum sarcoplasmique (RS). En conséquence, la concentration du calcium intracellulaire, initialement d'environ $1 \mu\text{M}$, augmente drastiquement pour atteindre des valeurs de $40\text{-}60 \mu\text{M}$ [11]. Ce processus d'amplification de la concentration du calcium intracellulaire se nomme *Calcium Induced Calcium Release* (CICR). Le plateau présent dans le potentiel d'action est dû à la présence du calcium dans la cellule qui freine la repolarisation amorcée par les ions potassiques. Les canaux calciques deviennent par la suite inactifs.

➤ Phase 3, la repolarisation:

Les échangeurs ioniques actifs font ressortir une petite proportion de calcium pendant que la majorité regagne le RS. Les canaux potassiques demeurent actifs et permettent au potentiel de la cellule d'atteindre le potentiel d'équilibre du potassium (-90 mV), qui est également le potentiel de repos de la cellule. Durant cette période, les canaux calciques et sodiques se réactivent pour restaurer l'excitabilité de la cellule à un potentiel d'action subséquent.

➤ Phase 4, dépolarisation diastolique spontanée:

Les composantes de cette phase sont encore controversées mais les régions cardiaques qui présentent ce comportement, ont la capacité de générer spontanément un autre potentiel d'action pour recommencer le processus.

Périodes réfractaires

Les canaux sodiques sont inactifs durant les phases 1 et 2 du potentiel d'action ce qui empêche la migration des ions sodiques. La cellule est en période réfractaire absolue car il n'est pas possible de l'exciter à nouveau. Lorsque les canaux sodiques redeviennent actifs (à la phase 3), ils rétablissent l'excitabilité de la cellule à un courant de plus forte magnitude. À ce moment, la cellule est en période réfractaire relative [9]. Les périodes réfractaires permettent aux cellules de propager le front d'activation électrique d'une manière unidirectionnelle et allouent le temps nécessaire pour qu'elles puissent compléter leur contraction mécanique. La durée du potentiel d'action varie en moyenne entre 200 à

400 ms et possède une morphologie distincte selon les régions du cœur comme montre la Figure 2-6 [13].

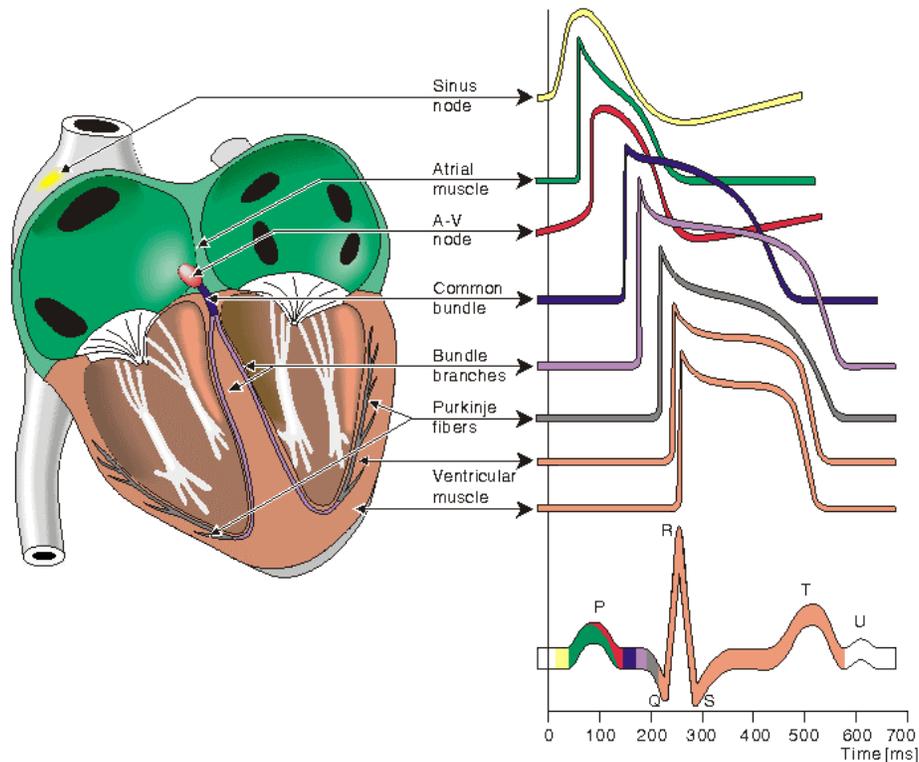


Figure 2-6: Différentes morphologies du potentiel d'action selon les régions

2.1.4 Mécanisme de contraction cellulaire

Le calcium est l'élément essentiel qui amorce et maintient la contraction du cardiomyocyte. Lors de la phase 2 du potentiel d'action, l'ouverture des canaux calciques engendrent un processus de libération du calcium contenu dans le RS et augmente sa concentration intracellulaire. Ce calcium va se lier à la troponine située sur l'actine ce qui fait apparaître des sites de liaison avec la tête de la myosine [10, 14, 15]. La Figure 2-7 illustre les différentes composantes de ces myofilaments.

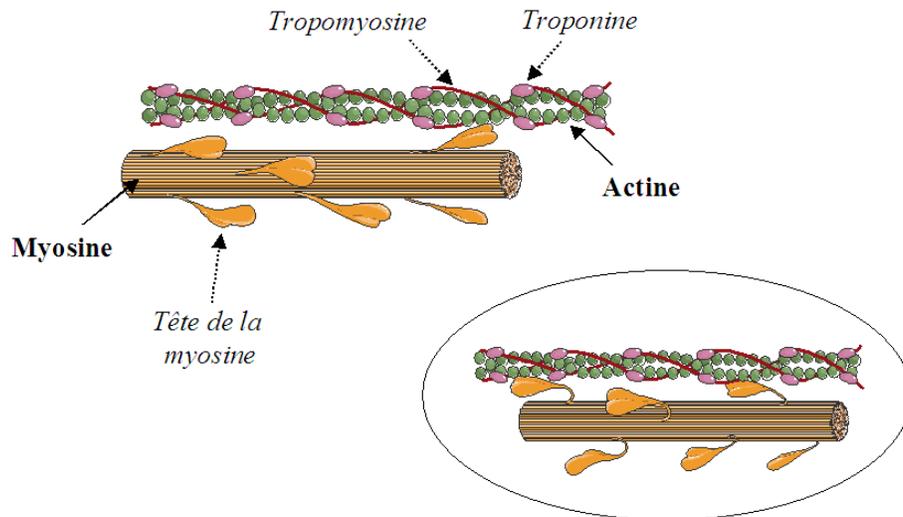


Figure 2-7: Composantes de l'actine et de la myosine

Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art

En utilisant de l'adénosine triphosphate (ATP), les têtes des myosines se fixent sur les sites de liaisons, pivotent et se détachent. Le cycle recommence pour créer un rapprochement progressif de ces myofilaments ce qui raccourcit la longueur du cardiomyocyte et produit l'effet de la contraction. La Figure 2-8 illustre ce phénomène.

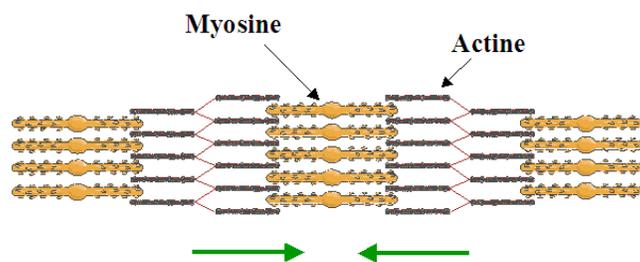


Figure 2-8: Rapprochement des filaments actines et myosines

Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art

Tant que le calcium est présent dans la cellule, la contraction est maintenue. Durant la phase 3 du potentiel d'action, les pompes actives permettent au calcium de regagner le RS ce qui réduit sa concentration intracellulaire. Sans calcium, les sites de liaison entre l'actine et la myosine disparaissent et le cardiomyocyte se relâche.

La force de contraction

Le volume sanguin circulant dans le cœur varie selon les besoins de l'organisme. Pour éjecter un volume de sang équivalent au volume entrant, il existe trois facteurs qui contribuent à régulariser la force de la contraction.

Premièrement, il y a l'effet de la précharge où la force de la contraction ventriculaire est proportionnelle au volume télédiastolique. Au niveau cellulaire, l'augmentation de la précharge étire d'avantage les cardiomyocytes et augmente le chevauchement de l'actine sur la myosine. Ce chevauchement est mesurable par la longueur du sarcomère et est optimal lorsque la superposition entre les deux myofilaments est exacte [10, 16]. Par contre, une précharge trop grande entraîne une perte de la contractilité des cardiomyocytes. Cette relation est connue sous la loi de Frank-Starling.

Le deuxième aspect influençant la force de contraction est la contractilité intrinsèque du myocarde qui dépend de l'expression des canaux ioniques dans la membrane cellulaire et des différents agents qui modulent leur comportement. Par exemple, une entrée importante du calcium permet au cardiomyocyte de se contracter davantage.

Le troisième facteur influençant la force de contraction est la postcharge, soit la résistance que le VG doit contrer pour éjecter le sang. Cette résistance dépend de la condition vasculaire (hypertension ou constriction des vaisseaux) et de la viscosité sanguine du sujet [8].

2.1.4 Parcours électrique

Séquence d'activation normale des ventricules

Les fibres de Purkinje assurent plusieurs points de contact entre le réseau de conduction spécialisé et les cardiomyocytes. En général, la dépolarisation débute dans plusieurs régions subendocardiales, proches de l'apex pour se propager à travers les différentes parois des ventricules. La propagation s'effectue de l'endocarde vers l'épicarde et de l'apex vers la base.

Durant les premiers instants de l'excitation cardiaque (5 à 10 ms), les premiers points de dépolarisation du ventricule droit (VD) apparaissent à proximité du muscle papillaire de l'endocarde. Ensuite, il y a une propagation rapide à travers le septum, les parois libres du VD et finalement vers l'épicarde. L'activation du VD dure environ 20 ms.

Dans le cas du VG, on distingue 3 régions qui se dépolarisent dans les premiers 5 à 10 ms soient la région antérieure paraseptale proche de la valve mitrale, une région centrale du septum gauche et une région postérieure, paraseptale, située à un tiers de distance entre l'apex et la base. Ensuite, ces points d'activation vont s'élargir, devenir confluents (vers 15 à 20 ms) et englober le reste du ventricule vers les 30 ms. La dernière région du VG à se dépolariser est généralement la région postérobasale ou parfois, la région postérolatérale, après même que la dépolarisation ne soit apparue sur l'épicarde des régions initialement excitées. Plusieurs auteurs notent que la vitesse de propagation épi-endo et endo-épi est 46.2 cm/s [17-19]. Le VG se dépolarise en 80 ms, ce qui est plus lent que le VD car ses parois sont plus épaisses [17-19].

Séquence de repolarisation normale des ventricules

Pour ce qui est de la séquence de repolarisation des ventricules, les résultats des différentes études sont encore mitigés. Yuan et al. proposent une séquence de repolarisation semblable à celle de l'activation tandis que l'équipe de Taccardi suggère une relation inverse [20, 21]. Plusieurs éléments contribuent à la différence des résultats dont les variations de la longueur du potentiel d'action selon les régions et selon l'épaisseur du myocarde. De plus, les méthodes de calculs des temps de repolarisation reposent essentiellement sur l'analyse des ondes T des électrogrammes enregistrés par cathéter contact ou reconstruits par des systèmes de cartographie endocardique. Or l'onde T peut avoir différentes morphologies et il ne semble pas avoir de consensus sur son interprétation [18].

2.1.5 Électrogrammes unipolaires

Durant un cycle cardiaque, l'activité électrique des cardiomyocytes engendre des variations électromagnétiques qui sont mesurées en voltage à l'aide d'électrodes extracellulaires.

Plusieurs propriétés du myocarde sont utilisées pour modéliser la propagation du potentiel d'action. Les cardiomyocytes sont connectés entre eux de telle sorte que la vitesse de la propagation électrique est environ 3-4 fois plus grande longitudinalement que transversalement [12]. La présence de jonctions communicantes et l'étroitesse de l'espace entre les cellules permettent d'utiliser la théorie du câble pour modéliser la propagation électrique [13].

Ce sont les variations du potentiel transmembranaire qui modifient le potentiel enregistré. En conséquence, le signal extracellulaire exprime la résultante électrique des régions qui sont sous l'influence d'un potentiel d'action [12]. Lorsque le front de dépolarisation s'approche de l'électrode, celui-ci enregistre un signal positif et lorsque le front s'éloigne, le signal devient négatif. Cette interprétation peut être appliquée dans le cas de la repolarisation en inversant les signes. L'électrode enregistrera un signal négatif lorsque le front de repolarisation s'approche et un signal négatif lorsque celui-ci s'éloigne [12].

2.1.6 Électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est un signal de l'activité électrique cardiaque enregistré à la surface du corps. Il est un outil de diagnostic important car il reflète le comportement électrique résultant de l'ensemble des cardiomyocytes. La Figure 2-9 illustre un tracé d'ECG standard.

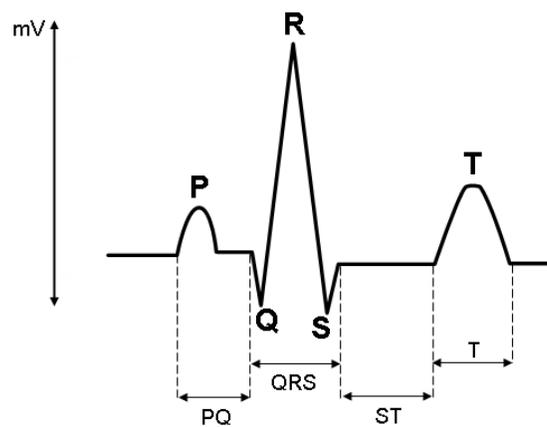


Figure 2-9: Composantes d'un électrocardiogramme

Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art

Les différentes ondes sont classiquement identifiées par des lettres et représentent des instants particuliers de l'activité du cœur pendant le cycle cardiaque. L'onde P représente la dépolarisation des oreillettes précédant leur contraction tandis que le complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire précédant sa contraction. La forme et la largeur du QRS renseignent sur la qualité de l'activation électrique des ventricules et permettent de déceler des troubles de conduction dans cette région. L'intervalle entre l'onde P et le complexe QRS (l'intervalle PR ou PQ illustré à la Figure 2-9) représente le délai de propagation de l'influx électrique au niveau du nœud AV, nécessaire aux oreillettes pour compléter leur contraction. Quant à l'onde T, elle représente la repolarisation des ventricules.

2.2 L'insuffisance cardiaque

2.2.1 Définition de l'insuffisance cardiaque

Lorsque le cœur est incapable de fournir un apport sanguin adéquat à l'organisme, le sujet présente un état d'insuffisance cardiaque qui se manifeste par une constellation de symptômes démontrant le manque d'oxygène. Parmi ces symptômes, on note la dyspnée, la fatigue, la limitation à l'exercice et l'œdème. Une dilatation ventriculaire gauche ainsi qu'une diminution de la fraction d'éjection (FEVG) sont souvent observées chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. La FEVG est définie comme étant le rapport entre le volume d'éjection et le volume maximal du VG [8].

Origines

L'insuffisance cardiaque peut se développer à la suite d'une atteinte structurelle du cœur telles que: une cardiomyopathie valvulaire, une maladie coronarienne, une ischémie, l'hypertension artérielle, les troubles rythmiques ou d'autres troubles métaboliques. Ces troubles peuvent altérer les conditions de propagation électrique, le couplage électromécanique ou bien restreindre le mouvement mécanique de la contraction ventriculaire. En réponse à ces limitations, le cœur développe des stratégies de compensation afin de préserver le débit cardiaque et satisfaire les besoins de l'organisme

[8]. Parmi ces stratégies, mentionnons le changement du rythme cardiaque, l'augmentation de la contractilité myocardique, la modulation de la pression artérielle ou de la balance biochimique. Si le débit cardiaque est maintenu, le sujet ne percevra pas de symptômes cliniques et l'insuffisance sera compensée.

La persistance de ces mécanismes de compensation entraîne un remodelage cardiaque efficace à court terme mais qui, à long terme, détériore progressivement le cœur; sa performance diminuant à mesure que les mécanismes compensateurs vont s'amplifier. Lorsque le débit cardiaque ne peut plus être maintenu, les premiers symptômes cliniques de l'insuffisance cardiaque apparaissent. À ce stade, l'insuffisance est dite décompensée ou symptomatique.

Classification

L'insuffisance cardiaque peut être d'origine systolique ou diastolique selon que les sujets éprouvent de la difficulté lors de l'éjection ou du remplissage des ventricules. Chez les sujets atteints de dysfonction systolique, leur FEVG est inférieure à 40-45% avec généralement une dilatation du VG, un débit cardiaque faible et une contractilité du myocarde diminuée. Quant aux patients atteints de dysfonction diastolique, ils sont généralement asymptomatiques avec une FEVG préservée au repos. Cependant, les symptômes apparaissent à l'effort [8]. Le Tableau 2-I montre la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) qui se base sur l'état fonctionnel du patient et sa tolérance à l'exercice. Plus précisément, il indique le degré d'exercice requis pour que les symptômes apparaissent [8].

Tableau 2-I: Classification NYHA de l'état fonctionnel

Classe NYHA	Degré d'activité pour que les symptômes apparaissent
I	Exercices qui limiteraient des individus normaux
II	Exercices normaux
III	Exercices légers
IV	Au repos

Par consensus, l'*American College of Cardiology* (ACC) et l'*American Heart Association* (AHA) ont proposé une autre classification qui inclue les patients asymptomatiques. Ce classement, décrit dans le Tableau 2-II, évalue la progression de la maladie et est utilisé par les cliniciens afin de moduler l'approche thérapeutique [1, 8, 22].

Tableau 2-II: Évolution de l'insuffisance cardiaque selon l'ACC et l'AHA

Classe ACC/AHA	Définition
A	Patients ayant un risque accru de développer une dysfonction ventriculaire gauche (exemple: hypertension, maladie coronarienne, diabète, historique familiale de cardiomyopathie)
B	Patients avec dysfonction ventriculaire asymptomatique (exemple: insuffisance mitrale, un dysfonction systolique du VG, maladie valvulaire asymptomatique)
C	Patients avec dysfonction ventriculaire symptomatiques (tolérance à l'exercice réduite, dyspnée, fatigue, maladie cardiaque structurelle connue)
D	Patients avec dysfonction ventriculaire terminale réfractaire (symptomatiques au repos malgré une thérapie médicale maximale)

Épidémiologie

Aux États-Unis en 2000, on dénombrait plus de 550 000 nouveaux cas d'insuffisance cardiaque par année [22]. Chez les moins de 75 ans, les hommes sont plus susceptibles de développer la maladie que les femmes mais pour les personnes de plus de 74 ans, le ratio est équilibré [8]. La prévalence de l'insuffisance cardiaque aux États-Unis est d'environ 5 millions de sujets atteints [22].

Au Canada, le syndrome affecte environ 1-2% des Canadiens adultes avec une prévalence de plus de 450 000 patients [23, 24]. Il est également la cause la plus importante d'hospitalisation chez les gens de plus de 65 ans et une forte proportion de ceux-ci qui vont récidiver: 8.7% en moins de 30 jours, 14.1% en moins de 90 jours et 23.6% durant l'année.

Un sujet en insuffisance cardiaque peut se stabiliser, subir une dégénération de son état de santé et être à risque d'une mort subite [24]. Le pronostic de l'insuffisance cardiaque se

détériorer si elle est associée à d'autres comorbidités comme la fibrillation auriculaire. Aux États-Unis, près de 300 000 personnes en meurent chaque année [25].

2.2.2 Dyssynchronisme ventriculaire chez les insuffisants cardiaques

Suite à une insulte cardiaque, il peut arriver que l'influx électrique n'emprunte pas les fibres de conduction spécialisées mais se propage plutôt de cellule en cellule. Ce mode de propagation est jusqu'à 4 fois plus lent et la direction de propagation dépend principalement de l'orientation des fibres dans le myocarde. Par conséquent, on voit apparaître une désorganisation dans la séquence d'activation où certaines régions seront activées plus tardivement; le sujet présente un dyssynchronisme de l'activation électrique. Par exemple, le bloc de branche gauche est un trouble de conduction présent chez plus de 30% des insuffisants cardiaques [22].

Une activation désorganisée est souvent à l'origine d'une réponse mécanique éparse mais sans être l'unique cause. En effet, plusieurs pathologies myocardiques peuvent engendrer un dyssynchronisme de la contraction, par exemple: la présence de tissu cicatriciel suite à un infarctus, la présence d'ischémie ou toutes autres affectations pouvant modifier la contractilité locale du myocarde. Il a été démontré que la présence de dyssynchronisme de la contraction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque diminue le pronostic et augmente la mortalité [25, 26].

L'évaluation du dyssynchronisme de contraction peut être faite à partir de l'ECG, l'échocardiographie, la médecine nucléaire (analyse de phase) et la résonance magnétique (*tagged MRI*). On quantifie le dyssynchronisme en mesurant les délais de contraction entre les différentes parois du VG (délai intraventriculaire) ou entre les deux ventricules (délai interventriculaire). Pour ce qui est du dyssynchronisme électrique, la largeur du QRS est la mesure la plus utilisée ainsi que la durée de l'activation totale de l'endocarde.

2.2.3 Thérapie de resynchronisation cardiaque

Un des traitements les plus prometteurs pour rétablir la fonction du VG et améliorer l'état fonctionnel du patient est la thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) [3-7]. Ce traitement nécessite l'implantation d'un resynchronisateur biventriculaire qui administre des stimulations aux moments et aux endroits stratégiques afin de rétablir la fonction cardiaque. C'est donc une approche électrique de bas voltage (1-3V durant 0.4 ms) permettant de restaurer un trouble mécanique.

Le resynchronisateur comporte un générateur d'impulsions électriques, un boîtier en titane, un connecteur en plastique époxy et 3 électrodes (uni ou bi polaires) isolées. Une électrode est positionnée dans l'OD pour détecter la contraction auriculaire, une deuxième électrode est fixée dans l'apex du VD contre le septum et la troisième électrode est fixée contre la paroi latérobasale du VG, permettant sa stimulation [8]. Le système veineux cardiaque possède une morphologie propre (spécifique) à chaque sujet et l'implantation de l'électrode sur la paroi latérobasale du VG peut s'avérer difficile car cette dernière doit être acheminée à travers ce réseau. La Figure 2-10 illustre l'emplacement des électrodes du resynchronisateur.

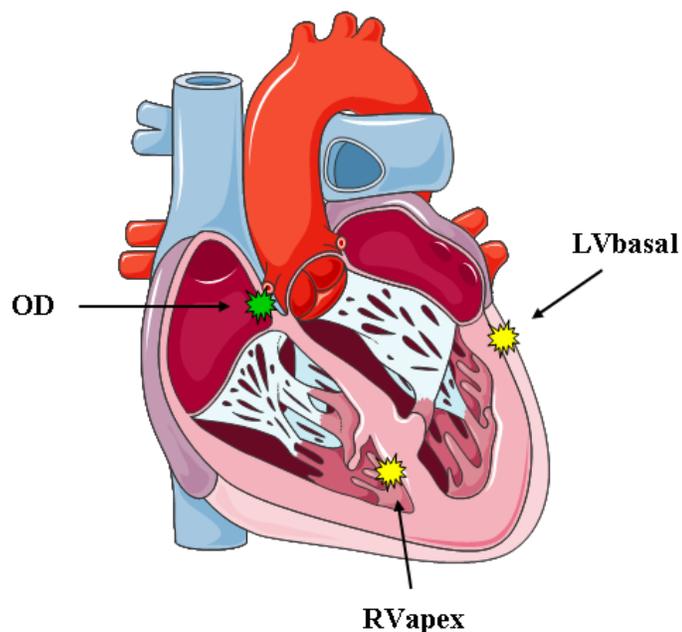


Figure 2-10: Emplacement des électrodes du resynchronisateur

Évaluation de la thérapie

Durant la dernière décennie, plusieurs études cliniques ont évalué l'impact de la CRT sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque comme les études COMPANION, CARE-HF, MIRACLE-ICD, CONTAK-CD et MIRACLE [3-7, 27-29]. Les résultats sont unanimes: amélioration de la condition physique (examen de marche 6 min), de la classe fonctionnelle NYHA, de la qualité de vie, de la FEVG, diminution du volume ventriculaire gauche et réduction de la mortalité. Ces excellents résultats font de la CRT, un traitement de choix pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque et respectant un certain profil. Chez ces patients, on estime que la majorité répondra positivement au traitement.

Critères de sélection

Actuellement, les patients insuffisants candidats à la CRT sont ceux et celles qui demeurent symptomatiques sous traitement médical optimal et qui présentent du dyssynchronisme de la contraction du VG. Concrètement, les critères de sélection sont: une FEVG inférieure ou égale à 35%, une classe fonctionnelle NYHA III – IV (sous traitement médical optimal), une largeur du QRS supérieure ou égale à 120 ms et un rythme sinusal normal (sans fibrillation ou ayant une origine d'activation électrique anormale) [25].

Les non-répondants

On qualifie un patient de non-répondant à la CRT s'il présente au moins un des critères suivants suite à l'implantation du resynchronisateur [8]:

- Détérioration de l'insuffisance cardiaque
- Absence d'amélioration de la classe fonctionnelle (après 6 mois) malgré une diminution du remodelage du VG
- Réponse initiale favorable mais suivi d'un retour à la symptomatologie initiale.

Dans les études CARE-HF et MIRACLE, une proportion de 20-30% des candidats étaient non-répondants à la CRT.

Cette proportion de non-répondant peut être expliquée par l'utilisation de critères de sélection imparfaits. Par exemple, on associe le dyssynchronisme de contraction à la durée

du QRS, mais ce dernier représente plutôt une mesure de l'activation électrique. Or, du fait qu'il y a des variations régionales dans les propriétés contractiles du myocarde, un synchronisme électrique n'implique pas nécessairement un synchronisme de contraction mécanique.

De plus, une étude sur le site d'implantation de l'électrode LVbasal réalisée par D'Ivernois et al., souligne que chez 30% des 90 patients opérés, cette électrode a été implantée via une autre veine que celle qui était initialement ciblée. Cette étude note également que 32% des électrodes était implantées sur la paroi antérieure ou antérolatérale au lieu de la paroi latérale [30]. Des études supplémentaires sont requises pour effectuer un lien entre l'emplacement de l'électrode et la réponse à la thérapie.

La pose d'un resynchronisateur est une opération risquée et coûteuse. Pour augmenter le taux de répondants, plusieurs études sont essentielles pour enrichir les connaissances sur le couplage électromécanique, les mécanismes de l'insuffisance cardiaque et la caractérisation du dyssynchronisme de contraction.

CHAPITRE 3 INSTRUMENTATION

3.1 Cartographie endocardique sans contact

La cartographie endocardique permet d'imager le comportement électrique d'une contraction cardiaque. Couramment utilisée lors d'ablation des sites arythmiques, elle s'avère être un bon outil pour étudier les effets électriques de la CRT chez les patients en insuffisance cardiaque [31, 32]. Parmi les autres techniques similaires, la cartographie sans contact procure une bonne résolution spatiale, un temps d'acquisition court et une utilisation restreinte de la fluoroscopie [33]. Dans les sections qui suivent, les principales composantes du système commercial EnSite 3000® de la compagnie St-Jude Medical ainsi que son fonctionnement seront présentés.

3.1.1 Description du système

Le système est composé d'un cathéter multi-électrodes en forme de ballon, d'un cathéter électrophysiologique (EP) unipolaire standard et d'une station de travail.

Le cathéter ballon

Le cathéter multi-électrodes utilisé par le système EnSite 3000® est muni d'un ballon hermétique, entouré d'un treillis souple (en acier inoxydable et électriquement isolé) pouvant être introduit dans la cavité cardiaque par voie veineuse ou artérielle. La structure supportant le ballon est un guide de diamètre 9F. Inséré à l'intérieur de la cavité cardiaque, le ballon est gonflé par une solution saline contraste et héparinée ce qui déploie le treillis conducteur. Celui-ci adopte une forme ellipsoïdale de dimension 1,8 cm par 4,6 cm et occupe un volume de 7,5 mL dans la cavité [33].

Lors de la conception du cathéter, 64 ouvertures sont pratiquées dans l'isolation par un procédé laser de telle sorte qu'une fois le ballon gonflé, on dispose de 64 électrodes dispersées uniformément à la surface de l'ellipsoïde. La position géométrique de chacune

des électrodes sur le ballon est connue du système. Le guide du cathéter possède une extrémité distale hélicoïdale, facilitant sa fixation. Il est également muni de 4 électrodes: une à son extrémité hélicoïdale, deux à la partie proximale du ballon et une électrode de référence. La Figure 3-1 illustre différentes vues du cathéter: non gonflé, gonflé ainsi qu'un agrandissement sur une des 64 électrodes [34, 35].

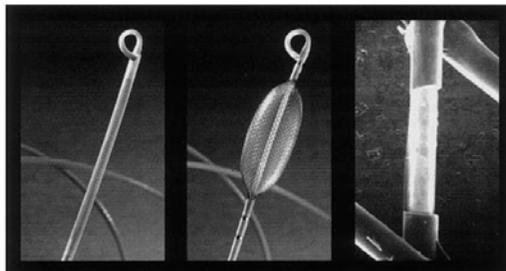


Figure 3-1: Différentes vues du cathéter ballon

Le cathéter électrophysiologique (EP)

Lors de la chirurgie, un cathéter EP indépendant du ballon est utilisé pour balayer la surface endocardique et déterminer la géométrie interne de la cavité. Une stratégie de localisation en temps réel de la position de ce cathéter EP (décrite à la section suivante) permet de reconstruire progressivement la géométrie en 3D de la chambre cardiaque étudiée.

La station de travail

La station de travail du système EnSite 3000® comporte un module d'acquisition et un amplificateur multicanaux permettant d'enregistrer l'ECG à 12 dérivations ainsi que les 64 signaux électrophysiologiques du cathéter ballon en simultané. La station est également pourvue d'un logiciel permettant de reconstruire et d'imager la cavité étudiée, d'afficher les électrogrammes pour visualiser le comportement électrique sur la géométrie et d'exporter des données.

3.1.2 Procédure d'acquisition

La procédure clinique nécessite l'insertion de plusieurs cathéters ainsi que le déploiement de la grille métallique du ballon à l'intérieur de la chambre cardiaque. Les manipulations

sont effectuées sous fluoroscopie et le sujet demeure sous anticoagulothérapie durant la procédure. L'introduction du cathéter EP et du cathéter ballon (dégonflé) est effectuée en canulant l'artère fémorale et en suivant le chemin rétrograde à la circulation sanguine jusqu'au VG. Après avoir fixé le cathéter à l'apex, on injecte une solution saline, héparinée et avec ajout d'un contraste pour dilater le ballon [36-42].

La construction de la chambre cardiaque est basée sur la localisation en temps réel de la position du cathéter EP par rapport au ballon. Le système émet un courant électrique de $50\mu\text{A}$ et de 5.68 kHz entre le cathéter EP et les électrodes de références du ballon. L'analyse du potentiel électrique créé sur le ballon par ce signal permet de localiser son origine donc, la position 3D du cathéter EP [34, 42]. En balayant le cathéter EP contre la cavité, le système accumule un ensemble de coordonnées qui délimite l'endocarde du VG. L'échantillonnage des coordonnées se fait pendant le rythme sinusal environ 6 ms après l'onde R de l'ECG (juste avant la contraction mécanique). Une fois le nuage de points formé, le système utilise un algorithme d'enveloppe convexe pour former une surface endocardique 3D discrétisée à plus de 3000 sommets. À l'aide de la fluoroscopie, l'électrophysiologiste enregistre des points de contrôle anatomiques nécessaires pour orienter le VG dans le référentiel du patient [42]. La procédure est complétée généralement entre 5 à 10 minutes (environ 3 minutes dans le cas d'une oreillette) [34, 41].

Finalement, on procède à l'acquisition des potentiels sur le cathéter ballon durant plusieurs cycles cardiaques et à une fréquence d'échantillonnage de 1,2 kHz. À partir des 64 signaux unipolaires, le système reconstruit plus de 3000 électrogrammes endocavitaires équivalents à des signaux électrophysiologiques enregistrés par cathéters de contact [40, 42].

3.1.3 Reconstruction des potentiels endocardiques

L'activité électrique mesurée sur le ballon provient du champ électrique généré à la surface de l'endocarde lors du passage des fronts de dépolarisation et de repolarisation. La propagation de ces fronts peut être modélisée par des sources de courant situées sur l'endocarde.

Pour reconstruire les électrogrammes sur l'endocarde à partir des signaux mesurés sur le cathéter ballon, il est nécessaire de déterminer le lien d'influence entre ces deux géométries. Sachant que le potentiel mesuré sur une électrode est la résultante de la contribution de toutes les autres sources de l'endocarde et que les sources à proximité d'une électrode seront les plus influentes sur celle-ci, il est possible d'exprimer le lien entre les potentiels des 64 électrodes du ballon et les sources endocardiques par l'équation suivante:

$$V_{ballon} = AV_{endo} \quad (3-1)$$

où V_{ballon} est le vecteur des potentiels sur le cathéter ballon (de taille 64x1) et V_{endo} représente le vecteur des potentiels des sources endocardiques (de taille 3000x1) recherché. Quant à la matrice A, (de dimension 64x3000) elle est fonction de la conductivité du sang qu'on suppose constante et de la géométrie des surfaces [28, 35, 43-45].

L'estimation de plus de 3000 sources à partir de seulement 64 mesures est un problème mal posé et de ce fait, possède une infinité de solutions. Il est donc nécessaire d'employer des techniques de régularisation pour choisir la solution la plus stable et offrant une énergie minimale. Le système EnSite 3000® utilise la technique de régularisation de Tikhonov d'ordre zéro, combinée avec une méthode a posteriori de CRESO (*Composite Residual and Smoothing Operator*) et ajuste la solution finale à l'aide d'une spline [45].

3.1.4 Évaluation de la technologie

Le système EnSite 3000® permet de calculer une cartographie de bonne résolution (plus de 3000 sommets) de l'activation électrique en peu de battements cardiaques. De plus, la progression du cathéter EP peut être suivie sans fluoroscopie ce qui réduit l'exposition aux radiations [36, 38, 42, 46].

Plusieurs études [36, 39, 40, 46, 47] ont démontré que la procédure d'acquisition du système EnSite 3000® est sécuritaire. La précision du système de localisation est millimétrique et la corrélation entre les signaux reconstruits et ceux mesurés par cathéter

contact est bonne (jusqu'à 0.9) si la distance entre le ballon et la paroi de l'endocarde est inférieure à 34 mm.

3.2 Ventriculographie isotopique tomographique

La ventriculographie isotopique est une modalité d'imagerie nucléaire servant à l'analyse de la fonction cardiaque du VG. Elle est basée sur le calcul de la biodistribution des globules rouges marqués au technétium 99 métastable (^{99m}Tc). Ce radiotraceur émet par désintégration (transition isomérique), des photons gamma qui sont captés par les détecteurs à scintillation d'une gamma-caméra. Un logiciel a été développé par l'équipe de recherche pour segmenter les surfaces des cavités cardiaques et étudier le mouvement mécanique de la contraction. Cette section traitera des constituants d'une gamma-caméra (Figure 3-2), du protocole clinique, de la reconstruction d'images, de la segmentation des surfaces et du calcul des paramètres de la contraction cardiaque.

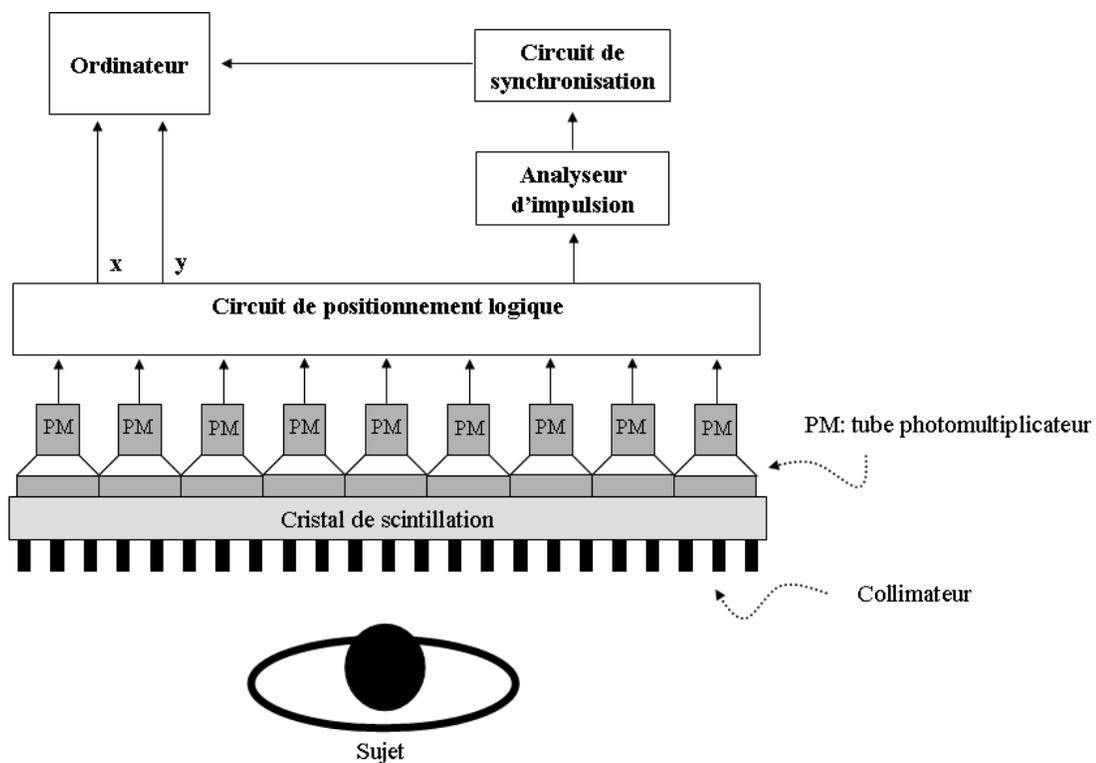


Figure 3-2: Principales composantes d'une gamma-caméra

3.2.1 Gamma-caméra à scintillation

Radioisotope

Le radioisotope le plus utilisé en imagerie nucléaire est le technétium 99 métastable (^{99m}Tc) pour plusieurs raisons. La première est sa courte demi-vie (environ 6h) qui est à la fois suffisante pour compléter les acquisitions et ne surexpose par le sujet aux radiations. La seconde est l'énergie unique du photon gamma libéré (140,5 keV) qui lui permet de traverser les tissus biologiques sans atténuation importante avant d'atteindre le détecteur. Lors d'un examen de ventriculographie, les globules rouges du sujet sont marqués in vivo de façon autologue: les globules rouges proviennent du même sujet. Il faut prévoir une durée d'attente d'environ 20 minutes entre le radiomarquage et l'acquisition.

Collimateur

Le collimateur est une grille de plomb qui est essentielle dans le processus de la formation des images car il limite la direction des photons qui vont interagir avec le cristal de scintillation, situé dans les détecteurs de la caméra. Un collimateur doté d'orifices fins permet d'obtenir une bonne résolution spatiale mais diminue le nombre de photons détecté. Le choix de cette composante représente un compromis entre la résolution spatiale acceptée et une sensibilité nécessaire. Dans le cadre de ce projet, un collimateur de type *Low Energy High-Resolution* et doté d'orifices parallèles est utilisé [48, 49].

Cristal de scintillation

Le cristal de scintillation possède la propriété d'émettre de la lumière (des photons visibles) après avoir reçu un dépôt d'énergie provenant d'un rayonnement énergétique. Chaque photon gamma interagit avec le cristal par scintillation en libérant des photons lumineux par interaction photoélectrique ou par diffusion Compton (collisions avec d'autres atomes à travers les différents matériaux, résultant en une perte d'énergie du photon) [48]. Le matériau le plus utilisé est l'iodure de sodium dopé au thallium $\text{NaI}(\text{Tl})$, scellé dans un boîtier en aluminium pour le protéger contre l'humidité [48, 49].

L'épaisseur du cristal est choisi à l'achat de la gamma-caméra en fonction de l'énergie utilisée lors des examens et varie typiquement de $\frac{1}{4}$ à 1 pouce. Plus il est épais, plus il sera

efficace pour stopper les photons à hautes énergies. Cependant, les photons lumineux libérés par scintillation voyagent dans tous les sens. Plus le cristal est épais, plus il y aura de photomultiplicateurs qui détecteront des photons et plus il y aura des incertitudes sur le calcul de la position de l'événement (diminuant la résolution spatiale) [48, 49].

Tubes photomultiplicateurs

Les photons lumineux émis par le cristal de scintillation sont détectés par les tubes photomultiplicateurs. Chaque tube est constitué d'une photocathode qui détecte les photons visibles pour les transformer en courant électrique (libération d'électrons par effet photoélectrique) et de plusieurs dynodes qui amplifient ce courant. La Figure 3-3 illustre ce phénomène:

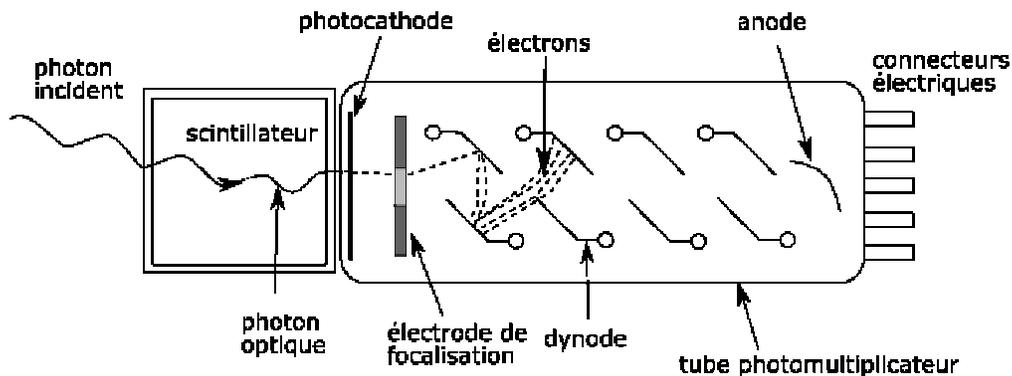


Figure 3-3: Composantes d'un tube photomultiplicateur

Pour chaque photon gamma détecté par le scintillateur, la photocathode émet des électrons qui entrent dans un circuit d'amplification à haut voltage (un différentiel total de 1000V) pour obtenir une impulsion de courant, proportionnel à l'énergie du photon initial, pouvant aller de quelques millivolts à plusieurs volts. Un détecteur est habituellement composé de 30 à 90 photomultiplicateurs disposés dans une configuration hexagonale [48].

Le circuit de positionnement et l'analyseur d'impulsion

Le circuit de positionnement sert à situer le lieu de détection du photon incident et à calculer son dépôt d'énergie. Pour situer l'origine de la détection, l'algèbre d'Anger est utilisée, analysant l'amplitude de l'impulsion de chaque photomultiplicateur et calculant le

centre de masse. Quant à l'énergie totale déposée, elle est la somme des amplitudes de courant de tous les photomultiplicateurs. Cette énergie est utilisée par l'analyseur d'impulsion pour exclure les détections de photons provenant des diffusions Compton en rejetant les événements qui n'appartiennent pas à une fenêtre énergétique précise [48].

Tomographie

L'émission des photons gamma s'effectue dans toutes les directions et l'usage d'un collimateur à orifices parallèles permet de détecter uniquement ceux qui frappent perpendiculairement le détecteur. Pour chacune des projections, le détecteur est positionné à un angle connu et enregistre la position de chaque photon gamma accepté dans la fenêtre énergétique pour une durée de temps déterminée [48]. Si on effectue un balayage des angles autour du sujet, on obtient une tomographie où chaque image planaire est une projection angulaire comme le montre la Figure 3-4.

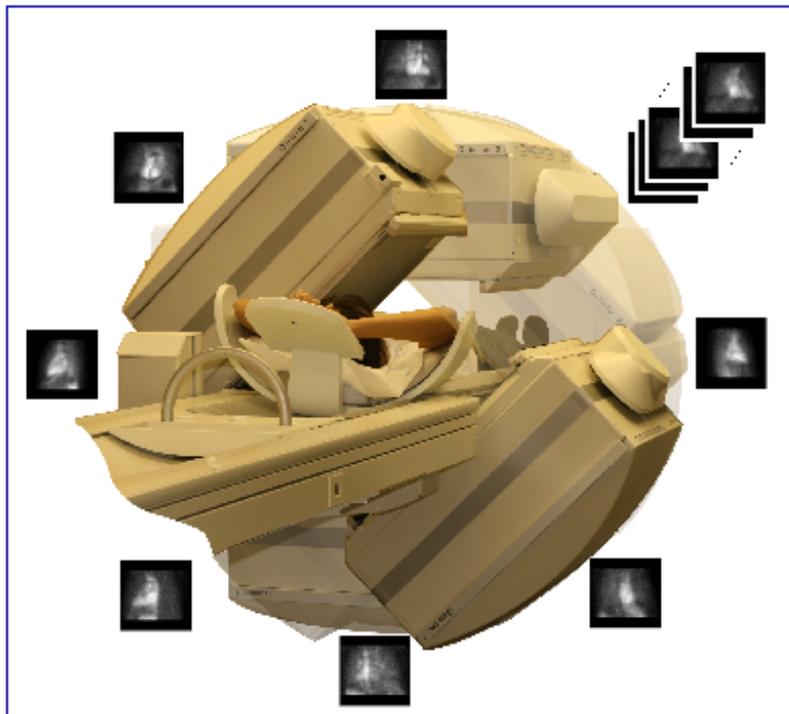


Figure 3-4: Gamma-caméra «e.cam» de la compagnie SIEMENS

Acquisition synchronisée

La synchronisation de chaque projection est nécessaire pour analyser la dynamique de contraction mécanique. Le signal de l'ECG est utilisé afin de classer chaque photon détecté à la bonne phase du cycle cardiaque (le cycle pouvant être séparé en 8 ou 16 intervalles comme illustre la Figure 3-4). En utilisant cette approche pour chaque projection, on obtient une tomographie synchronisée [48].

3.2.2 Reconstruction des images

Chaque projection angulaire d'une ventriculographie isotopique tomographique $g(l, \theta)$, est représentée mathématiquement par la transformée de Radon et est illustrée à la Figure 3-5.

$$g(l, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x(s), y(s)) ds \quad (3-2)$$

où

$$\begin{aligned} x(s) &= l \cos \theta - s \sin \theta \\ y(s) &= l \sin \theta - s \cos \theta \end{aligned}$$

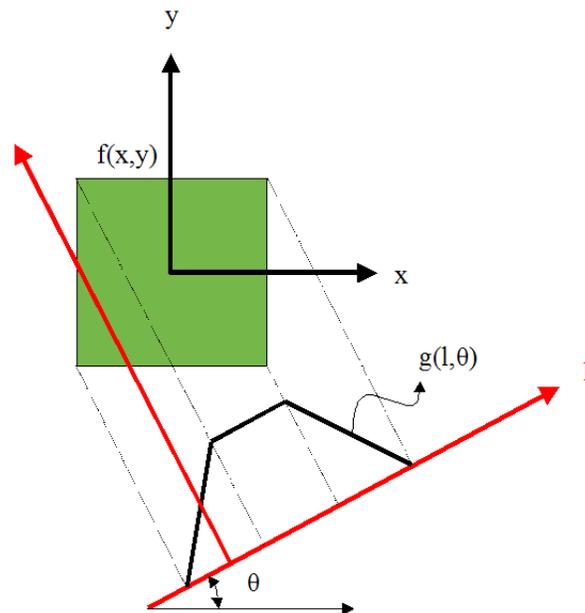


Figure 3-5: Illustration de la transformée de Radon

À partir des projections $g(l, \theta)$, on désire reconstituer les images de coupe représentées par $f(x, y)$. Par définition, la transformée de Fourier 2D de cette fonction est donnée par

$$F(u, v) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-i2\pi(ux+vy)} dx dy \quad (3-3)$$

En exprimant la transformée de Fourier inverse de cette équation en coordonnées polaires, on obtient:

$$f(x, y) = \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} F(\rho \cos \theta, \rho \sin \theta) e^{i2\pi\rho(x \cos \theta + y \sin \theta)} \rho d\rho d\theta \quad (3-4)$$

Le théorème de la tranche de Fourier permet d'établir la relation suivante:

$$G(\rho, \theta) = F(\rho \cos \theta, \rho \sin \theta) \quad (3-5)$$

où $G(\rho, \theta)$ est la transformée de Fourier de la projection $g(l, \theta)$ et $F(\rho \cos \theta, \rho \sin \theta)$ représente l'échantillonnage sur une ligne passant par l'origine et d'angle θ de la transformé de Fourier de l'image $f(x, y)$. En substituant cette relation dans l'équation (3.4) et en effectuant des simplifications, on obtient:

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \left[\int_{-\infty}^{\infty} |\rho| G(\rho, \theta) e^{i2\pi\rho l} d\rho \right]_{l=x \cos \theta + y \sin \theta} d\theta \quad (3-6)$$

Cette opération consiste à filtrer la transformée de Fourier de la projection avec un filtre fréquentiel, effectuer la transformée de Fourier inverse et rétroprojeter dans l'espace pour chaque θ afin de reconstruire l'image en coupe $f(x, y)$ [48].

3.2.3 Segmentation des surfaces et analyse des courbes de déplacements

Le logiciel de segmentation développé par l'équipe de recherche du Dr Harel filtre les images reconstruites avec un filtre de Butterworth d'ordre 5 en choisissant un seuil qui élimine les fréquences dont le rapport signal sur bruit est inférieur à 10%. On procède ensuite à une réorientation manuelle selon les grands axes du VG [50]. La Figure 3-6 illustre cette opération.

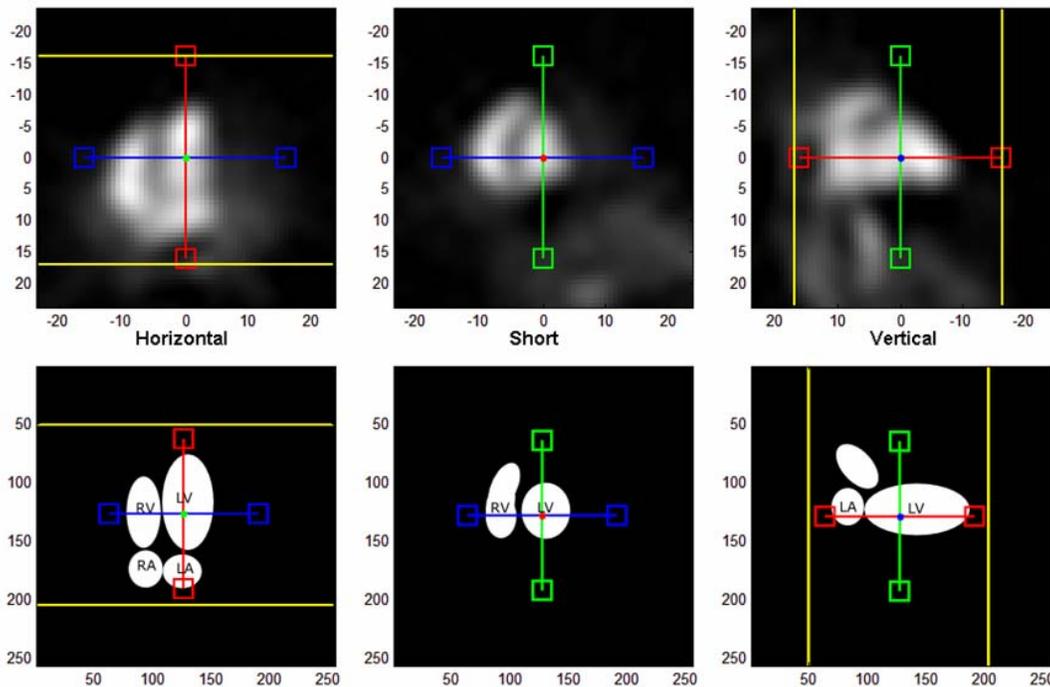


Figure 3-6: Interface de réorientation

Pour analyser la dynamique de la contraction, on segmente les images pour délimiter les surfaces des cavités et ce, pour chaque portion de cycle. Pour ce faire, on crée une surface initiale à partir de l'image moyenne puis on l'améliore par invariance du Laplacien (IL). Cette méthode proposée par l'équipe de recherche, consiste essentiellement à calculer le Laplacien 3D échantillonné sur environ 400 profils, le long de la normale à la surface, pour des filtres 3D Butterworth appliquée à différentes fréquences de coupures. Pour chaque profil, on détermine la position de la frontière de la surface comme étant celle où le Laplacien varie le moins. La Figure 3-7 illustre les profils sur la surface du VG:

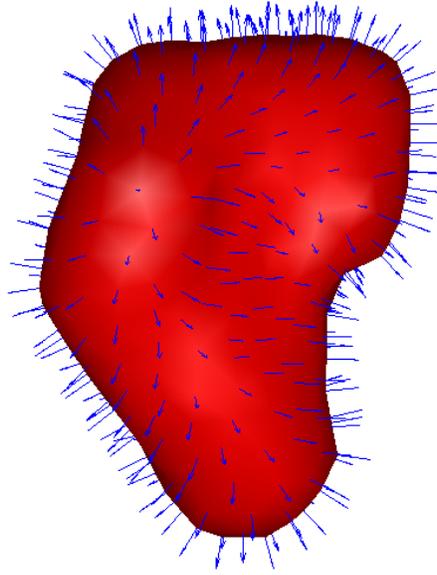


Figure 3-7: Profils de la surface du ventricule gauche

À partir des profils de la surface initiale, on recalcule la frontière pour chacune des 16 intervalles du cycle cardiaque afin d'obtenir une surface dynamique discrétisée à plus de 400 sommets. On définit la courbe de déplacement de chaque sommet dans le temps comme étant la distance entre la position actuelle d'un sommet par rapport à la position du sommet sur la surface initiale. Ces courbes de positions sont filtrées spatialement et temporellement. Un déplacement positif est dirigé vers l'extérieur de la surface tandis qu'un déplacement négatif signifie que le sommet se déplace vers l'intérieur. L'exemple d'une courbe de position illustrée à la Figure 3-8 permet de distinguer la systole et la diastole ventriculaire ainsi que la systole auriculaire.

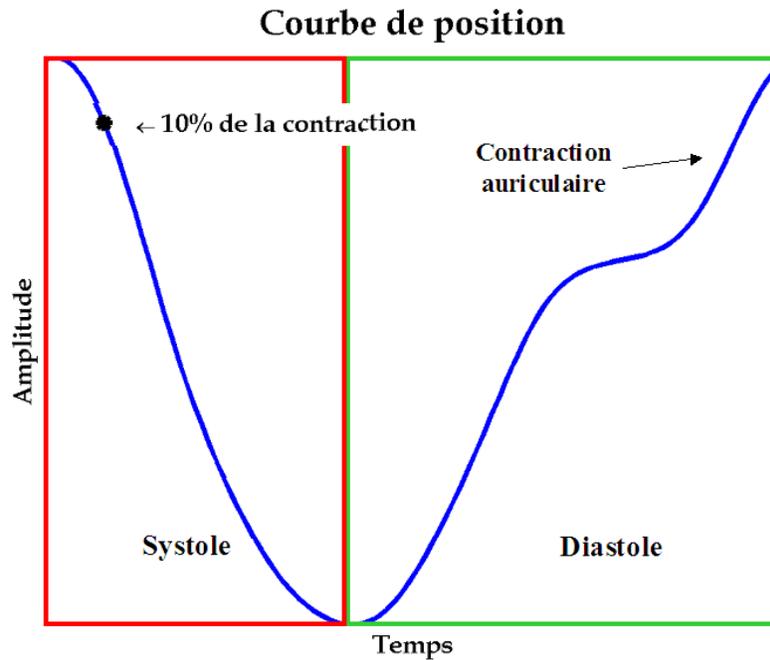


Figure 3-8: Exemple d'une courbe de position

Chaque courbe de position est représentée par un vecteur polaire illustré à la Figure 3-9a. L'amplitude A représente la magnitude totale du déplacement et la phase θ est le temps d'initiation du déplacement. Ce temps d'initiation est défini comme l'instant où on observe un déplacement significatif (10% du déplacement maximal) vers le centre du VG et est pondéré par la durée du cycle cardiaque.

En comparant chaque vecteur avec l'ensemble, on définit l'efficacité par la projection de ce sommet sur la moyenne, comme l'illustre la Figure 3-9b. Si la projection est positive (flèche verte), le sommet contribue positivement à l'éjection. Si la projection est négative (flèche rouge), le sommet est nuisible à l'éjection car il se contracte tardivement (plus d'un quart de cycle de retard). Finalement, l'indice de l'homogénéité de la contraction (CHI) est définie par l'efficacité moyenne pondérée par l'amplitude moyenne de la contraction [50]. Un CHI théorique de 0% indique qu'il y a un dyssynchronisme total de la contraction tandis qu'un CHI théorique de 100% représente un synchronisme général.

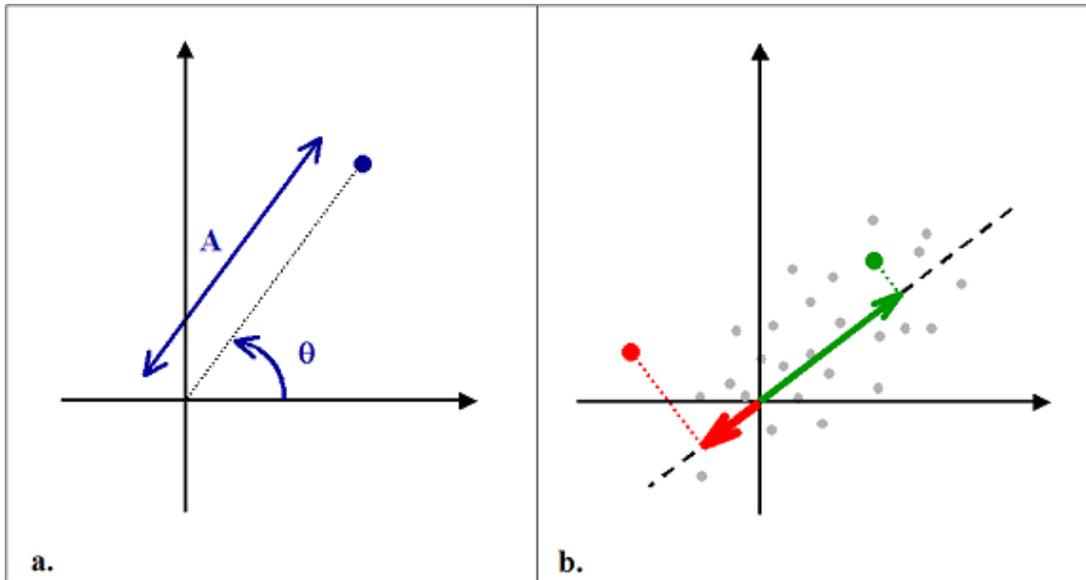


Figure 3-9: Plan complexe et définition de l'efficacité

La surface est composée de facettes triangulaires permettant de calculer le volume de la cavité en sommant les tétraèdres qu'elles forment avec le centre de la surface. Les volumes de la cavité sont calculés pour chacune des 16 portions de cycle ce qui permet de déterminer la FEVG.

3.2.4 Évaluation du logiciel de segmentation

Une étude a été réalisée par l'équipe d'Harel et al. [50], pour comparer les FEVG calculées à partir du logiciel de segmentation et celle calculées avec le logiciel commercial *Quantitative Blood Pool SPECT* (QBS) de la compagnie *Cedars-Sinai Medical Center* (Los Angeles, CA). À partir des mêmes images, les FEVG sont évaluées avec les deux modalités et comparées avec la modalité de référence, la ventriculographie planaire. Les résultats montrent que la FEVG calculée avec la méthode de l'IL corrèle mieux avec la ventriculographie planaire ($r = 0.84$, $P < 0.0001$) que le logiciel QBS ($r = 0.77$, $P < 0.0001$).

CHAPITRE 4 PROTOCOLE ET MÉTHODOLOGIE

4.1 Protocole avec sujets canins

L'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) possède un Comité de déontologie animale (CDA) dont les responsabilités sont de:

- S'assurer que les utilisateurs se conforment aux exigences du Conseil Canadien de la protection des animaux (CCPA)
- Veiller à ce que les animaux bénéficient des soins vétérinaires offerts par un personnel compétent
- Établir des procédures minimisant la douleur et permettant d'effectuer les manipulations appropriées
- Évaluer, approuver, amender et renouveler les protocoles d'études.

Ce projet de recherche est approuvé par le CDA et est réalisé conjointement avec le département d'électrophysiologie de l'ICM. On a choisi un modèle canin pour sa robustesse et son aisance à développer une défaillance cardiaque. Le choix d'un animal de grande taille est préférable afin de s'adapter aux cathéters normalement utilisés chez l'humain pour évaluer la fonction hémodynamique. Cette section décrira les manipulations et les acquisitions faites sur le sujet canin dès son arrivée à l'animalerie jusqu'à fin de la journée de l'expérience.

Avant la journée de l'expérience

Une évaluation de l'état de santé est effectuée sur l'animal dès son arrivée avant de le laisser s'acclimater durant 2-3 jours à l'animalerie. Par la suite, on implante un stimulateur standard (une électrode implantée dans l'OD et une autre implantée dans l'apex du VD) qu'on programme à une fréquence cardiaque d'environ 240 bpm durant 3-4 semaines. Ces conditions sont favorables pour que l'animal développe de l'insuffisance cardiaque au VG [51]. Des évaluations à l'échographie sont effectuées fréquemment pour suivre la

progression de l'état de l'animal et au besoin, pour ajuster la fréquence de stimulation. À la veille de la journée d'expérience, on mesure la FEVG.

Durant la journée de l'expérience

Un tranquillisant est injecté à l'animal 15 minutes avant le rasage. Ensuite, on installe les électrodes de l'ECG, on déprogramme le stimulateur et on injecte au chien une solution de kétamine/valium avant l'intubation et l'anesthésie à l'isoflurane. Plusieurs voies d'accès sont pratiquées pour l'insertion des cathéters. À cet instant, 3 mL de sang sont prélevés pour effectuer le marquage radioactif suivant la procédure UltraTag®. Les cathéters de pression (Millar) sont insérés dans les ventricules et dans l'aorte de l'animal à l'aide de la fluoroscopie. L'animal est transporté au laboratoire de médecine nucléaire pour être installé sur la gamma-caméra.

Après avoir injecté le sang radiomarqué à l'animal, une ventriculographie tomographique de référence (sans stimulation, SR) est effectuée. L'ECG est enregistré tout au long de l'acquisition. Ensuite, l'animal est transféré au laboratoire d'électrophysiologie pour implanter la troisième électrode du resynchronisateur au niveau de la paroi latérobasale du VG (en canulant le sinus coronaire). Les cathéters du système EnSite 3000® sont insérés dans le VG pour construire la géométrie de l'endocarde et acquérir les signaux de référence (sans stimulation) sur le ballon. Ces manipulations sont effectuées sous fluoroscopie comme montre la Figure 4-1.

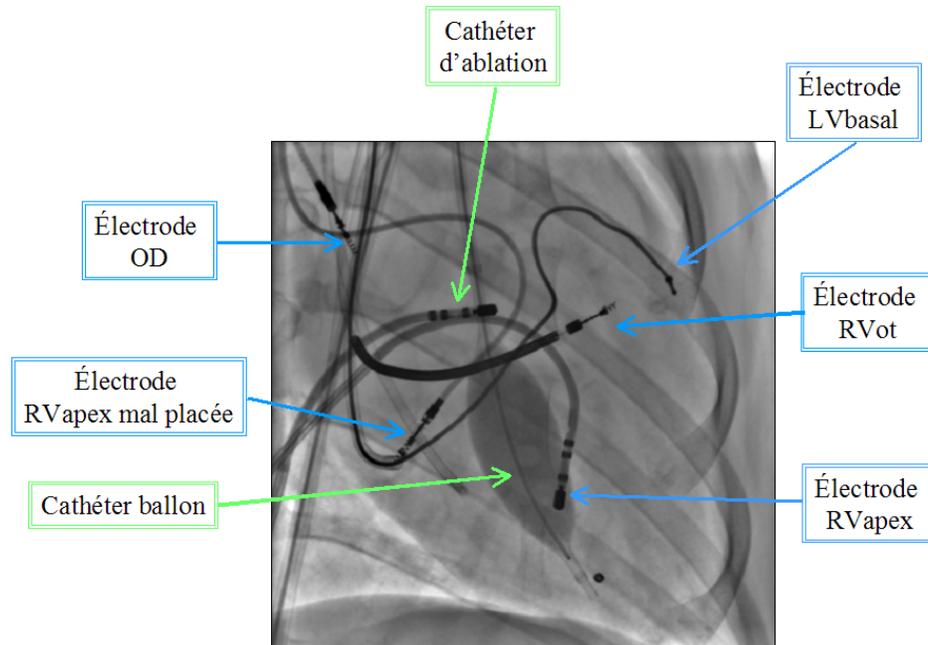


Figure 4-1: Image fluoroscopique de l'emplacement des cathéters et des électrodes

Après avoir testé les différentes électrodes pour s'assurer de leur fonctionnalité et déterminer le seuil de capture du myocarde à proximité, le nœud AV est détruit par radiofréquences. Le délai AV (entre l'électrode dans l'OD et les électrodes du VG) est ajusté (50 ou 75 ms) pour permettre aux oreillettes de terminer leur contraction avant l'activation des ventricules. Les signaux électriques du cathéter ballon sont ensuite enregistrés pour les modes de stimulation suivantes: RVapex (Figure 4-2a), LVbasal (Figure 4-2b) et BIV (Figure 4-2c).

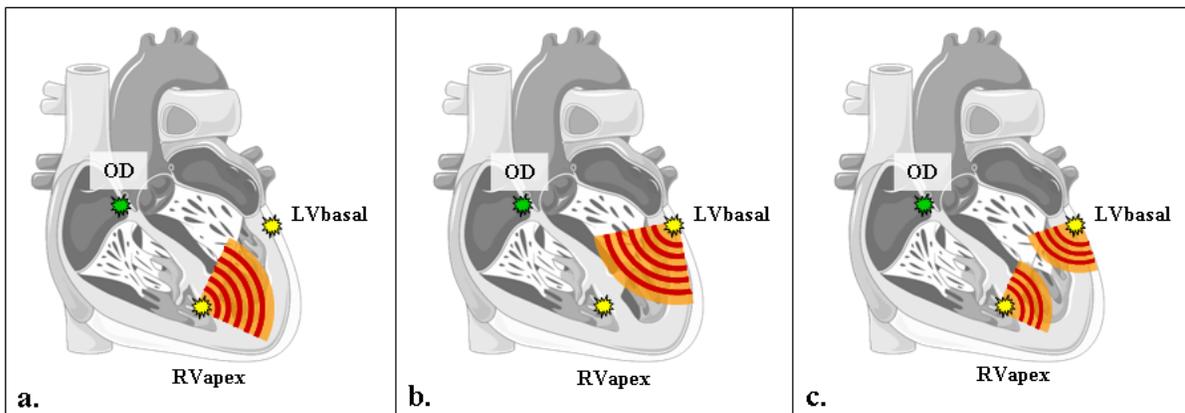


Figure 4-2: Modes de stimulation RVapex, LVbasal et BIV

Suite aux acquisitions électriques, l'animal est transféré au laboratoire de médecine nucléaire pour effectuer l'acquisition des images de ventriculographies tomographiques ainsi que l'ECG pour les mêmes modes de stimulations (RVapex, LVbasal et BIV). À la fin de l'expérience, il est sacrifié par injection d'une solution de chlorure de potassium (KCl).

4.2 Logiciel d'analyse électromécanique et algorithmes

Le point central de ce projet est l'analyse ainsi que la mise en commun des données provenant des deux modalités d'imagerie. Pour effectuer ces tâches, un logiciel doté de plusieurs interfaces graphiques a été implémenté sur une plate-forme de développement MATLAB® R2007b. Cette section décrira les principales interfaces du logiciel développé par l'auteure ainsi que les différents algorithmes d'analyse des surfaces et des signaux.

4.2.1 Description de l'interface principale du logiciel développé

La Figure 4-3 montre l'interface principale qui permet de récupérer et de manipuler les surfaces, les électrogrammes et les courbes de position.

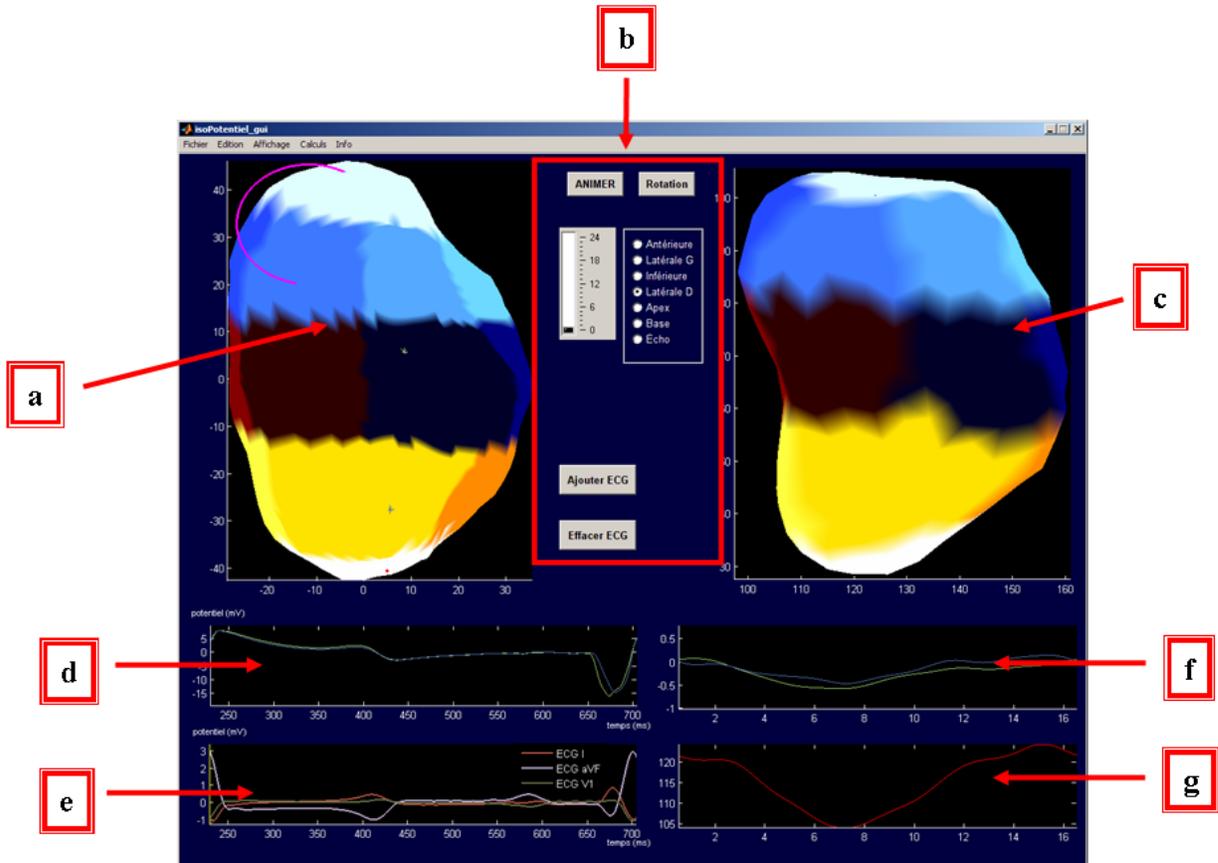


Figure 4-3: Interface principale du logiciel développé par l'auteur

L'interface principale permet de visualiser les surfaces provenant du système de cartographie endocardique et provenant de la segmentation (représentées respectivement en **a** et en **c**). Les options illustrées en **b** sont implémentées pour observer les surfaces sous différentes inclinaisons et l'option «animer» permet de visualiser les fronts de la propagation électrique sur ces surfaces durant un cycle cardiaque. La courbe de volume est affichée en **d** ainsi que trois dérivations de l'ECG sont présentées en **e**. En sélectionnant une région sur la surface électrique, les électrogrammes et les courbes de positions respectives s'affichent sur les graphiques **f** et **g**. Finalement, l'interface est dotée d'un menu conventionnel où il est possible de charger une étude, d'effectuer des manipulations précises, d'enregistrer les résultats et d'accéder aux autres interfaces.

4.2.2 Manipulations des électrogrammes

La station de travail du système EnSite 3000® reconstruit environ 3000 électrogrammes virtuels sur la surface de l'endocarde. De plus, elle permet l'exportation de l'ECG, de la surface endocardique discrétisée à 2050 sommets (le maximum permis par le système), des repères anatomiques identifiés par l'électrophysiologiste et des électrogrammes d'une longueur de 2 cycles cardiaques pour chaque mode de stimulation.

Détermination de l'origine du cycle cardiaque

Les Figure 4-4 présente les signaux enregistrés durant l'acquisition d'une ventriculographie sans resynchronisation. Une onde carrée (en rouge) identifie l'onde R de l'ECG (en bleu) et est utilisée pour synchroniser la gamma-caméra.

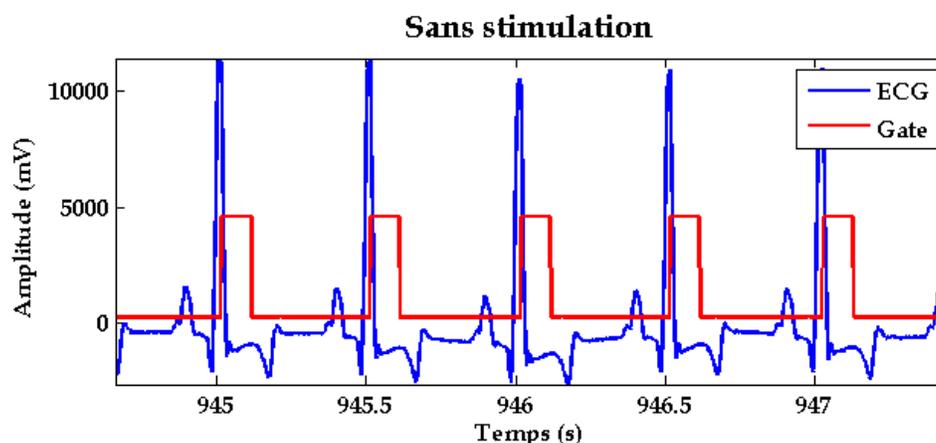


Figure 4-4: Exemple de signaux acquis durant une ventriculographie sans stimulation

La Figure 4-5 illustre les signaux enregistrés durant l'acquisition d'une ventriculographie pendant une stimulation RVapex. Pour éviter que le signal de synchronisation de la gamma-caméra ne soit dépendant de la forme de l'onde R, le signal de synchronisation de la gamma-caméra (en rouge) sera toujours générée à partir du senseur de l'oreillette du resynchronisateur externe (en vert), et ce pour tous les modes de stimulation.

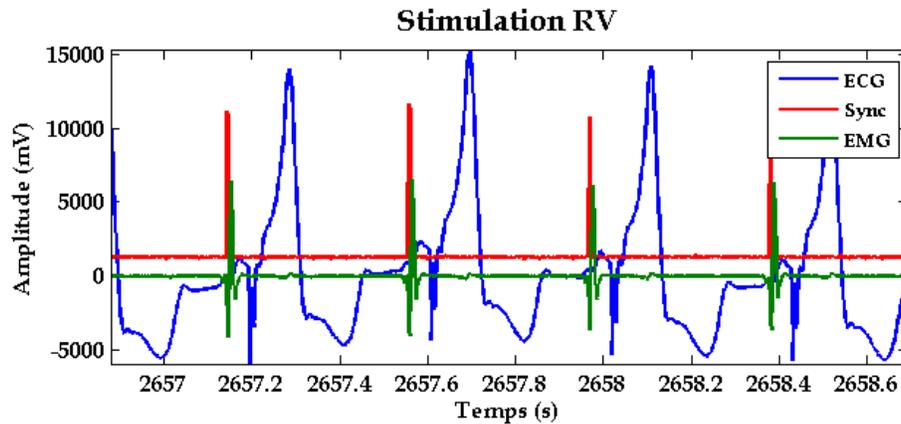


Figure 4-5: Exemple de signaux acquis durant une ventriculographie pour une stimulation RVapex

Le signal de resynchronisation de la gamma-caméra permet de fragmenter l'ECG en plusieurs séquences d'un cycle cardiaque. Ces fragments sont interpolés par remplissage de zéro fréquentiel afin de maintenir un nombre d'échantillons constant par cycle puis moyennés. Le calcul des délais électromécaniques nécessite une origine du cycle cardiaque commune aux deux modalités. L'intercorrélation entre l'ECG moyen provenant de la ventriculographie et celui à deux cycles provenant du système de cartographie permet de sélectionner une portion des électrogrammes à analyser. La Figure 4-6 illustre l'opération.

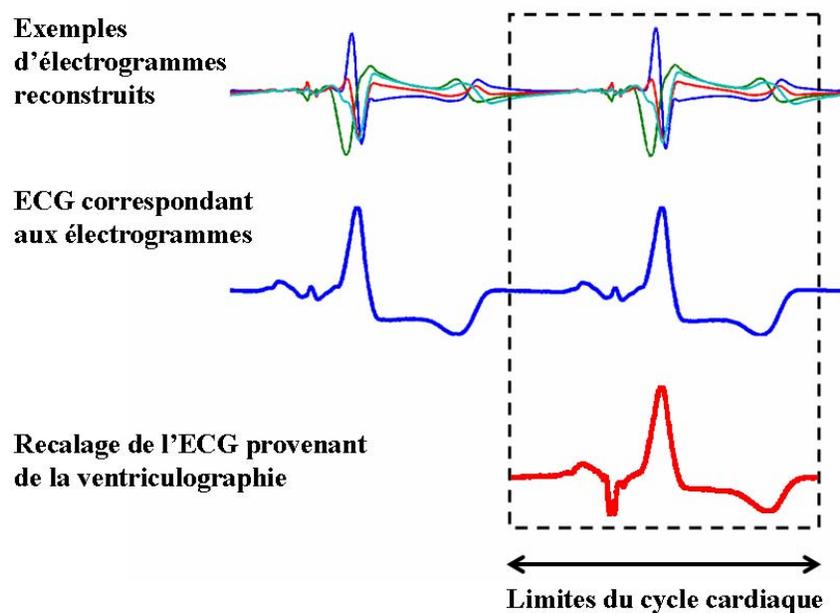


Figure 4-6: Corrélation des électrocardiogrammes

Pour aider l'utilisateur dans la validation et la correction des limites calculées automatiquement, une interface illustrée à la Figure 4-7, a été programmée.

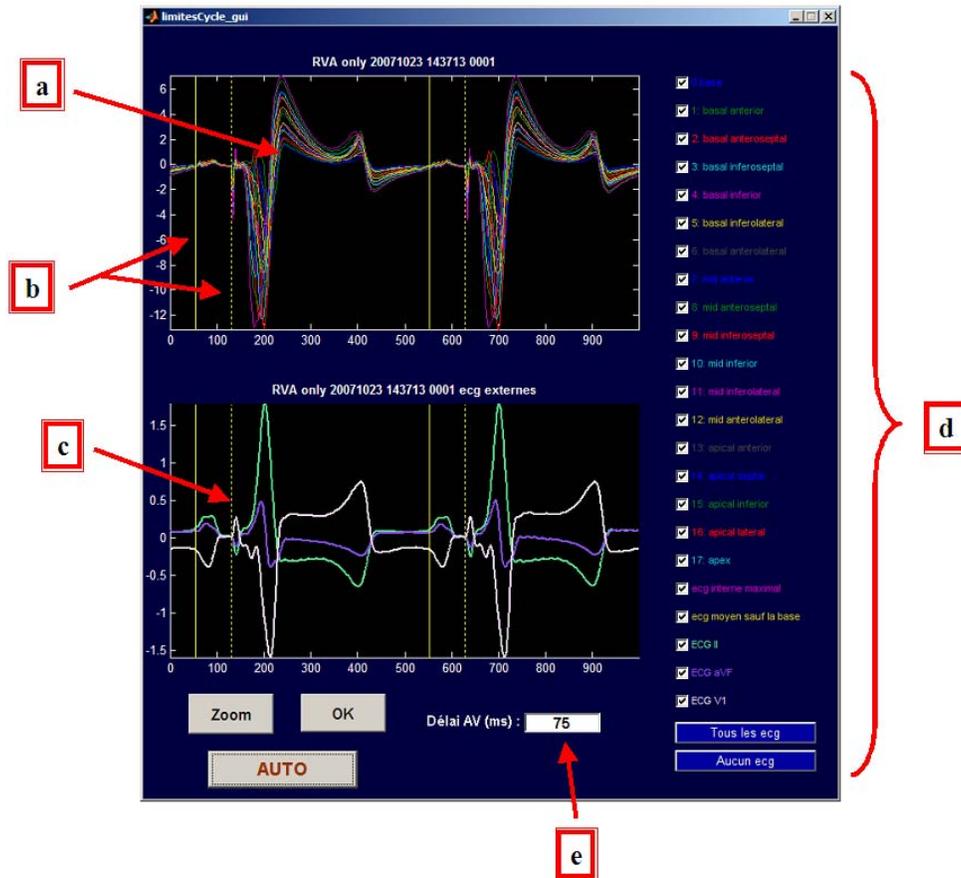


Figure 4-7: Interface servant à délimiter le cycle cardiaque

Le graphique **a** permet de visualiser les électrogrammes sélectionnés à l'aide des boîtes à cocher identifiés par **d**. Il est possible de délimiter manuellement les limites du cycle cardiaque à l'aide des curseurs en **b**. L'affichage des ECG est située dans le graphique **c** et le champ **e** permet d'identifier le délai AV, représenté par la distance entre les curseurs pleins et pointillés.

Finalement, une méthode manuelle est utilisée pour mesurer la durée du QRS sur les ECG provenant du système de cartographie et ceux enregistrés durant la ventriculographie.

4.2.3 Manipulations des surfaces

Ajustement de la surface selon les valves

Durant la détermination de la surface endocardique par le système EnSite 3000®, les techniciens et l'électrophysiologiste identifient des repères anatomiques accessibles comme le contour des valves, la position de l'apex du VG et des électrodes. Cependant, il arrive que l'oreillette gauche (OG) soit incluse dans la surface. Pour bien estimer le volume du VG et faciliter la correspondance avec la surface mécanique, il est nécessaire d'éliminer les sommets qui se trouvent au-delà de la valve mitrale.

Un anneau mitral est estimé à partir du nuage de points définissant le contour de la valve mitrale dans l'espace 3D. Après avoir centré le nuage de point à l'origine, on estime le plan de la valve en effectuant une décomposition en valeurs singulières (SVD) pour trouver les 2 axes principaux [52, 53]. Le nuage de point 3D est projeté dans le plan 2D pour obtenir un nuage 2D. Une ellipse y est tout d'abord estimée, en orientant le nuage 2D selon le grand axe défini par les deux points les plus distancés puis en estimant les paramètres de l'équation ci-dessous:

$$ax^2 + bx + cy^2 + dy = 1 \quad (4-1)$$

L'ellipse estimée est réorientée dans l'espace 3D, à l'endroit du nuage de point initial. Pour tronquer la région excédante, on superpose sur l'anneau 2D, un ellipsoïde 3D de mêmes dimensions et d'épaisseur de 3 mm. L'ensemble des sommets ayant une projection positive par rapport à la normale de l'anneau (pour une normale orientée vers l'extérieur du ventricule) est remplacé par le point le plus proche sur l'ellipsoïde comme le montre la Figure 4-8 où la surface excédante (en vert) est aplatie sur ellipsoïde (grillage en rouge).

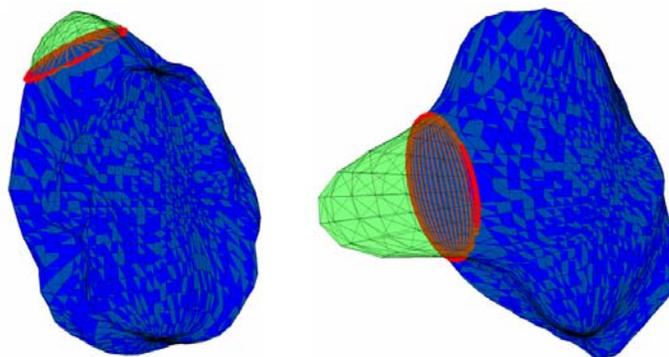


Figure 4-8: Exemples de régions excédantes

4.2.3 Recalage des surfaces

Des points de repères sont déterminés sur chaque surface du VG issue des deux modalités pour ensuite estimer la transformation qui les relie entre elles. Nous utilisons comme a priori que le VG a une forme ellipsoïdale et que la base est orientée dans la direction des z positifs. Le Tableau 4-I présente la correspondance des points de repères pour chaque surface selon la disponibilité des repères anatomiques enregistrés par l'électrophysiologiste.

Tableau 4-I: Tableau des points de repères

Points de repères	Calcul nécessaire	Surface électrique issue du système de cartographie	Coquille maximale mécanique issue de la segmentation
Apex1	Axe principal calculé par SVD	Moyenne géométrique de 2.5% des sommets à l'extrémité négative de l'axe principal	Moyenne géométrique de 2.5% des sommets à l'extrémité négative de l'axe principal
Base	Axe principal calculé par SVD	Moyenne géométrique de 2.5% des sommets à l'extrémité positive de l'axe principal	Moyenne géométrique de 2.5% des sommets à l'extrémité positive de l'axe principal
Apex2	Aucun	Coordonnée enregistrée par l'électrophysiologiste	Même que pour Apex1
ApexVD	Aucun	Coordonnée enregistrée par l'électrophysiologiste	Déterminée de la même manière que Apex1 mais sur le VD

CentreMitral	Anneau mitral estimé selon la méthode vue à la section 4.2.2	Centre de l'anneau	Moyenne des sommets du VG situés à l'intérieur de l'OG
---------------------	--	--------------------	--

La transformation qui minimise le carré de la distance avec des points de contrôles des deux surfaces est estimée à l'aide de la méthode décrite par Kwon 1998 [54]. Elle est par la suite appliquée à la surface endocardique issue de la cartographie sans contact pour la recalculer sur la surface moyenne de la segmentation.

Il est fréquent que le balayage du cathéter EP à l'intérieur du VG soit difficile dû aux muscles papillaires. Ce manque d'accès occasionne des écarts morphologiques entre la surface générée par le système de cartographie et celles issues de la segmentation, en plus de limiter l'accès à certains repères anatomiques. Une interface a été développée afin de permettre à l'utilisateur de valider ou de modifier la transformation, Figure 4-9.

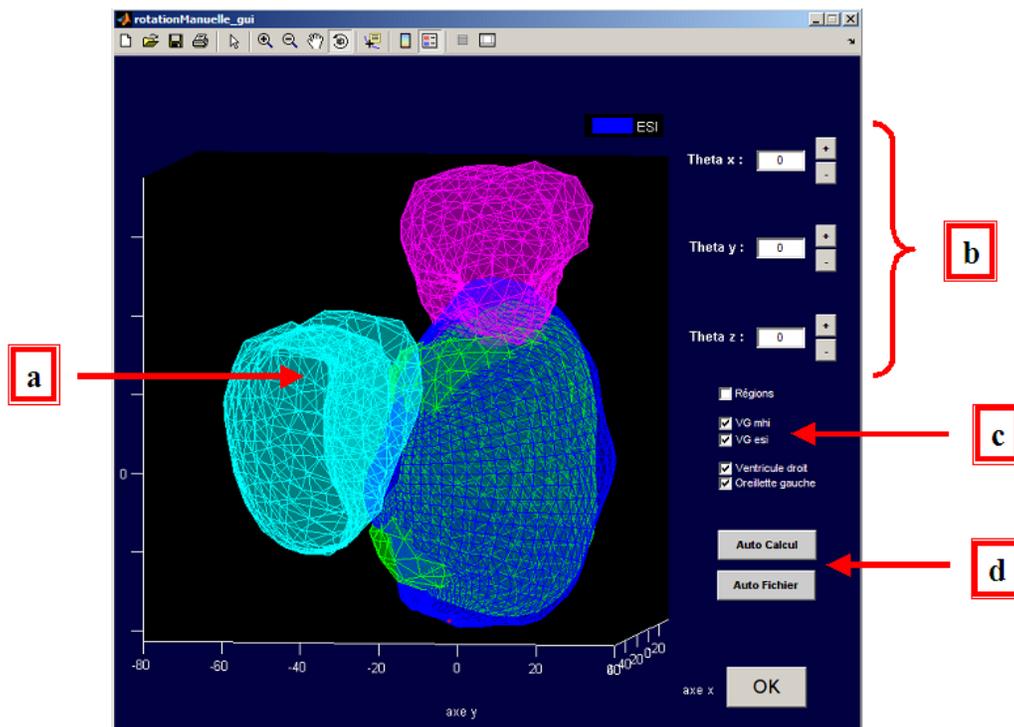


Figure 4-9: Interface de validation du recalage des surfaces

Le graphique **a** permet de visualiser les cavités issues des deux modalités. Les boîtes à cocher en **c** permettent de les sélectionner. Les champs en **b** permettent de contrôler des

rotations autour de chacun des axes et en **d**, nous avons des options de calculs du recalage entre les deux VG. L'option «Auto Fichier» permet d'appliquer la même transformation aux acquisitions provenant de la même étude.

4.3 Calcul des paramètres électriques et mécaniques

4.3.1 Potentiels endocardiques reconstruits

Tel que vu à la section 2.1.5, une électrode extracellulaire enregistre un signal positif si la dépolarisation se propage vers elle et un signal négatif si le front de dépolarisation s'éloigne. Le raisonnement contraire s'applique dans le cas de la repolarisation. Dans les deux situations, un signal nul indique qu'un front de propagation (positif ou négatif) est situé sous l'électrode et le signe du signal avant le passage à zéro est utile pour identifier la polarité du front d'onde. La Figure 4-10 illustre des exemples d'électrogrammes reconstruits par le système EnSite 3000® où nous pouvons identifier la stimulation électrique (encadré rose), la dépolarisation (onde QRS en jaune) et la repolarisation (onde T en vert):

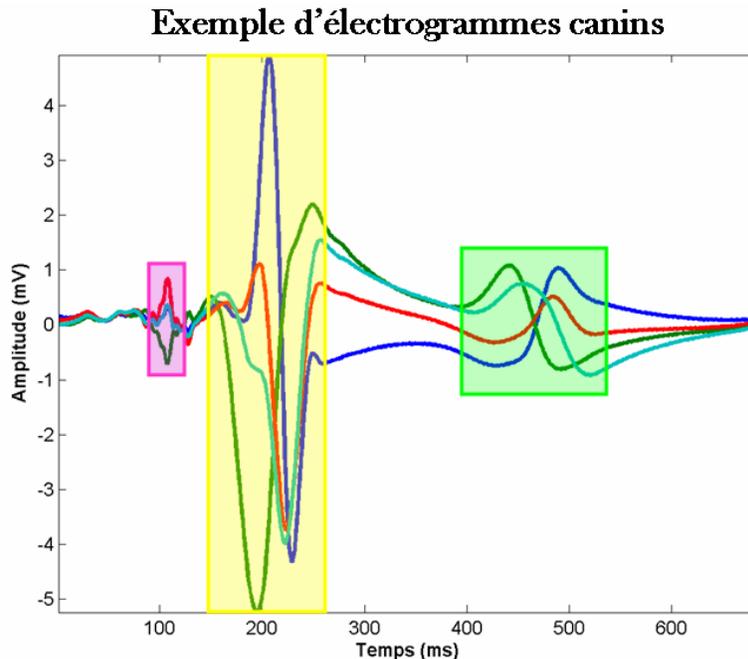


Figure 4-10: Exemples d'électrogrammes et ses composantes

Wyatt a proposé une méthode pour calculer les délais entre l'activation et la repolarisation (ART) à partir des électrogrammes en identifiant l'instant de la dépolarisation comme étant la pente minimale des complexes QRS et la repolarisation comme étant la pente maximale des ondes T. Les résultats montrent une corrélation de 0.85 entre ses mesures de l'ART et la durée du potentiel d'action (APD) mesurée par électrodes de contacts [55].

Cas particulier de la repolarisation

L'équipe de Yue et al. a présenté une variation de la méthode de Wyatt pour calculer l'instant de la repolarisation en répertoriant les ondes T selon trois morphologies: positive, négative et biphasique.

Lorsque l'onde T est positive, l'équipe relève la dérivée minimale. Leur explication tient compte du fait que la polarité de l'onde T représente la direction de la propagation du front de repolarisation et que la dérivée minimale d'une onde T positive serait analogue à la dérivée maximale de l'onde T négative se propageant dans la direction opposée.

Lorsque l'onde T est biphasique, l'équipe relève la moyenne des deux mesures ce qui équivaut à trouver le passage à zéro entre les deux lobes.

Les auteurs ont effectué une étude comparative entre la méthode Wyatt et cette version modifiée et ont démontré que la méthode modifiée offrait une corrélation supérieure avec les APD mesurées ($r = 0.94$ contrairement à Wyatt classique $r = 0.83$) [38]. À la lumière de cette étude, la méthode Wyatt modifiée, illustrée à la Figure 4-11, sera utilisée dans ce projet.

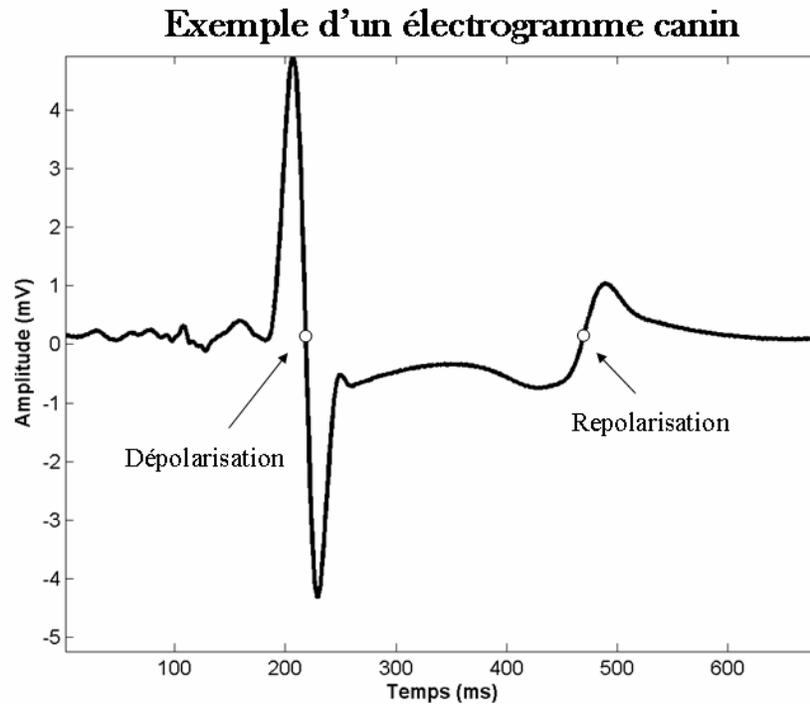


Figure 4-11: Détermination de la dépolarisation et de la repolarisation, méthode Wyatt modifiée

4.3.2 Observations anticipées

Pour chaque sujet et chaque mode de stimulation, la fonction du VG est évaluée à partir des valeurs du CHI et de la FEVG. Quant à la largeur du QRS, elle est mesurée à partir d'ECG de surfaces enregistrés durant l'acquisition de la cartographie électrique (QRS_e) et la ventriculographie isotopique (QRS_v).

L'analyse des délais d'activation et de repolarisation permet d'observer la séquence d'activation et de repolarisation sur le VG. Il serait également intéressant d'analyser la correspondance entre le QRS_v et la durée d'activation du VG et d'observer si la présence d'une stimulation change leur comportement.

Finalement, les délais électromécaniques (EM) peuvent être déterminés avec les instants d'activation électrique et le début de la contraction. Ils seront comparés entre les différents modes de stimulation.

CHAPITRE 5 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Les sujets de l'étude proviennent de races variées, d'âges différents et ne possèdent pas un historique médical documenté. Réagissant différemment à la surstimulation, il advient que leur état de santé soit trop précaire et que les difficultés durant la chirurgie occasionnent leur décès prématuré. Ainsi, sur une vingtaine d'opération, nous dénombrons 4 décès et 4 cas présentant des données incomplètes, ce qui nous laisse un échantillon de 12 individus.

Cette section présentera en premier lieu, le profil des 12 sujets canins atteint d'insuffisance cardiaque précédant l'implantation du resynchronisateur. Ensuite, des comparaisons sur le comportement électrique et mécanique de la contraction pour différents modes de stimulation seront présentées. Finalement, les modes de stimulation qui optimisent la fonction cardiaque ainsi que l'activation électrique, seront relevés pour chaque sujet.

Les tests d'ANOVA pour des mesures répétées et Tukey-Kramer pour des comparaisons multiples sont utilisés pour évaluer les différences entre les modes et sont calculés à l'aide du logiciel GraphPad InStat®. Pour alléger le texte, la convention suivante est employée: *** indique $P < 0.001$, ** indique $P < 0.01$ et * indique $P < 0.05$.

Le Tableau 5-I présente les valeurs moyennes et les erreurs-types de la moyenne (SEM) des différents paramètres mesurés à partir des signaux enregistrés avant la pose du resynchronisateur. La durée du QRSv et la fréquence cardiaque (FC) sont déterminées à partir de l'ECG enregistré durant la ventriculographie de référence.

Tableau 5-I: Tableau du profil des sujets au début de l'expérience

	CHI (%)	FEVG (%)	EDV (mL)	ESV (mL)	FC (bpm)	QRSv (ms)
Moyenne	55.9	20.9	98.7	79.0	121.6	76.8
SEM	3.5	1.4	12.2	10.8	4.3	2.8

CHI: indice de l'homogénéité de la contraction, FEVG: fraction d'éjection du VG, EDV: volume du VG en fin de diastole, ESV: volume du VG en fin de systole, FC: fréquence cardiaque et QRSv: durée du QRS mesuré à partir des ECG acquis durant la ventriculographie.

Les sujets ont une homogénéité moyenne de la contraction de 56%, une FEVG nettement abaissée (21% étant inférieure au seuil de 35% des candidats à la CRT) et une durée du QRSv supérieure à la normale canine de 40-50 ms [56-58].

5.1 Largeur du complexe QRS selon la stimulation

Les ECG provenant du système de cartographie ont tous été enregistrés dans un intervalle d'une heure, contrairement aux ECG des ventriculographies où le mode sinusal (SR) a été effectué en début de journée, 6 à 7h avant les autres modes de stimulation. Cet écart de temps entre le SR et les modes de stimulation n'est pas souhaitable pour comparer les effets immédiats sur le QRS. En conséquence, la Figure 5-1 présente les largeurs du QRS mesurées à partir des ECG enregistrés durant la procédure de cartographie électrique (QRSe) ainsi que la moyenne (\pm SEM) selon le mode de stimulation.

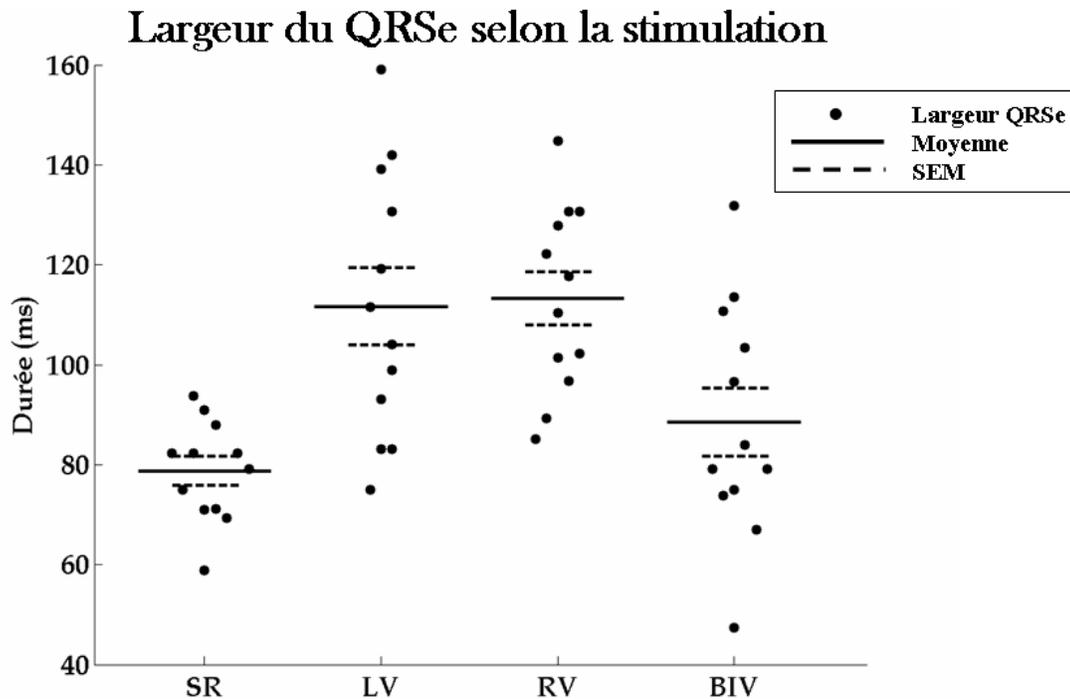


Figure 5-1: Largeur du complexe QRSe selon la stimulation

La présence d'une stimulation externe augmente la durée du QRS par rapport au mode SR. Il existe également des différences significatives dans les largeurs du QRS ($P < 0.0001$) avec des écarts significatifs entre les modes: SR vs LVbasal***, SR vs RVapex***, BIV vs LVbasal*** et BIV vs RVapex***. Les comparaisons suivantes sont non significatives: SR vs BIV et LVbasal vs RVapex.

5.1 Durées d'activation et de repolarisation selon la stimulation

La durée d'activation endocardique est définie par l'intervalle de temps nécessaire pour dépolariser l'endocarde du VG en sa totalité observée sur les 3000 électrogrammes reconstruits. La Figure 5-2 présente les durées totales d'activation selon le mode de stimulation en plus des moyennes (\pm SEM).

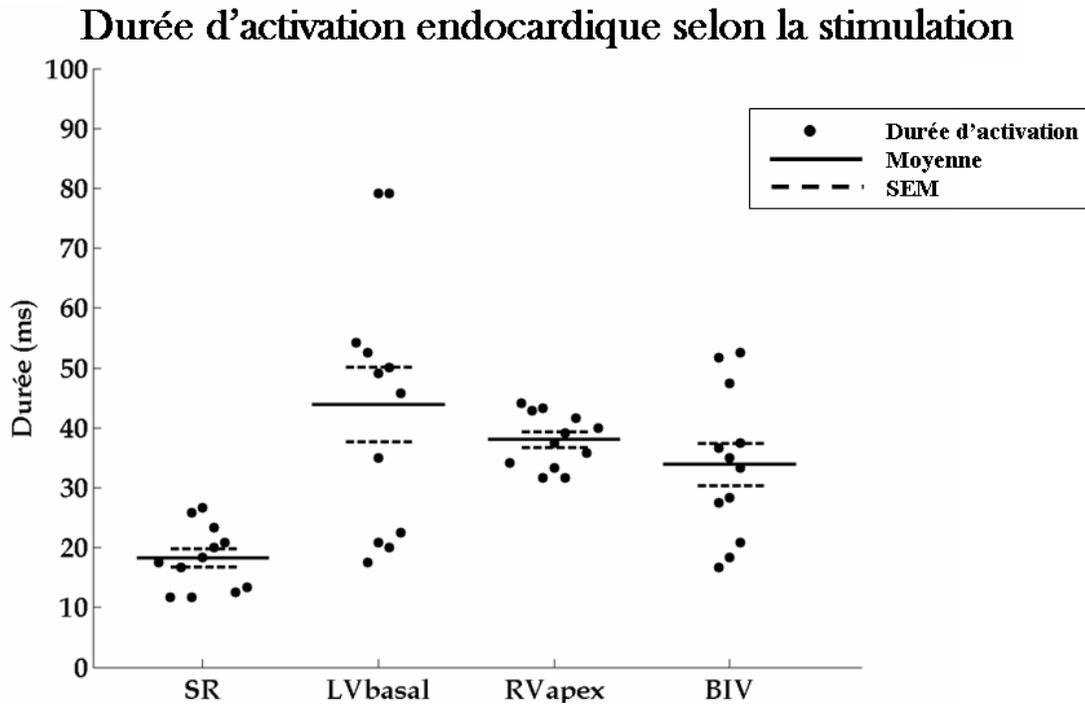


Figure 5-2: Durée d'activation du ventricule gauche selon la stimulation

L'activation est généralement complétée en moins de 60 ms. De plus, il existe des différences significatives entre les moyennes de la durée d'activation ($P < 0.0001$), où celles en présence d'une stimulation externe sont significativement supérieures au mode SR: SR vs LVbasal***, SR vs RVapex*** et SR vs BIV**. Les combinaisons suivantes sont non significatives: LVbasal vs RVapex, LVbasal vs BIV et RVapex BIV.

La Figure 5-3 présente la corrélation entre la durée du QRS enregistré sur les ECG acquis durant la cartographie et la durée de l'activation. On remarque une tendance positive et une corrélation de $r = 0.60$ entre les deux mesures ($P < 0.0001$).

Régression linéaire entre le QRSe et la durée d'activation endocardique, $r = 0.6$

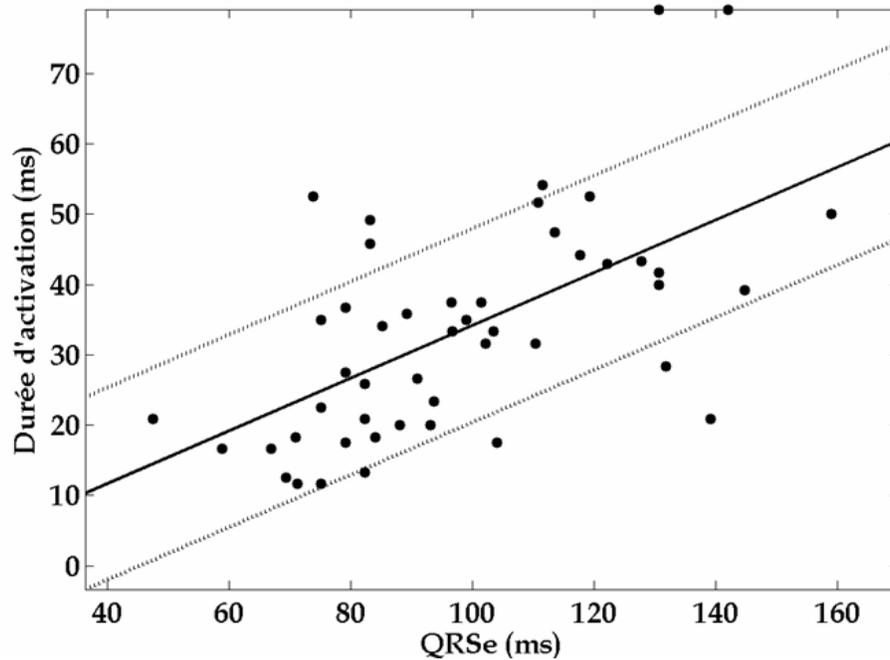


Figure 5-3: Largeur du QRSe en fonction de la durée d'activation endocardique

La durée de repolarisation endocardique est définie par l'intervalle de temps nécessaire pour repolariser l'endocarde du VG. Cette durée est la différence entre la repolarisation la plus tardive et la plus précoce observées sur les 3000 électrogrammes reconstruits. La Figure 5-4 présente les durées moyennes (\pm SEM) de repolarisation selon la stimulation.

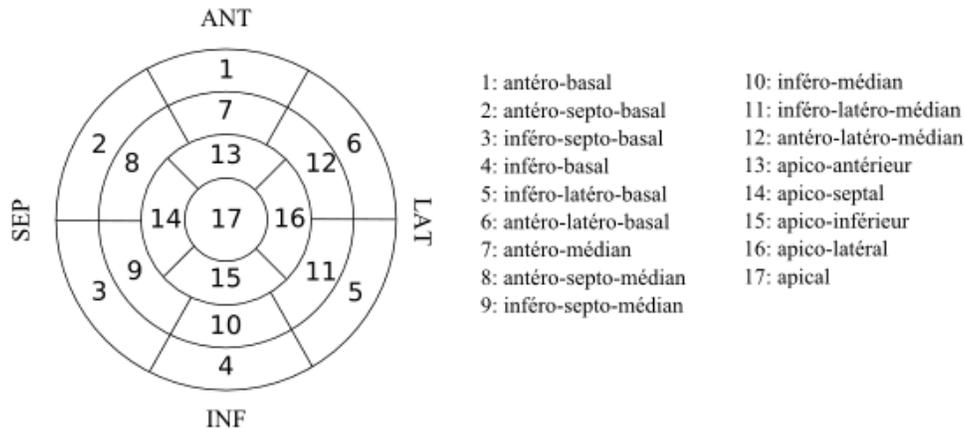


Figure 5-5: Correspondances anatomiques des segments de la carte polaire

Les diagrammes polaires présentés à la Figure 5-6 illustrent la séquence d'activation électrique selon la stimulation, moyennée pour les 12 sujets. Pour chaque sujet, les 3000 électrogrammes sont moyennés sur 17 régions pour réduire les incertitudes expérimentales ainsi que pour effectuer une comparaison avec les valeurs mécaniques. Les couleurs foncées identifient les premiers sites tandis que les couleurs pâles identifient les sites tardifs. Les échelles de couleurs indiquées sont en ms, l'étoile indique l'origine de la propagation électrique pour le mode SR définie selon Prinzen et al. (pour un modèle canin), et les petits cercles indiquent les sites théoriques d'implantation des électrodes du resynchronisateur [1, 8, 56].

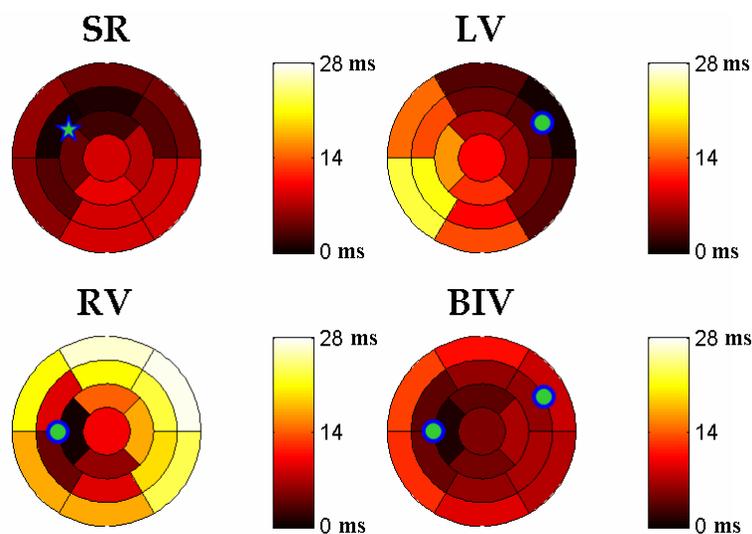


Figure 5-6: Cartes polaires de l'activation électrique selon la stimulation

Pour le mode SR, l'origine de la propagation se situe près du site théorique soit la région antéroseptale-médiane [1, 56]. Dans le cas des autres modes, l'activation électrique débute à proximité de l'emplacement des électrodes soit la région antérolatérale basale pour le mode LVbasal et la région septale apicale pour le mode RVapex. On remarque également que l'origine d'activation du mode BIV est située dans une région proche de l'électrode RVapex.

Dans le cas de la repolarisation électrique, seuls les modes LVbasal et RVapex semblent suivre la séquence d'activation comme illustre la Figure 5-7.

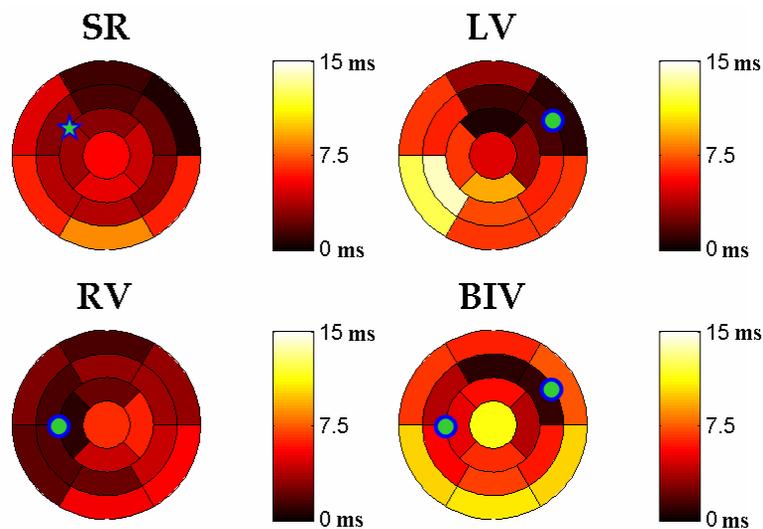


Figure 5-7: Cartes polaires de la repolarisation selon la stimulation

5.4 Délais électromécaniques

Les délais électromécaniques sont définis par l'intervalle de temps entre la dépolarisation et le début de la contraction. La Figure 5-8 présente les délais électromécaniques (EM) moyens (\pm SEM) selon le mode de stimulation.

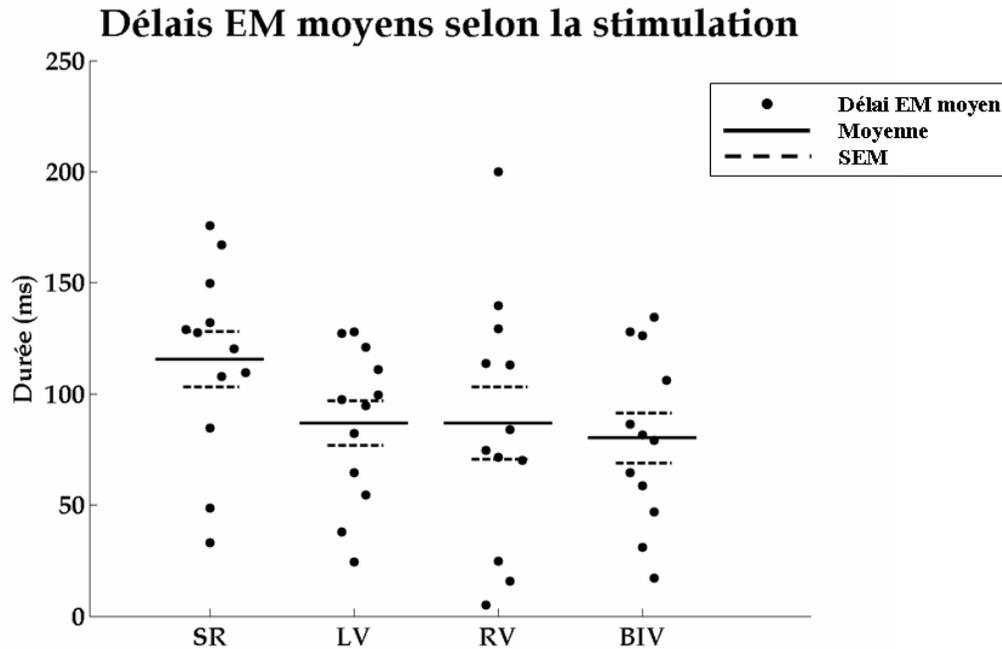


Figure 5-8: Délais électromécaniques moyens selon la stimulation

La présence d'une stimulation semble diminuer les délais EM. Il existe des différences significatives entre les moyennes ($P < 0.05$) dont SR vs BIV* seulement. Les autres comparaisons sont non significatives.

5.5 Réponse à la resynchronisation

La Figure 5-9 présente le CHI en fonction de la FEVG ainsi que la droite de régression en trait plein (\pm SEM). On observe que l'augmentation de l'homogénéité de la contraction est accompagnée d'une majoration de la FEVG ($r = 0.62$, $P < 0.0001$).

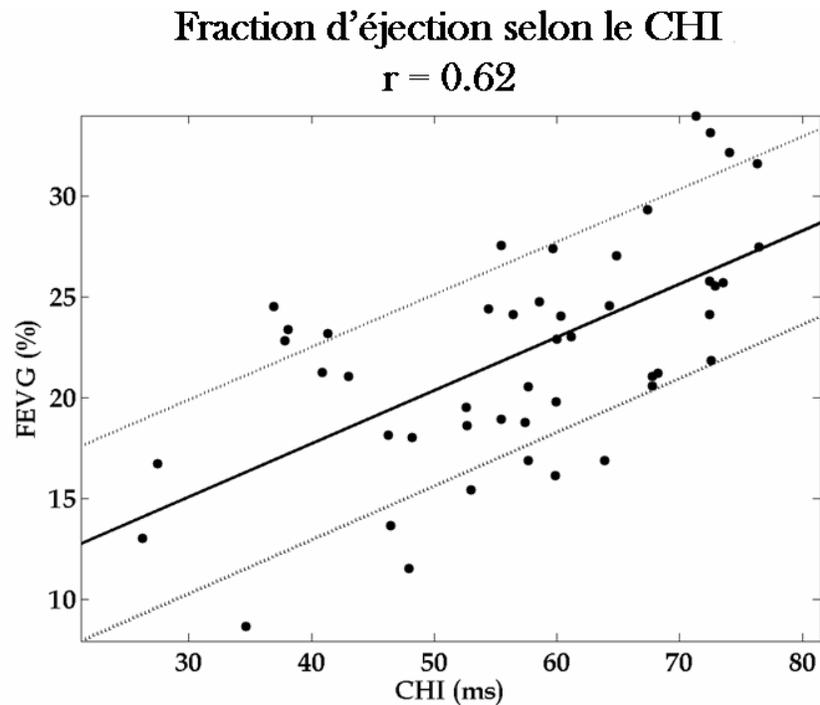


Figure 5-9: Fraction d'éjection selon l'indice de l'homogénéité de la contraction

La Figure 5-10 et la Figure 5-11 présentent respectivement le CHI et la FEVG selon la stimulation électrique (\pm SEM) selon le mode de stimulation.

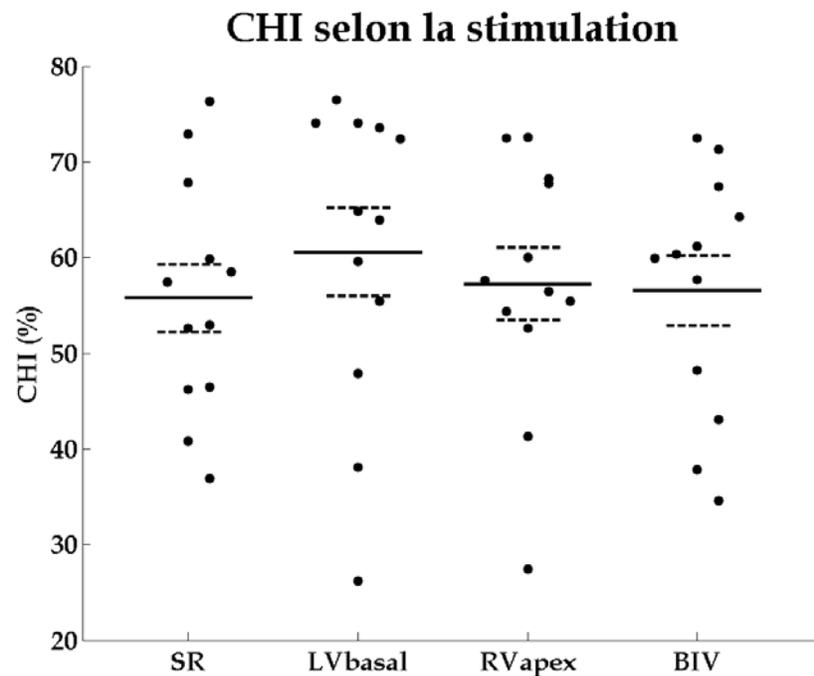


Figure 5-10: Indice de l'homogénéité de la contraction selon la stimulation

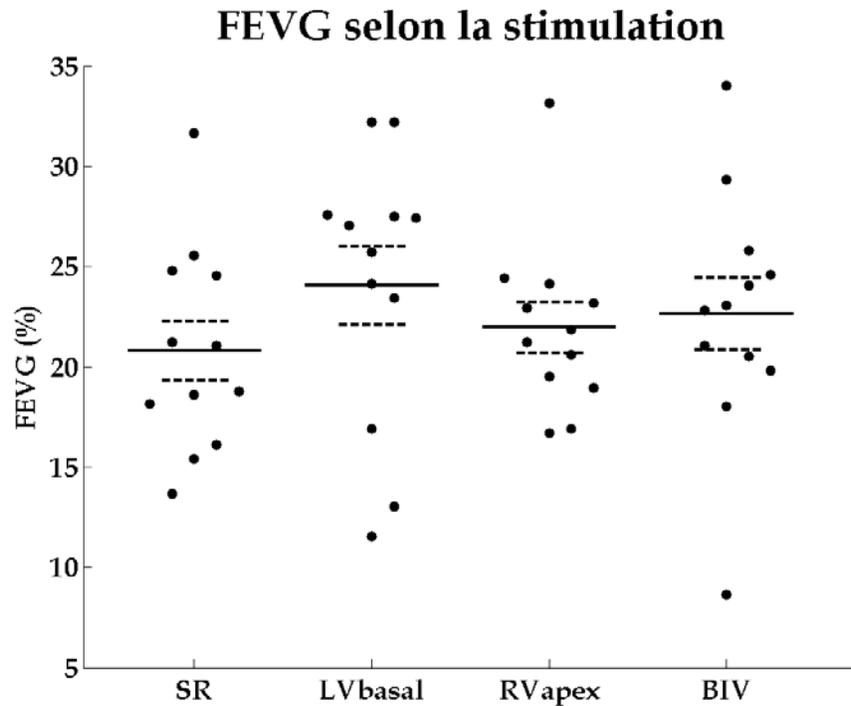


Figure 5-11: Fraction d'éjection selon la stimulation

Il n'existe pas de mode de stimulation unique optimisant la fonction pour chaque sujet, car on n'observe pas de valeurs significatives entre ces paramètres de fonction cardiaque ($P = 0.6427$ pour le CHI en fonction de la stimulation et $P = 0.3241$ pour la FEVG en fonction de la stimulation). En conséquence, nous relèverons les modes optimaux pour chaque sujet.

Le Tableau 5-II identifie pour chaque sujet, le mode de stimulation qui optimise le CHI, la FEVG ainsi que la largeur du QRSv (à partir des ECG des ventriculographies). La dernière ligne présente le(s) mode(s) de stimulation le(s) plus fréquent(s).

Tableau 5-II: Modes de stimulation optimisant la fonction cardiaque

Sujet	Indice de l'homogénéité de la contraction (CHI)		Fraction d'éjection (FEVG)		QRSv	
	MIN	MAX	MIN	MAX	MIN	MAX
1	RVapex	LVbasal - BIV	RVapex	SR	BIV	LVbasal
2	RVapex	BIV	SR	LVbasal	SR	LVbasal
3	BIV	RVapex	BIV	RVapex	SR	LVbasal
4	SR	LVbasal	SR	BIV	SR	LVbasal
5	BIV	LVbasal	BIV	LVbasal	SR	RVapex
6	LVbasal	SR	LVbasal	SR	BIV	RVapex
7	BIV	LVbasal	RVapex	BIV	SR	RVapex
8	RVapex	LVbasal	SR	LVbasal	SR	RVapex
9	SR	BIV - LVbasal	SR	BIV	BIV	LVbasal
10	RVapex	LVbasal	SR	LVbasal	SR	RVapex
11	SR	LVbasal	SR	LVbasal	SR	LVbasal
12	SR	RVapex	SR	RVapex - BIV	SR	RVapex
Mode(s) dominant(s)	SR - RVapex	LVbasal	SR	LVbasal	SR-BIV	LVbasal - RVapex

La stimulation LVbasal optimise le CHI et la FEVG tandis que les modes SR et RVapex démontrent les pires performances. Le mode BIV est présent dans les 2 sous-groupes. Du point de vue électrique, on observe que les modes SR et BIV minimisent la largeur du QRS tandis que les modes de stimulation à une électrode (LVbasal ou RVapex) l'allongent.

CHAPITRE 6 DISCUSSION

6.1 Interprétation des résultats

6.1.1 Majoration de la durée d'activation en présence du resynchronisateur

Chez un cœur sain, les impulsions électriques empruntent le réseau de conduction spécialisé soit le faisceau de His et les fibres de Purkinje. Cependant, lors d'une stimulation externe, l'emplacement des électrodes ne permet pas l'excitation directe de ce réseau et le front d'activation se propage de cellule en cellule [1, 56, 57]. Ce mode de propagation est plus lent ce qui explique l'augmentation de la durée d'activation du VG pendant la resynchronisation.

La morphologie du complexe QRS reflète le comportement électrique des ventricules durant l'activation et sa largeur semble être un indicateur de la durée d'activation totale du VG ($r = 0.60$). De plus, l'augmentation de la largeur du QRS mesurée en présence d'une stimulation externe concorde avec les résultats de l'équipe de Prinzen et al., effectués sur des chiens normaux [1, 56, 57].

6.1.2 Séquence de la repolarisation

Normalement, la séquence de repolarisation électrique est similaire à celle de l'activation durant une activation débutant en un point et ne se propageant pas aux système de conduction spécialisé [20, 21]. Nos résultats démontrent que la séquence de repolarisation semble effectivement suivre la séquence d'activation pour une stimulation unique.

6.1.3 Réponse à la resynchronisation

Une augmentation du synchronisme de contraction (mesuré par le CHI) implique qu'il y a une plus grande proportion des régions du VG qui contribuent à l'expulsion du sang, ce qui augmente la FEVG.

De plus, même si les résultats n'ont pas pu identifier un mode de stimulation unique et significatif permettant d'optimiser la fonction cardiaque, on a néanmoins observé une prépondérance du mode LVbasal. En effet, l'implantation de l'électrode LVbasal dans la paroi latérobasale du VG permet d'exciter électriquement une région habituellement activée tardivement, afin d'obtenir une contraction homogène du VG et d'améliorer sa fonction [1]. La prédominance du mode de stimulation LVbasal optimisant le CHI et la FEVG dans le Tableau 5-II souligne cette idée.

Cependant, le fait que cette stimulation soit populaire sans être significative représente un phénomène clinique. En réalité, plusieurs paramètres du resynchronisateur doivent être ajustés comme le délai d'activation entre les oreillettes et les ventricules (délai AV) ainsi que le délai entre chacune des électrodes de stimulation (RVapex et LVbasal) pour optimiser la fonction du VG. L'ajustement du resynchronisateur étant effectué cas par cas où chaque sujet est son propre contrôle, on ne s'attend pas à ce qu'une stimulation unique puisse optimiser la fonction du VG unanimement.

Finalement, plusieurs études ont démontré qu'un synchronisme optimal de contraction mécanique ventriculaire n'implique pas nécessairement un synchronisme de l'activation électrique mesuré par largeur du QRS [25, 56, 57, 59]. Nos résultats concordent avec cette observation car le mode LVbasal optimise la fonction cardiaque mais est associé à un QRS large, le mode SR suivant le raisonnement inverse.

6.1.4 Délais électromécaniques

L'invariance des délais électromécaniques peut être expliquée par le fait que cette propriété est intrinsèque au myocarde et que par conséquent, elle est indépendante de l'origine de stimulation. Certains auteurs ont mesuré la déformation circonférentielle des parois du VG à l'aide de la résonance magnétique chez des chiens normaux et ont obtenu des délais électromécaniques entre 25-50 ms [56, 57, 59-62]. Nos valeurs sont supérieures à leurs résultats, probablement parce que nos sujets présentent une cardiomyopathie dilatée du VG modifiant les propriétés du myocarde.

6.2 Limitations

6.2.1 Difficultés reliées au recalage des surfaces

Pour quelques cas, la surface construite par le système de cartographie présente une morphologie différente et un volume supérieur à la surface générée par le logiciel de segmentation des images de la ventriculographie. En effet, lors de la formation de la cavité par le système EnSite 3000®, la station de travail utilise les coordonnées du cathéter EP les plus éloignées par rapport au ballon pour construire une enveloppe maximale de l'endocarde du VG ce qui a pour effet de surestimer le volume de celui-ci dans le cas d'un dyssynchronisme de la contraction. De plus, les déformations naturelles du VG (muscles papillaires) limitent le balayage par cathéter EP à certains endroits ce qui modifie la morphologie de la surface. La Figure 6-1 illustre l'exemple d'un cas (qu'on a du retirer) où les surfaces sont différentes. La surface du VG issue de la segmentation est représentée en vert et la surface construite par le système de cartographie est illustrée en bleu foncé.

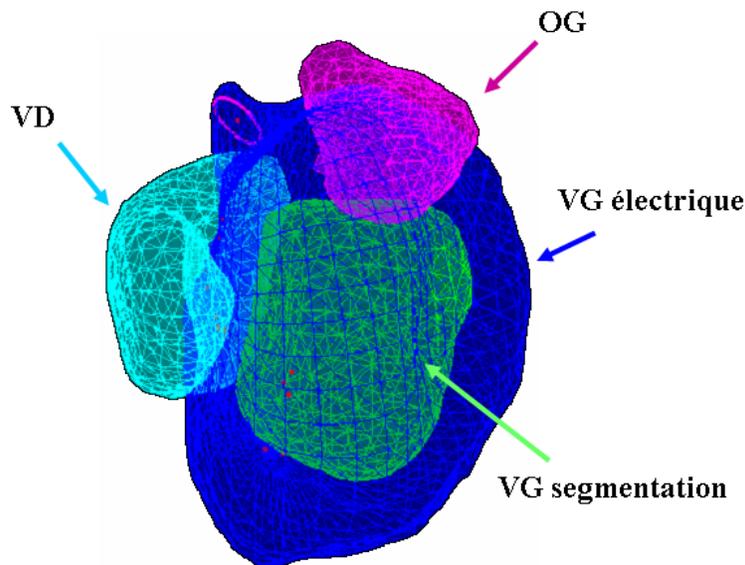


Figure 6-1: Surfaces des ventricules gauches non similaires

La qualité du recalage entre les 2 surfaces influence la comparaison entre la séquence de contraction et d'activation ainsi que le calcul des délais électromécaniques. Étant donné la variabilité des surfaces et du nombre de repères anatomiques enregistrés, il n'est pas

possible de définir un critère de qualité du recalage basé uniquement sur ces informations. Chaque recalage est donc ajusté manuellement en fonction des informations disponibles.

6.2.2 Variabilité intra sujet

Actuellement, pour des contraintes de gestion des déchets et des sécrétions radioactives de l'animal durant son séjour en animalerie, il n'est pas possible d'effectuer une ventriculographie du sujet avant l'induction de l'insuffisance cardiaque. En conséquence, la ventriculographie de référence acquise au début de la journée de l'expérience n'est pas représentative de l'état normal de l'animal mais reflète plutôt un sujet en insuffisance cardiaque avec un VG dilaté et récemment opéré. Sachant que chaque sujet réagit différemment à la surstimulation, il serait intéressant, avec cette ventriculographie supplémentaire, de pouvoir quantifier les effets de la surstimulation sur le synchronisme de la contraction.

Les manipulations chirurgicales effectuées sur l'animal (ponctions, radioablation) ainsi que l'anesthésie prolongée à l'isoflurane détériorent sa condition durant la journée. La durée de temps nécessaire pour fixer les électrodes, réaliser l'ablation du nœud AV, tester les branchements, enregistrer les signaux électrique (EnSite 3000®) et résoudre les imprévus, engendre un délai de 5 à 6 heures entre l'acquisition de la ventriculographie de référence en mode SR et les autres modes (LVbasal, RVapex et BIV). Il serait intéressant de pouvoir quantifier l'effet de l'anesthésie prolongée et pouvoir déterminer si elle peut altérer l'interprétation de la réponse à la resynchronisation.

6.2.3 Variabilité des signaux

Dans le cas d'un ventricule dilaté, la capacité contractile du myocarde est réduite ce qui génère des courbes de déplacement variables et une détection du début de contraction difficile. Pour les ECG et les électrogrammes, les signaux sont également différents entre les sujets et entre les modes de stimulation, en plus, qu'il n'y a pas encore de consensus sur la méthode de détection des instants de repolarisation à partir des électrogrammes. Nous

avons choisi de moyenner les résultats selon 17 régions du VG afin de diminuer la variation due aux incertitudes expérimentales.

Nous avons remarqué une absence de corrélation entre la séquence de contraction mécanique et la séquence d'activation électrique malgré que certaines études aient démontré le contraire [1]. Il est possible que cette constatation ait été biaisée par un mauvais recalage des surfaces ou des difficultés dans le calcul des délais électriques et mécaniques.

6.2.4 Autres limitations

Les difficultés rencontrées durant la chirurgie et le manque d'information ont occasionné une perte de 8 sujets sur une vingtaine d'opération. Dû au petit nombre de sujets restants (12), il faut demeurer prudent quant à l'interprétation à grande échelle des résultats.

Finalement, il a été mentionné que l'implantation de l'électrode LVbasal (contre l'épicarde de la paroi latérobasale du VG) doit être effectuée en canulant le sinus coronarien et que son emplacement final dépend du réseau veineux de chaque sujet [30]. Cette limitation inter-sujet ne permet pas de s'assurer que l'électrode LVbasal se situe toujours au même endroit et que l'origine de la stimulation électrique soit constante. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si l'activation électrique des sites intermédiaires sur la paroi latérale est équivalente.

CHAPITRE 7 CONCLUSION

Afin de mieux observer le comportement électromécanique et les effets d'un resynchronisateur cardiaque sur des VG insuffisants, nous avons développé un logiciel permettant l'analyse des informations provenant de deux modalités d'imagerie: la cartographie endocardique sans contact et la ventriculographie isotopique tomographique chez 12 sujets canins.

La comparaison entre l'activation électrique et la réponse contractile a nécessité le recalage entre les surfaces issues des 2 modalités, la définition des limites du cycle cardiaque, l'analyse des électrogrammes, des ECG et les courbes de position de la paroi endocardique.

Nos résultats démontrent que la durée de l'activation du VG et la largeur du QRS augmentent en présence d'une stimulation externe. De plus, on remarque qu'une fonction cardiaque optimale n'implique pas nécessairement un synchronisme de l'activation et que le délai électromécanique est indépendant du mode de stimulation. Finalement, nous avons noté que la séquence de repolarisation suit la séquence d'activation pour 2 des 4 modes de stimulation. Il serait souhaitable de pouvoir comparer ces résultats à des sujets sains et à des modes de stimulations impliquant des délais entre l'activation des électrodes LVbasal et RVapex.

Une étude électromécanique clinique de cette envergure serait difficile car ces modalités d'imagerie impliquent une procédure invasive ainsi qu'une exposition à des rayons ionisants. Néanmoins, cette approche permet d'avoir une meilleure compréhension du lien électromécanique qui optimise la fonction cardiaque et favoriserait une nouvelle approche de sélection des candidats à la CRT.

RÉFÉRENCES

- [1] C.-M. Yu, D. L. Hayes, and A. Auricchio, *Cardiac resynchronization therapy*, 2nd ed. Malden, Mass.: Blackwell Futura, 2008.
- [2] C. L. Grines, T. M. Bashore, H. Boudoulas, S. Olson, P. Shafer, and C. F. Wooley, "Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony," *Circulation*, vol. 79, pp. 845-53, 1989.
- [3] J. J. Bax, T. Abraham, S. S. Barold, O. A. Breithardt, J. W. Fung, S. Garrigue, J. Goresan, 3rd, D. L. Hayes, D. A. Kass, J. Knuuti, C. Leclercq, C. Linde, D. B. Mark, M. J. Monaghan, P. Nihoyannopoulos, M. J. Schalij, C. Stellbrink, and C. M. Yu, "Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation," *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, pp. 2153-67, 2005.
- [4] M. R. Bristow, L. A. Saxon, J. Boehmer, S. Krueger, D. A. Kass, T. De Marco, P. Carson, L. DiCarlo, D. DeMets, B. G. White, D. W. DeVries, and A. M. Feldman, "Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure," *N Engl J Med*, vol. 350, pp. 2140-50, 2004.
- [5] J. G. Cleland, J. C. Daubert, E. Erdmann, N. Freemantle, D. Gras, L. Kappenberger, and L. Tavazzi, "The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure," *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 1539-49, 2005.
- [6] J. B. Young, W. T. Abraham, A. L. Smith, A. R. Leon, R. Lieberman, B. Wilkoff, R. C. Canby, J. S. Schroeder, L. B. Liem, S. Hall, and K. Wheelan, "Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial," *Jama*, vol. 289, pp. 2685-94, 2003.
- [7] W. T. Abraham, W. G. Fisher, A. L. Smith, D. B. Delurgio, A. R. Leon, E. Loh, D. Z. Kocovic, M. Packer, A. L. Clavell, D. L. Hayes, M. Ellestad, R. J. Trupp, J. Underwood, F. Pickering, C. Truex, P. McAtee, and J. Messenger, "Cardiac resynchronization in chronic heart failure," *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 1845-53, 2002.
- [8] T. Kenny, *The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*. Massachusetts Wiley-Blackwell 2007.
- [9] C. M. Baumgarten, "Cardiac Bioelectricity," in *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*, G. L. B. G. Wnek, Ed. Virginia: Informa Healthcare 2004, pp. 1600.
- [10] G. J. Tortora and B. Derrickson, *Principes d'anatomie et de physiologie*, 2e éd. ed. Saint-Laurent, Québec: Éditions du Renouveau pédagogique, 2007.
- [11] D. E. Mohrman and L. J. Heller, *Cardiovascular physiology*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1997.
- [12] R. M. Gulrajani, *Bioelectricity and biomagnetism*. New York: Wiley, 1998.
- [13] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism : principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. New York: Oxford University Press, 1995.
- [14] D. M. Bers, "Cardiac excitation-contraction coupling," *Nature*, vol. 415, pp. 198-205, 2002.

- [15] R. Sah, R. J. Ramirez, G. Y. Oudit, D. Gidrewicz, M. G. Trivieri, C. Zobel, and P. H. Backx, "Regulation of cardiac excitation-contraction coupling by action potential repolarization: role of the transient outward potassium current (I_{to})," *J Physiol*, vol. 546, pp. 5-18, 2003.
- [16] R. L. Moss and D. P. Fitzsimons, "Frank-Starling relationship: long on importance, short on mechanism," *Circ Res*, vol. 90, pp. 11-3, 2002.
- [17] D. Durrer, R. T. van Dam, G. E. Freud, M. J. Janse, F. L. Meijler, and R. C. Arzbaecher, "Total excitation of the isolated human heart," *Circulation*, vol. 41, pp. 899-912, 1970.
- [18] P. P. Sengupta, F. Tondato, B. K. Khandheria, M. Belohlavek, and A. Jahangir, "Electromechanical activation sequence in normal heart," *Heart Fail Clin*, vol. 4, pp. 303-14, 2008.
- [19] C. Ramanathan, P. Jia, R. Ghanem, K. Ryu, and Y. Rudy, "Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, pp. 6309-14, 2006.
- [20] S. Yuan, O. Kongstad, E. Hertervig, M. Holm, E. Grins, and B. Olsson, "Global repolarization sequence of the ventricular endocardium: monophasic action potential mapping in swine and humans," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 24, pp. 1479-88, 2001.
- [21] B. Taccardi, B. B. Punske, F. Sachse, X. Tricoche, P. Colli-Franzone, L. F. Pavarino, and C. Zabawa, "Intramural activation and repolarization sequences in canine ventricles. Experimental and simulation studies," *J Electrocardiol*, vol. 38, pp. 131-7, 2005.
- [22] C.-M. Yu, D. L. Hayes, and A. Auricchio, *Cardiac resynchronization therapy*. Malden, Mass.: Blackwell Pub., 2006.
- [23] S. Lepage, "Acute decompensated heart failure," *Can J Cardiol*, vol. 24 Suppl B, pp. 6B-8B, 2008.
- [24] R. T. Tsuyuki, M. C. Shibata, C. Nilsson, and M. Hervas-Malo, "Contemporary burden of illness of congestive heart failure in Canada," *Can J Cardiol*, vol. 19, pp. 436-8, 2003.
- [25] M. S. J. Sutton, J. J. Bax, M. Jessup, J. Brugada, and M. Schalij, *Cardiac Resynchronization Therapy* Informa Healthcare, 2007.
- [26] H. Bader, S. Garrigue, S. Lafitte, S. Reuter, P. Jais, M. Haissaguerre, J. Bonnet, J. Clementy, and R. Roudaut, "Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients," *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, pp. 248-56, 2004.
- [27] K. A. Ellenbogen, M. A. Wood, and H. U. Klein, "Why should we care about CARE-HF?," *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, pp. 2199-203, 2005.
- [28] W. T. Abraham, "Cardiac resynchronization therapy: a review of clinical trials and criteria for identifying the appropriate patient," *Rev Cardiovasc Med*, vol. 4 Suppl 2, pp. S30-7, 2003.
- [29] T. V. Salukhe, D. P. Francis, and R. Sutton, "Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization," *Int J Cardiol*, vol. 87, pp. 119-20, 2003.

- [30] C. D'Ivernois, J. Lesage, and P. Blanc, "Where are the left ventricular leads really implanted? A study of 90 consecutive patients," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 31, pp. 554-9, 2008.
- [31] R. A. Malkin, N. Kramer, B. Schnitz, M. Gopalakrishnan, and A. L. Curry, "Advances in electrical and mechanical cardiac mapping," *Physiol Meas*, vol. 26, pp. R1-14, 2005.
- [32] P. D. Lambiase, A. Rinaldi, J. Hauck, M. Mobb, D. Elliott, S. Mohammad, J. S. Gill, and C. A. Bucknall, "Non-contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronisation therapy," *Heart*, vol. 90, pp. 44-51, 2004.
- [33] R. J. Schilling, D. W. Davies, and N. S. Peters, "Clinical developments in cardiac activation mapping," *Eur Heart J*, vol. 21, pp. 801-7, 2000.
- [34] R. J. Schilling, N. S. Peters, and D. W. Davies, "Mapping and ablation of ventricular tachycardia with the aid of a non-contact mapping system," *Heart*, vol. 81, pp. 570-5, 1999.
- [35] E. J. Voth, "The inverse problem of electrocardiography: industrial solutions and simulations," *IJBEM* vol. 7, pp. 191-194, 2005.
- [36] R. J. Schilling, N. S. Peters, and D. W. Davies, "Feasibility of a noncontact catheter for endocardial mapping of human ventricular tachycardia," *Circulation*, vol. 99, pp. 2543-52, 1999.
- [37] M. Chen, B. Yang, J. Zou, Q. Shan, C. Chen, D. Xu, and K. Cao, "Non-contact mapping and linear ablation of the left posterior fascicle during sinus rhythm in the treatment of idiopathic left ventricular tachycardia," *Europace*, vol. 7, pp. 138-44, 2005.
- [38] A. M. Yue, J. R. Paisey, S. Robinson, T. R. Betts, P. R. Roberts, and J. M. Morgan, "Determination of human ventricular repolarization by noncontact mapping: validation with monophasic action potential recordings," *Circulation*, vol. 110, pp. 1343-50, 2004.
- [39] G. L. Pierpont, S. S. Chugh, J. A. Hauck, and C. C. Gornick, "Endocardial activation during ventricular fibrillation in normal and failing canine hearts," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 279, pp. H1737-47, 2000.
- [40] C. C. Gornick, S. W. Adler, B. Pederson, J. Hauck, J. Budd, and J. Schweitzer, "Validation of a new noncontact catheter system for electroanatomic mapping of left ventricular endocardium," *Circulation*, vol. 99, pp. 829-35, 1999.
- [41] A. Kadish, J. Hauck, B. Pederson, G. Beatty, and C. Gornick, "Mapping of atrial activation with a noncontact, multielectrode catheter in dogs," *Circulation*, vol. 99, pp. 1906-13, 1999.
- [42] P. A. Friedman, "Novel mapping techniques for cardiac electrophysiology," *Heart*, vol. 87, pp. 575-82, 2002.
- [43] D. S. Khoury, B. Taccardi, R. L. Lux, P. R. Ershler, and Y. Rudy, "Reconstruction of endocardial potentials and activation sequences from intracavitary probe measurements. Localization of pacing sites and effects of myocardial structure," *Circulation*, vol. 91, pp. 845-63, 1995.
- [44] D. Khoury, "Use of current density in the regularization of the inverse problem of electrocardiology," *Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 16th Annual International Conference*, pp. 133-134, 1994.

- [45] D. S. Khoury, K. L. Berrier, S. M. Badruddin, and W. A. Zoghbi, "Temporal and spatial summation of endocardial inverse solutions using a multielectrode probe," *Computers in Cardiology 1996*, pp. 125-128, 1996.
- [46] R. J. Schilling, "Non-contact mapping of the left ventricle and new insights into the mechanisms for success of biventricular pacing," *Heart*, vol. 90, pp. 3-4, 2004.
- [47] C. Schmitt, G. Ndrepepa, I. Deisenhofer, and M. Schneider, "Recent advances in cardiac mapping techniques," *Curr Cardiol Rep*, vol. 1, pp. 149-56, 1999.
- [48] J. L. Prince and J. M. Links, *Medical imaging signals and systems*. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall, 2006.
- [49] S. R. Cherry, J. A. Sorenson, M. E. Phelps, and J. A. Sorenson, *Physics in nuclear medicine*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2003.
- [50] F. Harel, V. Finnerty, Q. Ngo, J. Gregoire, P. Khairy, and B. Thibault, "SPECT versus planar gated blood pool imaging for left ventricular evaluation," *J Nucl Cardiol*, vol. 14, pp. 544-9, 2007.
- [51] J. S. Shinbane, M. A. Wood, D. N. Jensen, K. A. Ellenbogen, A. P. Fitzpatrick, and M. M. Scheinman, "Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies," *J Am Coll Cardiol*, vol. 29, pp. 709-15, 1997.
- [52] Y.-H. Kwon, "Singular Value Decomposition (SVD)," 1998.
- [53] T. Will, "Introduction to the Singular Value Decomposition." La Crosse, WI: 2003, 2003.
- [54] Y.-H. Kwon, "Computation of the Rotation Matrix," 1998.
- [55] R. F. Wyatt, "Estimation of ventricular transmembrane action potential durations and repolarization times from unipolar electrograms," *Am J Cardiol.*, pp. 47:488, 1981.
- [56] F. W. Prinzen and M. Peschar, "Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 25, pp. 484-98, 2002.
- [57] F. W. Prinzen, M. F. Van Oosterhout, W. Y. Vanagt, C. Storm, and R. S. Reneman, "Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 21, pp. 2256-60, 1998.
- [58] J. W. Lister, D. H. Klotz, S. L. Jomain, J. H. Stuckey, and B. F. Hoffman, "Effect of Pacemaker Site on Cardiac Output and Ventricular Activation in Dogs with Complete Heart Block," *Am J Cardiol*, vol. 14, pp. 494-503, 1964.
- [59] E. S. Chung, A. R. Leon, L. Tavazzi, J. P. Sun, P. Nihoyannopoulos, J. Merlino, W. T. Abraham, S. Ghio, C. Leclercq, J. J. Bax, C. M. Yu, J. Goresan, 3rd, M. St John Sutton, J. De Sutter, and J. Murillo, "Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial," *Circulation*, vol. 117, pp. 2608-16, 2008.
- [60] F. W. Prinzen, C. H. Augustijn, M. A. Allessie, T. Arts, T. Delhaas, and R. S. Reneman, "The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation," *Eur Heart J*, vol. 13, pp. 535-43, 1992.
- [61] B. A. Coppola, J. W. Covell, A. D. McCulloch, and J. H. Omens, "Asynchrony of ventricular activation affects magnitude and timing of fiber stretch in late-activated regions of the canine heart," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 293, pp. H754-61, 2007.

- [62] T. P. Usyk and A. D. McCulloch, "Relationship between regional shortening and asynchronous electrical activation in a three-dimensional model of ventricular electromechanics," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 14, pp. S196-202, 2003.

Plusieurs illustrations ont été réalisées grâce à Servier Medical Art

http://www.servier.fr/smart/home_smart.asp