

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Année 2009

N°1662

THESE
pour le
DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologies, Santé
Option : Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Présentée et soutenue publiquement
Le 15 Décembre 2009

par

Patricia REANT

Née le 24 Octobre 1976
A Béthune (62)

Docteur en Médecine, Spécialisation Pathologie Cardiovasculaire

ANALYSE ECHOCARDIOGRAPHIQUE DES
DEFORMATIONS MYOCARDIQUES
EN SPECKLE TRACKING

MEMBRES DU JURY

Président de Thèse : Pr Thierry COUFFINHAL (Université Bordeaux 2)

Directeur de Thèse : Pr Pierre DOS SANTOS (Université Bordeaux 2)

Pr Stéphane LAFITTE (Université Bordeaux 2)

Pr Raymond ROUDAUT (Université Bordeaux 2)

Pr Geneviève DERUMEAUX (Université de Lyon) - Rapporteur

Pr Gilbert HABIB (Université de Marseille) – Rapporteur

Dr Nicolas MANSENCAL (Université de Paris)

LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Reant P, Labrousse L, **Lafitte S**, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, Bonoron-Adele, S, Padois P, Deville C, Roudaut R, **Dos Santos P**. Experimental validation of circumferential, longitudinal and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 15;51(2):149-57.

Reant P, Labrousse L, **Lafitte S**, Tariosse L, Bonoron-Adele Simone, Padois P, Roudaut R, **Dos Santos P**. Experimental validation of circumferential subendocardial and subepicardial myocardial strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *Circulation*. 2007 Oct 16;116(16): abstract 1877, page II-402. (*Communication orale, AHA novembre 2007*)

Reant P, Labrousse L, **Lafitte S**, Tariosse L, Bonoron-Adele Simone, Padois P, Roudaut R, **Dos Santos P**, DeMaria A. Quantitative analysis of function and perfusion during dobutamine stress in the detection of coronary stenoses: 2D strain and MCE investigations. (*J Am Soc Echocardiogr*. 2009, *in press*)

Serri K, **Reant P**, **Lafitte S**, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol* 2006 Mar 21;47:1175-81.

Reant P, **Lafitte S**, Bougteb H, Sacher F, Mignot A, Douard H, Blanc P, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M, Roudaut R, Jais P. Effect of catheter ablation for isolated paroxysmal atrial fibrillation on longitudinal and circumferential left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2009 Jan 15;103(2):232-237.

PRESENTATIONS ORALES ET AFFICHEES

Reant P, Lafitte S, Labrousse L, Serri K, Bordachar P, Reuter S, Clementy J, Roudaut R, Dos Santos P. Effects of right, left and biventricular pacing on myocardial perfusion: a contrast echocardiographic study in an ischemic experimental pig model. *Circulation* 2005 oct 25;112(17)(Supplement 11): II-668: abstract n°3137. (**Abstract, oral presentation AHA Nov 2005**)

Reant P, Serri K, Lafitte S, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. (**Abstract, poster Euroecho 9 Dec 2005**)

Reant P, Lafitte S, Labrousse L, Serri K, Bordachar P, Reuter S, Clementy J, Roudaut R, Dos Santos P. Effects of right, left and biventricular pacing on myocardial perfusion: a contrast echocardiographic study in an ischemic experimental pig model. (**Abstract, oral presentation Euroecho 9 December 2005**)

Reant P, Serri K, Lafitte S, Brette S, Roudaut R. Two-dimensional strain : a new tool for the detection of early systolic function abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. (**Abstract, poster JE SFC 2006**)

Reant P, Lafitte S, Labrousse L, Serri K, Tariosse L, Beauvoit B, Bonnoron S, Clementy J, Roudaut R, Dos Santos P. Effects of right, left and biventricular pacing on myocardial perfusion : a contrast echocardiographic study in an ischemic experimental pig model. (**Abstract, moderated poster JE SFC 2006**)

Reant P, Lafitte S, Labrousse L, Serri K, Tariosse L, Deville C, Roudaut R, Dos Santos P. Circumferential, radial and longitudinal strain variations at rest and during dobutamine infusion: application for myocardial ischemia detection. P4179. (**Abstract, e-poster ESC Sept 2006**)

Reant P, Lafitte S, Labrousse L, Serri K, Beauvoit B, Bordachar P, Tariosse L, Bonoron-Adele S, Deville C, Roudaut R, Dos Santos P. Circumferential, radial and longitudinal strain variations at rest and during dobutamine infusion: application for myocardial ischemia detection. *Circulation* 2006 Oct 31;suppl II vol.114(18):II-611 (abstract 2912). (**Abstract, poster AHA Nov 2006**)

Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Serri K, Tariosse L, Beauvoit B, Bonoron-Adele S, Bordachar P, Deville C, Roudaut R, Dos Santos P. Adenosine induced perfusion defects versus dobutamine induced contraction abnormalities for diagnosis of myocardial ischemia: a comparative study with myocardial contrast echocardiography and 2D strain. *Circulation* 2006 Oct 31;suppl II vol.114(18):II-568 (abstract 2722). (**Abstract, oral presentation AHA Nov 2006**)

Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Serri K, Tariosse L, Beauvoit B, Roudaut R, Dos Santos P. Adenosine induced perfusion defects versus dobutamine contraction abnormalities to detect myocardial ischemia: a comparative experimental study with bidimensional strain. (**Abstract, poster Euroecho 10 Dec 2006**)

Reant P, Lafitte S, Labrousse L, Serri K, Bonoron-Adele S, Deville C, Roudaut R, Dos Santos P. Circumferential, radial and longitudinal strain variations at rest and during dobutamine infusion: application for myocardial ischemia detection. (**Abstract, oral presentation Euroecho 10 Dec 2006**)

Reant P, Lafitte S, Jais P, Sacher F, Derval N, Deplagne A, Brette S, Hocini M, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M, Roudaut R. Improvement of left ventricular deformation after catheter ablation for isolated paroxysmal atrial fibrillation in patients with normal ejection fraction: a 2D strain study. (**Abstract, moderated poster 17th International Meeting of Echocardiography Paris, June 2007**)

Reant P, Lafitte S, Jais P, Sacher F, Derval N, Deplagne A, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M, Roudaut R. Improvement of left ventricular deformation after catheter ablation for isolated paroxysmal atrial fibrillation in patients with normal ejection fraction: a 2D strain study. (**Abstract, poster ESC Sept 2007**)

Reant P, Lafitte S, Jais P, Brette S, Derval N, Hocini M, Douard H, Clementy J, Roudaut R. Improvement of left ventricular deformation after catheter ablation of lone paroxysmal atrial fibrillation in patient with normal ejection fraction: a 2D strain study. *Circulation*. 2007 oct 16;116(16): abstract 1583, page II-330. (**Abstract, poster AHA Nov 2007**)

Reant P, Labrousse L, Lafitte, S, Tariosse L, Bonoron-Adele Simone, Padois P, Roudaut R, Dos Santos P. Experimental validation of circumferential subendocardial and subepicardial myocardial strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *Circulation*. 2007 oct 16;116(16): abstract 1877, page II-402. (**Abstract, oral presentation AHA Nov 2007**)

Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Tariosse L, Bonoron-Adele S, Padois S Deville C, Roudaut R, Dos Santos P. Improvement of ischemia detection by simultaneous assessment of circumferential, longitudinal and radial strains during dobutamine stress echocardiography. *Echocardiography*. Dec 2007; 8 (suppl 1): abstract 648, page S91. (**Abstract, poster Euroecho 11 Dec 2007**)

Reant P, Labrousse L, Lafitte, S, Tariosse L, Bonoron-Adele Simone, Padois P, Roudaut R, Dos Santos P. Experimental validation of circumferential subendocardial and subepicardial myocardial strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *Echocardiography*. Dec 2007; 8 (suppl 1): abstract 370, page S39. (**Abstract, oral presentation Euroecho 11 Dec 2007**)

Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Tariosse L, Bonoron-Adele S, Padois S Deville C, Roudaut R, Dos Santos P. Improvement of ischemia detection by simultaneous

assessment of circumferential, longitudinal and radial strains during dobutamine stress echocardiography. **Archives of Cardiovascular Diseases. 2008 Jan;101:103 (C703).** (*Abstract, poster JE SFC 2008*)

Reant P, Lafitte S, Jais P, Brette S, Derval N, Hocini M, Douard H, Clementy J, Roudaut R. Improvement of left ventricular deformation after catheter ablation of lone paroxysmal atrial fibrillation in patient with normal ejection fraction: a 2D strain study. **Archives of Cardiovascular Diseases. 2008 Jan;101:102 (C700).** (*Abstract, poster at JE SFC 2008*)

Reant P, Labrousse L, Lafitte, S, Tariosse L, Bonoron-Adele Simone, Padois P, Roudaut R, Dos Santos P. Experimental validation of circumferential subendocardial and subepicardial myocardial strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. **Archives of Cardiovascular Diseases. 2008 Jan;101:89 (C657).** (*Abstract, moderated poster JE SFC 2008*)

Reant P, Labrousse L, Lafitte, S, Tariosse L, Bonoron-Adele Simone, Padois P, Roudaut R, Dos Santos P. Experimental validation of circumferential, longitudinal and radial subendocardial and subepicardial myocardial strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. (*Abstract, oral presentation ESC 2008*)

RESUME

L'analyse de la fonction systolique en échocardiographie représente un challenge majeur depuis une vingtaine d'années dans le but d'améliorer la détection et la quantification des anomalies de la contraction myocardique. L'analyse des déformations myocardiques consiste à étudier le pourcentage d'étirement ou de raccourcissement myocardiques au cours du cycle cardiaque. Après le grand pas en avant dans ce domaine, consécutif à l'avènement du Doppler tissulaire il y a un quinzaine d'années, ces 4 dernières années ont vu naître une nouvelle technique d'analyse bidimensionnelle des déformations, porteuse de grands espoirs car s'affranchissant de la limitation liée à l'angle d'incidence Doppler et basée sur le suivi des marqueurs acoustiques de la paroi myocardique : le « speckle tracking echocardiography » ou « 2D strain ».

Cette thèse rapporte tout d'abord une série de travaux orientés sur la validation de ce nouvel outil. Nous avons ensuite appliqué expérimentalement cette technique pour évaluer sa capacité à détecter l'ischémie myocardique lors d'un examen de stress sous dobutamine en comparaison à l'analyse de perfusion myocardique en échographie de contraste.

Enfin, nous exposons plusieurs expériences cliniques qui témoignent de quelques applications potentielles de cette technique dans la prise en charge des patients porteurs de cardiopathies diverses : myocardiopathie hypertrophique, fibrillation auriculaire paroxystique et recherche de viabilité sous faibles doses de dobutamine chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique.

MYOCARDIAL DEFORMATIONS ANALYSIS BY SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

ABSTRACT

For 20 years, analysis of systolic myocardial function by echocardiography is a major challenge to improve the detection and the quantification of myocardial contractility abnormalities. The principle of myocardial deformation analysis consists in evaluating the percentage of myocardial thickening or shortening during the cardiac cycle. After a big step forward with the advent of tissue Doppler imaging for 15 years, the 4 last years have seen the apparition of a new technique of bidimensional analysis, without angle dependency, based on the tracking of the acoustic markers of the myocardial wall, and called « speckle tracking echocardiography » or « 2D strain ».

This thesis reports serial studies oriented on the validation of this new tool and on the experimental application of this technique in the detection of myocardial ischemia during pharmacological dobutamine stress echocardiography, in comparison with myocardial perfusion analysis by contrast echocardiography.

Finally, we report some clinical experiences using the speckle tracking echocardiography which attest of some clinical potential applications of this technique in the management of the patients with different cardiomyopathies: hypertrophic cardiomyopathy, lone paroxysmal atrial fibrillation, and analysis of myocardial regional deformation during low doses dobutamine infusion to investigate viability in patients with ischemic cardiomyopathy.

Mots clés : échocardiographie, déformation myocardique, strain, fonction systolique ventriculaire gauche, ischémie myocardique

Key words: echocardiography, myocardial strain, strain, left ventricular systolic function, myocardial ischemia

Cette thèse a été préparée au sein :

- de l'unité **Inserm U828**, « **Athérosclérose** », dirigée par le Pr Thierry Couffignal, avenue du Haut-Lévêque, 33604 Pessac, France,

- de l'animalerie de Xavier Arnozan et de la **Plateforme Technologique d'Innovation Biomédicale**, dirigée par le Pr Pierre Dos Santos, 33604 Pessac, France,

- du **CHU de Bordeaux**, Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque, Département de Cardiologie et d'Echocardiographie du Pr Raymond Roudaut et du Pr Stéphane Lafitte, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France, et de

- de l'**Université Bordeaux II**, Victor Segalen, Place Amélie Rabat Léon, 33000, Bordeaux, France.

Je tiens à remercier,

Le **Professeur Geneviève Derumeaux** et le **Professeur Gilbert Habib** qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger et d'être les rapporteurs de cette thèse.

Le **Professeur Thierry Couffignal** qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Le **Professeur Pierre Dos Santos** pour son soutien majeur dans la réalisation des travaux.

Le **Professeur Raymond Roudaut** pour son soutien et le savoir qu'il m'a transmis tout au long de mon parcours.

Le **Professeur Stéphane Lafitte** pour tout ce qu'il m'a apporté depuis une dizaine d'années, son amitié et ses conseils précieux dans la réalisation de cette thèse.

Le **Docteur Nicolas Mansencal** qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

Le **Professeur Louis Labrousse**, le **Docteur Laurent Barandon**, le **Docteur Yann Pucheu**, **Mlle Dominique Caillaud, Delphine**, **Mme Simone Bonoron**, **Mme Josette Lièvre**, **Mme Danielle Pichereau** ainsi que **Mr et Mme Girard**.

L'ensemble des chercheurs de l'Inserm U828 qui m'ont aidés à différentes étapes de mes recherches.

La **Fédération Française de Cardiologie** pour son soutien.

Le **Docteur Aude Mignot**, le **Docteur Amira Zaroui** et le **Docteur Marina Dijos**.

Introduction

Généralités

1) Introduction et objectif général

- a. Echographie et cardiologie : fonction myocardique.....2
- b. Intérêt d'une analyse quantitative des déformations myocardiques.....3
- c. Objectifs et Plan de Thèse.....4

2) Analyse des déformations myocardiques : Généralités

- a. Bases physiologiques de la contraction myocardique5
- b. Architecture et fonction myocardique.....11
- c. Physiopathologie de l'ischémie myocardique.....18
- d. Evaluation de la fonction cardiaque21
- e. Concept de déformation27
- f. Historique de l'analyse de la déformation myocardique.....30
- g. Analyse des déformations en Doppler tissulaire imaging31
- h. Nouvelle technique : l'analyse bidimensionnelle échocardiographique des déformations ou « speckle tracking »34

Première Partie

Validation de l'analyse bidimensionnelle de l'étude des déformations myocardiques

1) Introduction.....	42
2) Validation des déformations transmurales.....	44
a. Validation de l'analyse des déformations au repos.....	49
b. Validation de l'analyse des déformations sous dobutamine.....	51
3) Validation des déformations sous-endocardique et sous-épicaudique.....	57
4) Tests de dépendance vis-à-vis des conditions de charge.....	69

Deuxième Partie

Application expérimentale de l'analyse des déformations en STE dans la détection de l'ischémie myocardique en comparaison à l'analyse de perfusion en échographie de contraste

1) Introduction.....	77
2) Détection de l'ischémie myocardique par l'analyse des déformations et comparaison à l'analyse de la perfusion en échographie de contraste.....	79
a. Analyse quantitative de l'effet des constriction coronaires progressives sur les déformations au repos.....	86
b. Analyse quantitative de l'effet de la dobutamine sur les déformations à l'état de base et en présence de constriction coronaires progressives.....	87
c. Analyse quantitative de l'effet de la dobutamine sur la perfusion myocardique à l'état de base et en présence de constriction coronaires progressives.....	90
d. Comparaison de l'analyse de déformation et de l'analyse de perfusion en échographie de contraste myocardique dans la détection des sténoses coronaires.....	92

Troisième Partie

Applications cliniques de l'analyse bidimensionnelle des déformations

1) Introduction.....	99
2) Application à la cardiomyopathie hypertrophique.....	100
3) Application à la fibrillation auriculaire paroxystique.....	109
4) Application à l'étude de la viabilité myocardique chez les patients ayant une cardiomyopathie ischémique chronique.....	122

CONCLUSION GENERALE et PERSPECTIVES

REFERENCES

ANNEXE

Liste des abréviations :

Doppler tissulaire imaging	DTI
Fibrillation auriculaire	FA
Fraction d'éjection	FE
Flow limiting stenosis	FLS
Intraclass correlation coefficient	ICC
Imagerie par résonance magnétique	IRM
Intégrale temps-vitesse	ITV
Myocardiopathie hypertrophique	MCH
Non flow limiting stenosis	NFLS
Oreillette gauche	OG
Pression télédiastolique	PTD
Pression télésystolique	PTS
Speckle tracking echocardiography	STE
Strain longitudinal	LS
Strain circonférentiel	CS
Strain radial	RS
Strain transverse	TS
Temps-Mouvement	TM
Tomographie par émission de positons	TEP
Ventriculaire (ou ventricule) gauche	VG
Volume télédiastolique	VTD
Volume télésystolique	VTS
Wall motion score (index)	WMS (I)
Wall thickening	WT

Introduction

L'échocardiographie bidimensionnelle transthoracique est la méthode diagnostique la plus communément utilisée pour évaluer les fonctions cardiaques, de part son caractère non-invasif et sa grande disponibilité. Cependant les approches échocardiographiques conventionnelles de la contraction myocardique ne sont pas complètement satisfaisantes. Elles sont en partie subjectives, dépendent du niveau d'expertise de l'opérateur (1-3), manquent de sensibilité pour détecter des anomalies précoces et n'appréhendent pas toutes les composantes de la contraction. Or, la quantification précise représente un enjeu majeur dans le domaine des myocardopathies où il y a nécessité d'établir un diagnostic le plus précocement possible et de recueillir des indices pronostiques qui influencent la prise en charge thérapeutique des patients. De nombreux travaux expérimentaux, utilisant des techniques invasives, témoignent du caractère tridimensionnel de la contraction systolique du ventricule gauche (VG) qui résulte en partie de son architecture fibreuse (4-14). Il y a donc la nécessité de disposer d'outils plus précis pour l'évaluer.

Parmi les avancées technologiques en échocardiographie, l'une des plus significatives a été l'avènement du mode Doppler tissulaire (DTI), dans les années 1990-2000 (15). Cette technique de quantification des vitesses pariétales et de la déformation myocardique a révolutionné l'évaluation de la fonction cardiaque. Elle a notamment permis d'apprécier la composante longitudinale, plus sensible que l'évaluation de la fraction d'éjection (FE) ventriculaire pour détecter l'altération précoce de la fonction systolique (16). Depuis 2004, est née une nouvelle technique permettant une étude de la déformation myocardique basée sur un suivi des marqueurs acoustiques de la paroi : le « speckle tracking echocardiography » (STE) (17), avec pour avantage de s'affranchir de certaines limites du DTI.

Cette thèse rapporte une série de travaux évaluant cette technique moderne d'analyse de la contraction myocardique et en décrit les étapes successives de validation et d'applications expérimentales puis cliniques, tout en conservant à l'esprit les processus physiologiques et physiopathologiques mis en jeu dans les différentes circonstances étudiées.

Généralités

1) Introduction et objectif général

a. Echographie et cardiologie : fonction myocardique

Depuis une trentaine d'années, la prise en charge des patients cardiaques a été particulièrement améliorée par la diffusion, l'accessibilité et la généralisation de l'utilisation de l'échocardiographie. Cette technique d'imagerie permet d'analyser facilement les structures anatomiques cardiaques, de quantifier les flux sanguins grâce au mode Doppler et d'évaluer la contraction (fonction systolique) et le remplissage cardiaque (fonction diastolique). L'évaluation non invasive de la contraction myocardique permet non seulement un diagnostic des cardiopathies mais également d'en réaliser le suivi évolutif et apporte des informations pronostiques importantes (18) qui influencent les décisions thérapeutiques. Des limites subsistent cependant. En effet, malgré les progrès majeurs réalisés ces dernières années avec l'imagerie d'harmonique, la contraction myocardique reste difficile à analyser chez 10 à 20% des patients en raison d'une qualité acoustique médiocre. La deuxième particularité est que cette quantification de la contraction ventriculaire par les paramètres communément utilisés en pratique clinique est incomplètement satisfaisante. La fonction systolique VG est s'apprécie par l'étude visuelle qualitative et semi-quantitative du degré d'épaississement radial myocardique segmentaire (sur 17 segments) (19) et par la FE par la méthode de Simpson en biplan (20). Ces méthodes sont imparfaites et n'intègrent pas toutes les composantes de la contraction myocardique.

La contraction myocardique est en effet un phénomène complexe, tridimensionnel dépendant en partie de l'architecture fibreuse, de la force de contractilité des fibres myocardiques et de la contrainte pariétale (4-14). Il se produit non seulement un épaississement radial de la paroi, mais également un raccourcissement circonférentiel, un raccourcissement longitudinal et un mouvement de torsion du cœur autour de son grand axe.

Il y a donc la nécessité de disposer d'outils quantitatifs plus fiables permettant d'obtenir une appréciation plus précise de la contraction et susceptibles d'améliorer notre approche des processus physiologiques et physiopathologiques.

b. Intérêt d'une analyse quantitative des déformations myocardiques

Depuis une vingtaine d'années, des travaux de recherche ont permis une approche plus quantitative de la contraction myocardique et de ses différentes composantes en utilisant des calculs mathématiques basés sur de l'imagerie Temps-mouvement (TM) (21-23) ou des outils de quantification plus sophistiqués comme la technologie Doppler tissulaire. Le DTI permet de quantifier les vitesses tissulaires mais aussi les déformations myocardiques par dérivation spatiale des vitesses pariétales (strain rate) puis intégration temporelle (strain). Les résultats de ces travaux suggèrent que l'altération de la composante longitudinale de la déformation myocardique semble précéder chronologiquement l'altération de la composante radiale dans l'évolution infraclinique de nombreuses cardiopathies (amylose cardiaque, ataxie de Friedrich, maladie de Fabry, cardiopathie hypertrophique (MCH), hypertension artérielle, cardiopathie dilatée, ischémie myocardique, cardiopathie diabétique, cardiopathie toxique, valvulopathies...) (21,24-37). En effet, les fibres des couches sous-endocardiques, disposées majoritairement dans le sens longitudinal (4,6), sont plus sensibles à différentes circonstances pathologiques que les fibres situées à mi-paroi et sous-épiscopardiques (augmentation de la pression artérielle et donc du stress pariétal, souffrance des couches sous-endocardiques dans le cadre de l'ischémie myocardique, ...).

Il y a donc un intérêt à quantifier précisément toutes les composantes de la fonction myocardique pour pouvoir dépister plus précocement les cardiopathies et avoir des informations plus robustes pour améliorer la prise en charge des patients. L'avènement du DTI et de la quantification des vitesses myocardiques a permis de mieux répondre à ces objectifs. Cependant la technique a également des limites ; la variabilité des mesures en fonction de l'angle d'incidence Doppler (l'angle formé par le faisceau ultrasonore et la paroi à étudier), l'effet d'entraînement des segments adjacents à la région étudiée et le rapport signal sur bruit. L'analyse des déformations en DTI apparaît moins sujette à variabilité que celle des vitesses mais reste néanmoins dépendante de l'angle d'incidence Doppler.

c. Objectifs et plan de Thèse

Nos objectifs, au cours de cette thèse, ont été principalement centrés sur l'évaluation d'une nouvelle méthode bidimensionnelle de quantification des différentes composantes de déformation myocardique : le speckle tracking échocardiography (STE) ou 2D strain. Cette technique a pour principal intérêt par rapport au DTI de s'affranchir de la contrainte liée à l'angle d'incidence Doppler. Nous avons suivi les évolutions technologiques la concernant en cherchant à les valider et en visant une approche quantitative de la fonction myocardique.

Pour commencer, sont présentés quelques rappels traitant de la physiologie de la contraction, de la physiopathologie de l'ischémie myocardique ainsi que les bases et principes techniques de l'analyse de la fonction cardiaque en échocardiographie et notamment par l'étude des déformations myocardiques à l'aide du DTI et du STE.

Dans une première partie, nous rapportons des travaux expérimentaux faisant varier la contraction et qui ont permis la validation de la technique de STE par rapport à la méthode de référence invasive ; la sonomicrométrie. Nous avons également étudié l'effet des variations des conditions de charge VG sur les paramètres mesurés.

Dans la deuxième partie, nous avons évalué l'analyse des déformations en STE dans la détection de l'ischémie myocardique en comparaison à l'étude de perfusion myocardique. Cela a permis de confirmer que l'architecture et l'orientation principale des fibres myocardiques joue un rôle important dans la contraction cardiaque. En effet, en situation d'ischémie myocardique, les couches sous-endocardiques souffrent les premières du manque d'apport en oxygène. Or, à ce niveau, l'orientation des fibres étant principalement longitudinale, il en résulte une altération de la fonction systolique longitudinale alors même que la fonction radiale est préservée.

La finalisation de notre projet a été l'application clinique de nos résultats expérimentaux. Nous rapportons, dans la troisième partie, les résultats de 3 études cliniques avec différentes problématiques : l'atteinte infraclinique de la fonction systolique myocardique dans la myocardiopathie hypertrophique (MCH) et dans la fibrillation auriculaire (FA) paroxystique, et deuxièmement, la détection de la viabilité myocardique chez des patients présentant une cardiopathie ischémique.

2) Analyse des déformations myocardiques : Généralités

a. Bases physiologiques de la contraction myocardique

Les cellules myocardiques : Au niveau des ventricules, les cardiomyocytes sont cylindriques, larges et représentent 75% du volume total du myocarde. Une fibre myocardique est une unité fonctionnelle contractile, constituée par un groupe de cardiomyocytes, maintenus entre eux par un réseau de fibres de collagène (**Figure 1**). Chaque myocyte est limité par un sarcolemme et contient des protéines contractiles, des mitochondries et des faisceaux de myofibrilles. Les mitochondries fournissent l'énergie nécessaire pour l'activité contractile cardiaque et les gradients ioniques transmembranaires, sous forme d'adénosine triphosphate. Le réticulum sarcoplasmique qui s'étend en un fin réseau à travers le myocyte, présente des renflements permettant les échanges calciques : le relargage du calcium dans le cytoplasme cellulaire permettant de déclencher la contraction cardiaque et son recaptage induisant la relaxation. Les concentrations calciques cytoplasmiques varient et contrôlent la contraction et la relaxation ventriculaire.

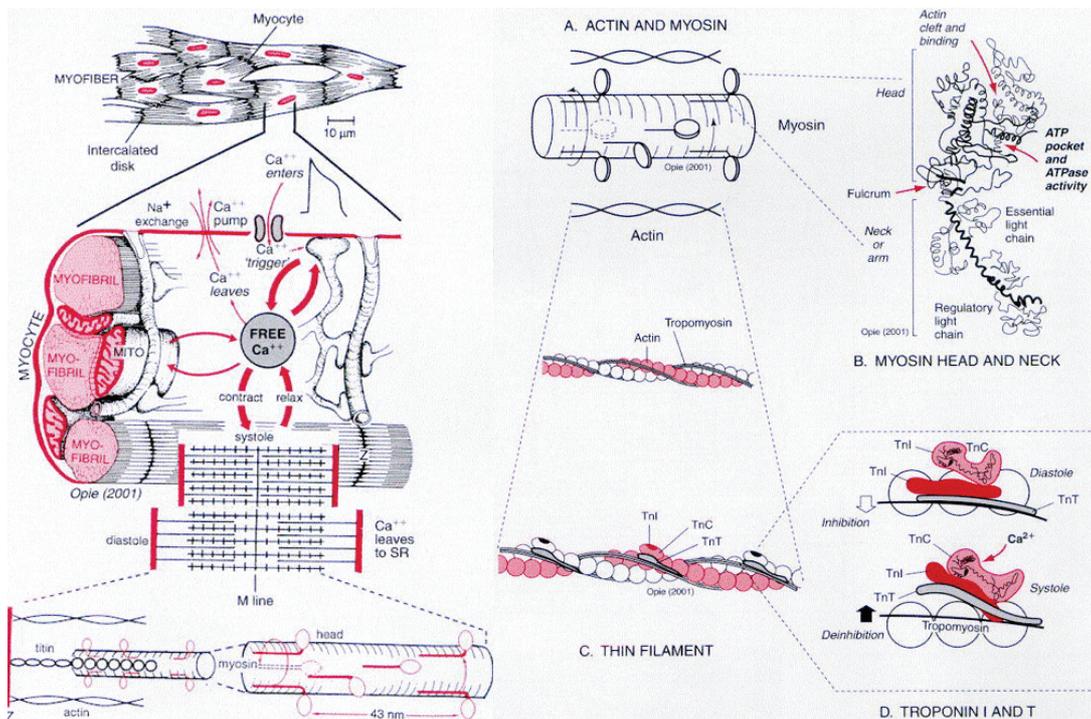


Figure 1 : Myocyte, fibre myocardique et protéines contractiles.
(Braunwald, Traité de Médecine Cardiovasculaire)

Les protéines contractiles : Les principales protéines contractiles impliquées dans le cycle contraction-relaxation sont les filaments fins d'actine et les filaments épais de myosine. Les complexes troponine (constitués de la troponine-I, de la troponine-C et de la troponine-T) sont situés le long de ces filaments. La troponine-C, répond aux ions calcium relargués par le réticulum sarcoplasmique et initie le cycle de formation de ponts actine-myosine (**Figure 1**). Pendant la contraction, les filaments glissent les uns sur les autres, sans que les protéines d'actine et de myosine se raccourcissent. Pendant leur raccourcissement, les filaments tirent les 2 extrémités de l'élément contractile de base, le *sarcomère*, limité de part et d'autre par la ligne Z, en microscopie électronique (**Figure 2**). En présence d'une quantité suffisante de calcium, les têtes de myosine interagissent avec les filaments d'actine et un cycle rapide de formation et de rupture de ponts entre eux s'opère.

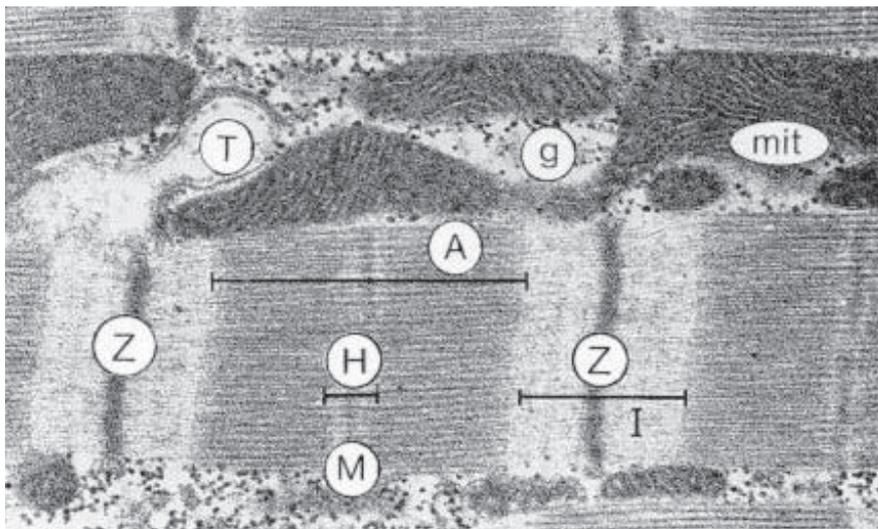


Figure 2 : Aspect des différents éléments myocytaires en microscopie électronique. (Braunwald, Traité de Médecine Cardiovasculaire, courtesy of Dr Moravec, Dijon) Z = ligne Z, A = bande de recouvrement des filaments d'actine et de myosine, I = bande des filaments d'actine et ligne Z

Cycles contraction-relaxation des myocytes : Lorsque les concentrations cytosoliques de calcium sont basses, la tropomyosine empêche l'interaction de l'actine avec la tête de la myosine. Un afflux de calcium entraîne une interaction entre la troponine-C et la troponine-I inhibitrice qui permet un déplacement de la tropomyosine sur le filament

d'actine, ce qui lève l'inhibition de l'interaction actine-myosine. De nombreux cycles de formation des ponts actine-myosine entraînent le raccourcissement du sarcomère. L'ensemble de ces raccourcissements élémentaires conduit à la contraction systolique. Quand les concentrations de calcium cytosoliques diminuent en début de diastole, les ions calcium quittent leur site de fixation et les interactions actine-myosine s'interrompent. Nous n'approfondirons pas les mécanismes complexes du relargage et du recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique, appelés mouvements calciques.

Enfin, l'activation des cycles est longueur dépendante. Selon Starling, la force développée pendant la contraction cardiaque est d'autant plus grande que le volume cardiaque est important. L'augmentation du volume se traduit par une augmentation de longueur des fibres musculaires.

Contraction, contractilité et inotropisme : La performance mécanique myocardique est déterminée par 3 facteurs essentiels : le mécanisme de Franck-Starling, la contractilité et la fréquence cardiaque.

La *contractilité* est la résultante des raccourcissements élémentaires des filaments intramyocytaires. Son augmentation accélère la contraction des parois myocardiques. A l'échelle du myocarde entier, on utilise le terme de *contraction*.

L'augmentation de la contractilité, encore appelée *état inotrope*, conduit à une plus grande vitesse de contraction, à fréquence cardiaque, précharge et postcharge constants. La contractilité est augmentée par la stimulation adrénérgique (exercice, stress) et des agents inotropes comme la dobutamine. Cela amplifie les interactions entre ions calcium et protéines contractiles.

Les 3 principaux événements du cycle cardiaque sont la contraction, la relaxation et le remplissage du VG. La pression intraventriculaire commence à s'élever avec l'arrivée des ions calcium au niveau des protéines contractiles. Quand la pression VG dépasse la pression de l'oreillette gauche (OG), la valve mitrale se ferme (**Figure 3**). Pendant la première phase de la contraction, entre la fermeture de la valve mitrale et l'ouverture des sigmoïdes aortiques, le volume VG reste constant et la pression VG augmente

rapidement : il s'agit de la phase de contraction isovolumique. Le développement de la pression VG se poursuit du fait d'un nombre de plus en plus important de fibres myocardiques se contractant. L'interaction actine-myosine et le cycle de formation des ponts s'accélèrent. Quand la pression développée dans le ventricule dépasse la pression intra-aortique, la valve aortique s'ouvre et le sang est éjecté du VG dans l'aorte.

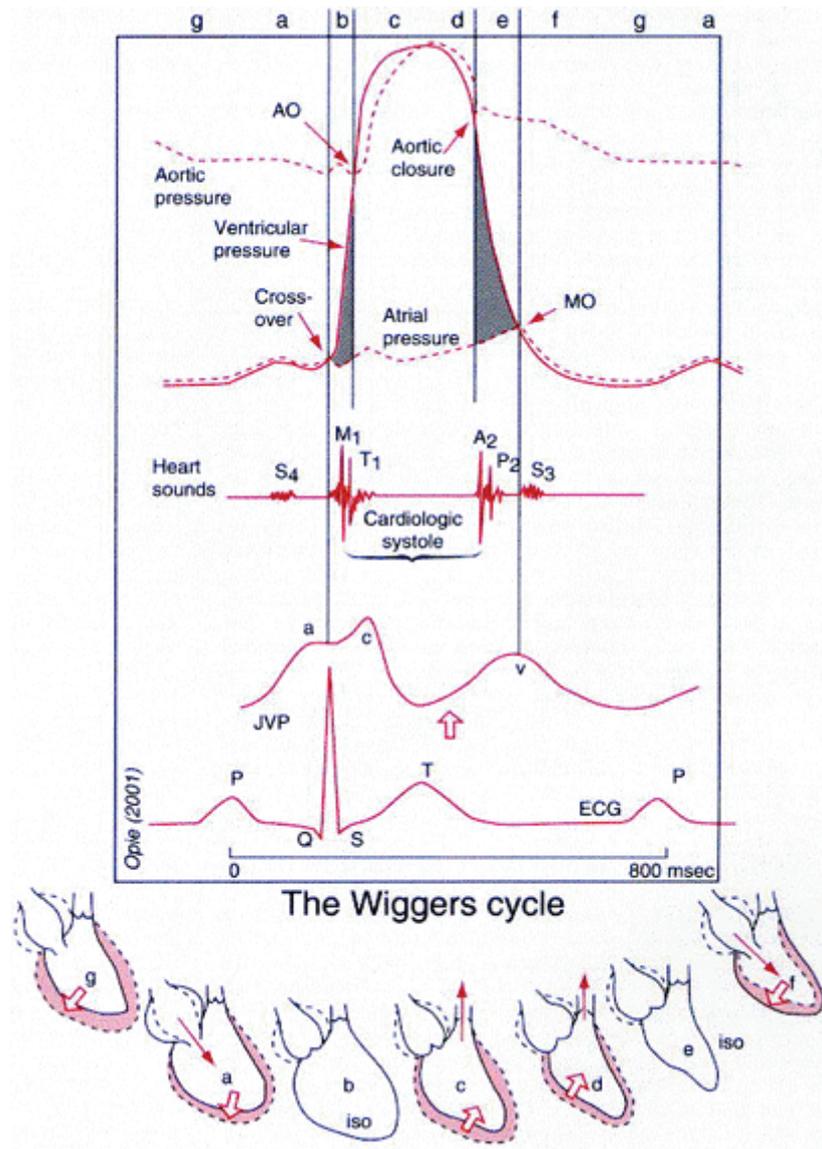


Figure 3 : Evénements mécaniques du cycle cardiaque : réunis pour la première fois par Lewis, mais conçus par Wiggers (Braunwald, Traité de Médecine Cardiovasculaire).

La relaxation du VG : La diminution de la concentration calcique cytosolique entraîne la relaxation des fibres myocardiques et la vitesse d'éjection du sang à travers l'orifice aortique diminue. La pression de l'aorte devient supérieure à celle du ventricule et les sigmoïdes aortiques se ferment. La relaxation ventriculaire se poursuit avec diminution de la pression intra-VG, à volume ventriculaire constant ; il s'agit de la phase de relaxation isovolumique. Quand la pression ventriculaire devient inférieure à la pression de l'OG, la valve mitrale s'ouvre et la phase de remplissage ventriculaire débute.

Le remplissage du VG : La phase de remplissage rapide (ou précoce, protodiastolique) débute de manière passive dès que la pression intraventriculaire devient inférieure à la pression auriculaire après l'ouverture de la valve mitrale. Quand les pressions auriculaire et ventriculaire s'égalisent, la phase de remplissage ventriculaire s'arrête partiellement ; c'est la phase de diastasis. La poursuite du remplissage demande une augmentation du gradient de pression entre l'oreillette et le ventricule qui se produit grâce à la contraction active de l'OG.

Relation de Franck-Starling : précharge, postcharge, relation force-longueur : On appelle « *précharge* », la charge avant le début de la contraction, déterminée par le retour veineux dans l'oreillette. En cas d'augmentation de la précharge, le VG se distend, les volumes ventriculaires augmentent, la pression ventriculaire se développe plus rapidement, atteint un pic plus élevé et le volume éjecté est plus important.

La « *postcharge* » est la charge contre laquelle le ventricule se contracte pendant la systole, c'est la charge qui existe après le début de la contraction, pendant l'éjection ventriculaire dans l'aorte.

La *relation force-longueur* est basée sur le fait que la force active diminue quand la longueur du sarcomère devient inférieure à la somme de deux fois la longueur d'un filament d'actine (soit moins de 2,0 à 2,2 microns).

Contrainte pariétale : La *contrainte pariétale* est la force appliquée sur une surface de section transverse, elle s'exprime en unité de force par unité de surface. Selon la loi de Laplace :

$$\text{Contrainte pariétale} = \frac{(\text{pression} \times \text{rayon})}{(2 \times \text{épaisseur pariétale})}$$

La contrainte pariétale est d'autant plus importante que la taille et le volume du ventricule sont importants. Pour un rayon donné, la contrainte pariétale est d'autant plus forte que la pression développée est importante. Une élévation de la contrainte pariétale entraîne une augmentation de la consommation en oxygène en raison d'une charge majorée au niveau des myofibrilles.

La *précharge* est donc la contrainte pariétale, en fin de diastole, et correspond à la longueur maximale du sarcomère au repos. La mesure de la contrainte pariétale peut être difficile à quantifier mais d'autres indices reflétant la précharge peuvent être mesurés en échocardiographie et notamment la pression télédiastolique et les dimensions ventriculaires gauches en petit et en grand axe.

La *postcharge* est la charge du myocarde pendant la contraction, c'est la contrainte pariétale durant l'éjection.

Quatre facteurs principaux régulent le degré de raccourcissement des fibres : la précharge, la postcharge, la contractilité et la fréquence et le rythme cardiaque. En conditions physiologiques, plus la précharge est importante, plus la contraction est forte et plus l'étirement des fibres est grand. Plus la postcharge est importante et moins est important le niveau de raccourcissement. A précharge et postcharge constante, une augmentation de la contractilité est le résultat d'une plus grande expansion et d'une plus grande vitesse de raccourcissement.

Consommation en oxygène du myocarde : Les besoins en oxygène du myocarde peuvent être augmentés par l'élévation de la fréquence cardiaque, de la précharge, de la postcharge ou de la contractilité.

b. Architecture et fonction myocardique

La fonction myocardique régionale résulte d'une part de l'architecture pariétale ; de l'organisation des fibres myocardiques, de l'épaisseur et de l'incurvation pariétale, et d'autre part de la perfusion myocardique et de la contrainte pariétale.

Anatomie micro et macroscopique du myocarde VG : De nombreux travaux ont montrés que les fibres myocardiques ont une répartition particulière ; elles sont organisées de façon complexe, en spirale autour de la cavité VG (4,6,7,12,13,14,23).

Streeter a observé que, globalement, les fibres les plus internes et les plus externes ont une disposition longitudinale tandis que les fibres à mi-paroi ont une disposition plutôt circonférentielle (4) (**Figure 1**). Toutefois, la prépondérance d'orientation et de répartition des fibres entre les différentes couches de la paroi myocardique varie entre la base et l'apex et entre les parois entre elles avec des fibres majoritairement circonférentielles à l'apex pour former le vortex du ventricule (4,6,14,38).

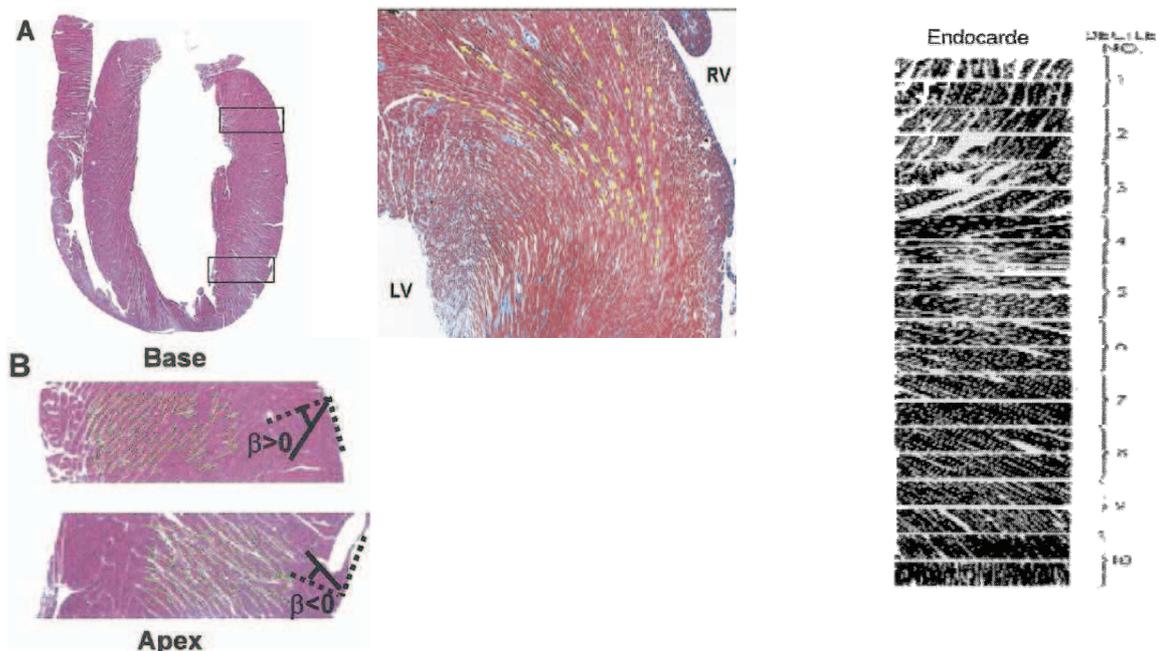


Figure 1 : Représentations de l'architecture fibreuse ventriculaire gauche avec un changement d'orientation des fibres entre les différentes couches.

(Chen J. AJPhyHCP 2005, Sengupta PP. JACC 2006, Streeter DD. CircRes 1969)

Torrent-Guasp a attiré une attention particulière ces dernières années sur un modèle suggérant une continuité des fibres sous forme d'une bande musculaire organisée en 2 hélices distinctes (**Figure 2**) (12). Cette hypothèse reste débattue (39,40).

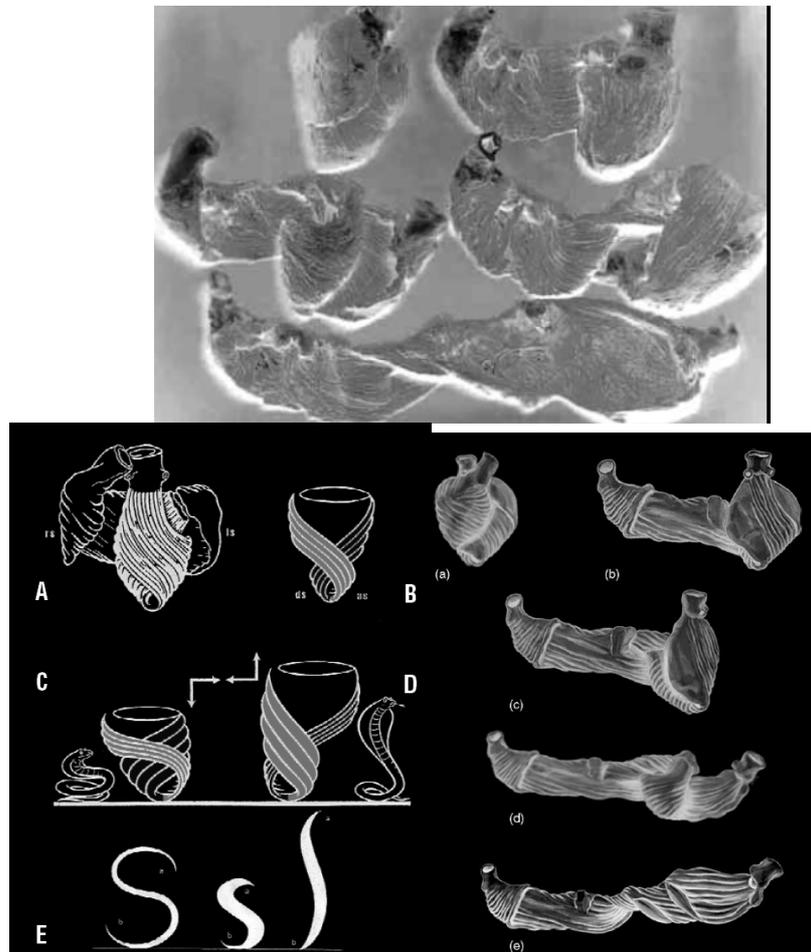


Figure 2 : Théorie de la bande enroulée en double-hélice (Torrent-Guasp).

Cependant, les modèles mathématiques ont montré que l'arrangement des fibres musculaires en hélice orientée dans le sens anti-horaire était énergiquement efficace et importante pour une redistribution de la contrainte et de la déformation pariétale au cours du cycle cardiaque et pour propulser le sang de manière optimale.

L'arrangement des fibres sous forme d'hélice avec mouvement de rotation au cours du cycle cardiaque a été étudié de manière non invasive en imagerie par résonance magnétique (IRM) avec des représentations en accord avec les modèles anatomiques décrits (**Figures 3 et 4**) (41-42).

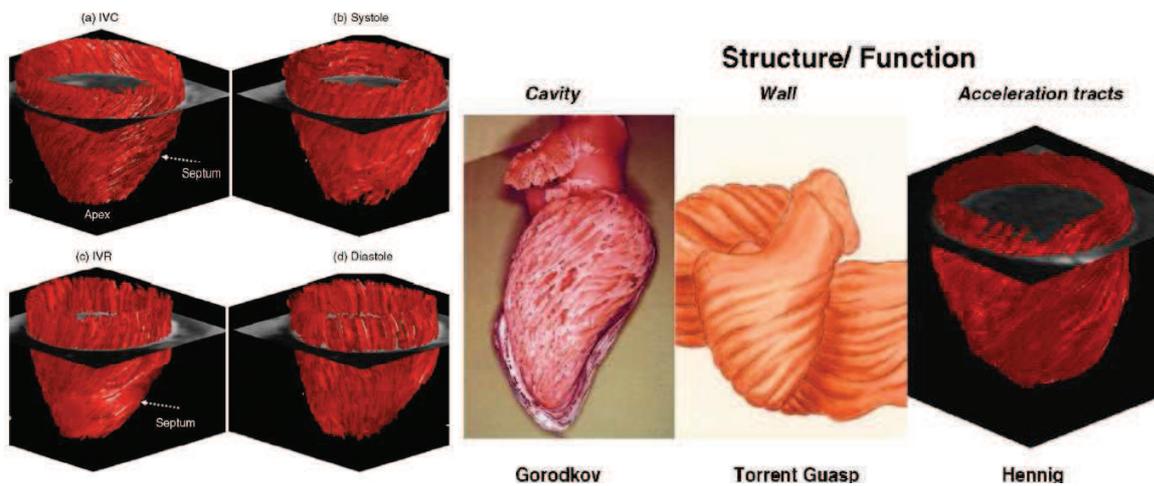


Figure 3 : Modélisation IRM de l'orientation des fibres myocardiques aux différentes étapes du cycle cardiaque (à gauche) et correspondances anatomiques (à droite). (Buckberg 2006)

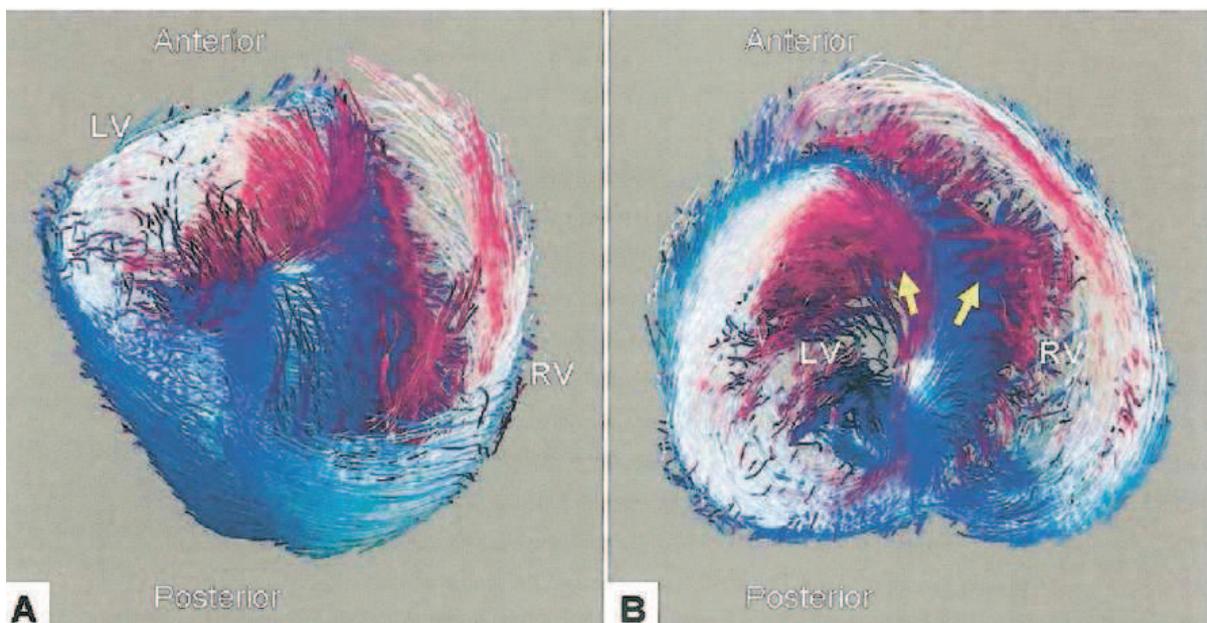


Figure 4 : Modélisation IRM de l'orientation des fibres myocardiques. (Zhukov 2003)

La géométrie du VG normal a été représentée comme un ellipsoïde allongé (43) avec son long axe dirigé de l'apex à la base. Les sections en court axe ne s'avèrent pourtant pas circulaires en raison d'une paroi postérolatérale incurvée et d'une paroi antérieure plus plate (13). Le sous-épicaarde est également plus incurvé dans le sens

circonférentiel en télédiastole que le sous-endocarde. De plus, la surface endocardique est extrêmement irrégulière par la présence de muscles papillaires et de trabéculations.

D'autres nonuniformités existent au niveau de l'épaisseur pariétale : la paroi postérolatérale est plus épaisse que le septum inter-ventriculaire et les parois s'amincissent progressivement de la base à l'apex (13).

Contrainte pariétale régionale: A cette *inhomogénéité régionale architecturale* d'orientation des fibres myocardiques, d'épaisseur et d'incurvation pariétale s'ajoute une *hétérogénéité dans la répartition de la charge et de la contrainte pariétale*. D'après des travaux expérimentaux réalisés chez le chien, il existe un *gradient transmural* des amplitudes de déformations circonférentielle et radiale, qui sont plus faibles au niveau éplicardique qu'au niveau endocardique. Cela s'explique par une contrainte pariétale plus importante au niveau de l'épicarde que de l'endocarde au moment de l'éjection (13). Ceci ne serait cependant pas observé au niveau du septum, probablement en raison de la présence de fibres appartenant au ventricule droit. Ce gradient transmural est normalement préservé lors d'une augmentation de l'inotropisme induite par l'injection de dobutamine alors qu'une ischémie myocardique l'atténue (10,44).

Perfusion myocardique : Les forces de compression extravasculaires sont plus importantes dans le sous-endocarde que dans les couches sous-éplicardiques. Les artérioles du sous-endocarde peuvent être particulièrement susceptibles d'être comprimées et le flux systolique est plus réduit dans le sous-endocarde que dans le sous-éplicarde. Néanmoins, au repos, le rapport entre flux endocardique et éplicardique moyen au cours du cycle cardiaque est d'environ 1,25/1 en raison d'une dilatation préférentielle des vaisseaux sous-endocardiques, ce qui entraîne une augmentation importante du flux sanguin diastolique sous-endocardique. Les inhomogénéités en terme de perfusion ou d'innervation myocardiques sont moins bien connues.

Fonction mécanique ventriculaire : Au cours du cycle cardiaque, la paroi VG se raccourcit, s'épaissit et le VG se tord, « *twiste* » autour de son grand axe. La disposition des fibres myocardiques est responsable d'une cinétique, d'une déformation systolique

complexe tridimensionnelle pouvant être simplifiée en un épaissement radial (déformation positive), un raccourcissement longitudinal (déformation négative) et un raccourcissement circonférentiel (déformation négative) de la paroi myocardique, influencés par le mouvement de torsion qui s'exerce entre la base et l'apex du ventricule (Figure 5) (11,45).

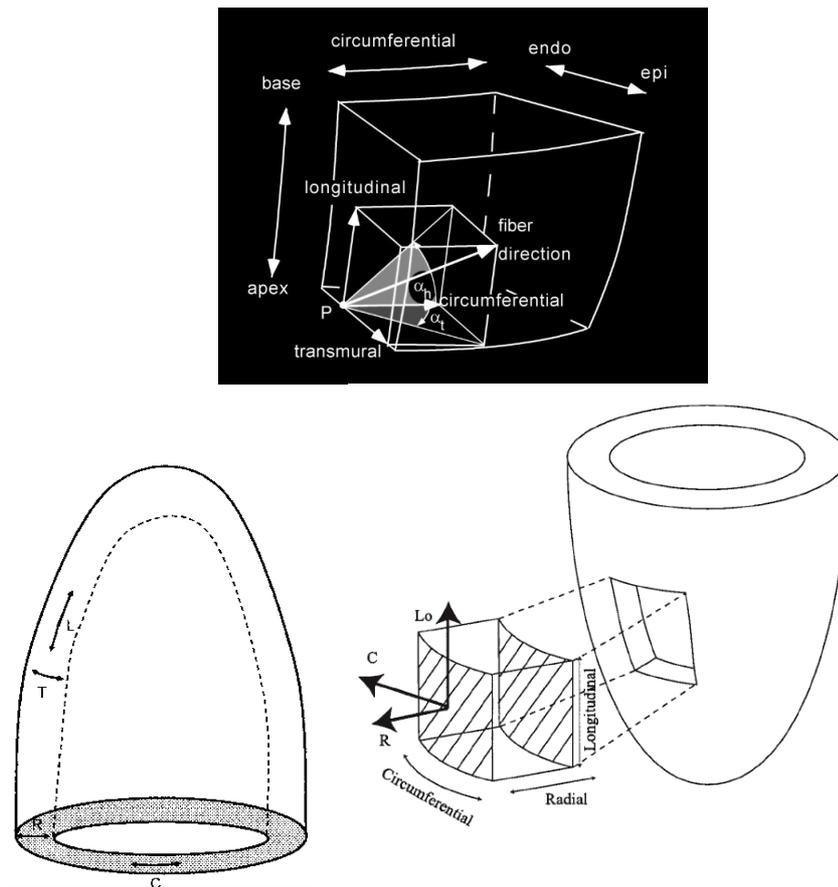


Figure 5 : Trois grandes orientations de déformation myocardiques VG: longitudinale (L), circonférentielle (C) et radiale (R) (ou transverse = T). (Figures issues de Rijcken J. ABE 1999 et Serri K. JACC 2006)

Le raccourcissement circonférentiel et longitudinal ainsi que l'épaississement radial de la paroi peuvent être quantifiés en mesurant le pic, généralement télésystolique, de déformation régionale (en %) notamment en échocardiographie, en IRM ou en sonomicrométrie (chez l'animal). Toutes les spécificités précédemment décrites en terme d'anatomie et de contrainte pariétale ne sont pas sans influence sur la contraction myocardique car cela génère une *inhomogénéité de fonction transmurale et entre les*

parois : entre les différentes couches de la paroi et entre les différents segments du ventricule (5,6,13). Ainsi, chez l'homme, la paroi postérieure du VG s'épaissit moins que la paroi antérieure et que le septum mais sa FE régionale est plus élevée. La paroi septale et la paroi antérieure ont un raccourcissement longitudinal et circonférentiel moins important que la paroi postérieure (13).

Comme cela avait déjà été décrit par des travaux expérimentaux chez l'animal en conditions normales (46), il existe chez le sujet sain, en plus du gradient transmural, un *gradient base-apex* croissant des valeurs de déformations longitudinale et circonférentielle du ventricule (13,45-47). Ceci n'est pas observé pour la déformation radiale ou transverse.

Activation électrique : On observe également une *inhomogénéité temporelle* de l'activation de la contraction myocardique chez le sujet sain. Dans le cœur adulte, le faisceau de His et ses branches font circuler l'influx nerveux d'activation électrique issu du nœud sinusal (situé au niveau de l'oreillette droite) jusqu'au réseau de Purkinje. Ce réseau de fibres nerveuses conduit l'influx électrique de la pointe des ventricules en se propageant le long des parois jusqu'à la base du cœur. Ainsi, les segments apicaux sont activés plus précocement que les segments basaux. Cette dispersion des délais d'activation électrique s'observe également entre les différentes composantes de déformation ventriculaire (longitudinale, circonférentielle et radiale) (**Figure 6**) (47).

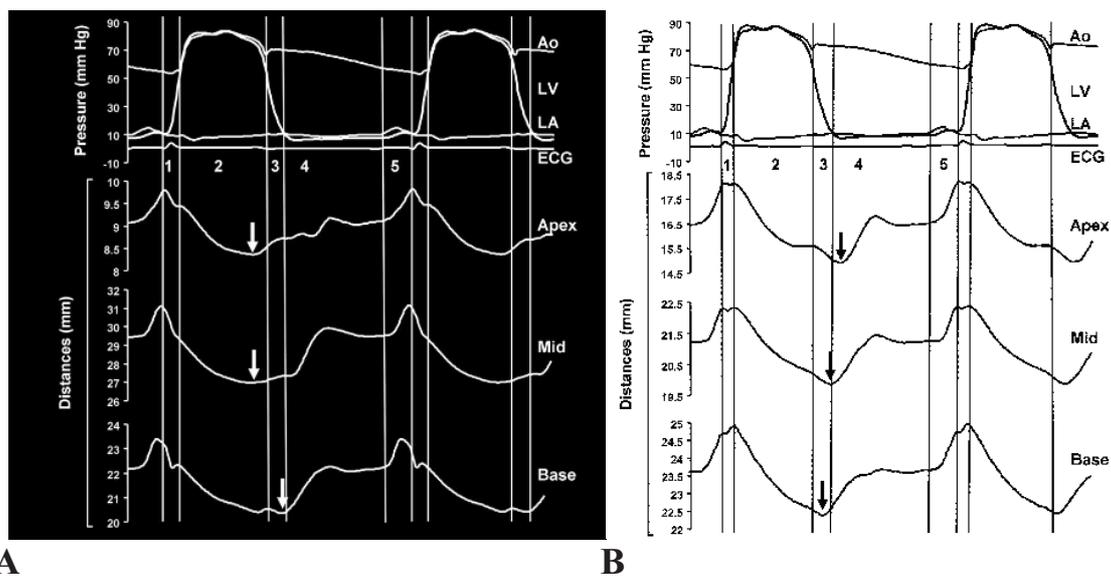


Figure 6 : Dispersion régionale des timing de déformation longitudinale (A) et circonférentielle (B). (Sengupta PP. JACC 2006)

En conditions physiologiques sur cœur sain, il est donc possible d'observer la survenue du pic maximal de déformation de certains segments pariétaux après la fermeture de la valve aortique, le pic de déformation est alors post-systolique. Ce phénomène, décrit initialement par Voigt (48) et par Sengupta (47), survient au niveau de plus de 30% des segments myocardiques des sujets sains (48) mais le pic post-systolique reste généralement situé dans les 20-25 ms qui suivent la fermeture des valves aortiques. La contraction post-systolique notamment des parois basales permet une éjection optimisée avec le moins de contrainte possible. Dans certaines situations pathologiques (ischémie myocardique, troubles de la conduction électrique, bloc de branche gauche,...), le pic peut être beaucoup plus retardé et être inefficace voire être délétère sur la phase diastolique, s'il survient au-delà de l'initiation du remplissage précoce.

L'architecture fibreuse du myocarde et l'ensemble des inhomogénéités physiologiques décrites ci-dessus contribuent à l'éjection sanguine du ventricule normal en permettant un transfert optimal de l'énergie du myocarde au sang.

c. Physiopathologie de l'ischémie myocardique

Après avoir resitué les différents processus physiologiques de la contraction myocardique, nous allons exposer quelques concepts et processus mis en jeu au cours de l'ischémie.

Définition de l'ischémie myocardique : L'ischémie myocardique est définie par un état de déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène du myocarde et se traduit par un état de souffrance myocardique. Le manque d'apport en oxygène aux cellules myocardiques, souvent secondaire à une réduction significative de calibre d'une artère coronaire, s'accompagne d'une réduction de la perfusion régionale en aval, de conséquences métaboliques délétères au niveau des cardiomyocytes, d'anomalies de la relaxation, de la fonction diastolique et de la contraction systolique ventriculaire.

La théorie de la cascade ischémique : Cette théorie suggère que suite à une réduction du débit coronaire, apparaissent tout d'abord des anomalies de la perfusion myocardique dans le territoire vascularisé par la coronaire puis des anomalies métaboliques au niveau des cardiomyocytes précédant une altération de la fonction diastolique puis systolique et enfin, des anomalies à l'électrocardiogramme et parfois une douleur thoracique angineuse (49). Cette théorie reste toutefois débattue.

Distribution transmurale des anomalies: Du fait de la répartition anatomique des artères et artérioles coronaires, le sous-endocarde est plus vulnérable aux dommages provoqués par l'ischémie que la couche moyenne du myocarde et que le sous-épicaire. Les sténoses coronaires épicaïques sont associées à une réduction du rapport sanguin entre sous-endocarde et sous-épicaire (50,51). Ainsi pour des niveaux de sténoses coronaires intermédiaires, seules la perfusion et la contraction des couches sous-endocardiques vont être réduites alors que, pour des sténoses coronaires plus sévères, ces anomalies vont toucher le myocarde de manière transmurale.

Effet de l'ischémie sur le métabolisme, la contraction et la relaxation myocardiques : L'altération de la contractilité peut être précoce, alors même que les

variations de calcium cytosolique en systole sont normales ou peu altérées (52), évoquant une origine métabolique à ces anomalies : acidose, augmentation des phosphates inorganiques qui diminuent la force des ponts actine-myosine formés (53). Par ailleurs, l'accumulation de lactate peut entraîner des altérations mitochondriales et une réduction de la durée du potentiel d'action (54). Il se produit également une sortie du potassium des myocytes, responsable d'un raccourcissement de la durée du potentiel d'action et d'une réduction de l'influx calcique.

Conséquences hémodynamiques de l'ischémie : Comme le myocarde n'a pratiquement pas de capacités de stockage en oxygène, le haut niveau de dépense énergétique suivant une occlusion coronaire entraîne une chute rapide de la pression myocardique en oxygène et une perte de la contractilité. Si l'étendue de l'ischémie est suffisante, l'altération régionale de l'activité contractile myocardique entraîne une dépression de la fonction globale du ventricule avec réduction de la FE et une augmentation de la pression et du volume télédiastoliques VG.

Effet sur le flux coronaire selon le degré de sténose et notion de réserve de flux coronaire : La limitation du flux sanguin coronaire entraîne des modifications hémodynamiques en fonction de la sévérité de la sténose et de l'importance de la demande en oxygène. Ainsi, il existe une réserve de vasodilatation permettant d'augmenter les apports à la cellule notamment lors d'un exercice physique ou d'un stress. Cette réserve de flux coronaire correspond au degré d'hyperhémie qui peut être étudié en administrant de l'adénosine par voie intraveineuse continue. En l'absence de sténose, le flux coronaire peut jusqu'à tripler sous adénosine. Gould a décrit chez le chien que le degré d'hyperhémie est plus rapidement réduit que le débit coronaire de repos en présence de sténoses coronaires de sévérité croissante. Ainsi le flux coronaire de repos reste inchangé jusqu'à ce que le diamètre de la sténose dépasse 80%. Le flux sanguin coronaire maximal en hyperhémie commence à diminuer lorsque le diamètre de la sténose dépasse 50% (55,56) (**Figure 1**).

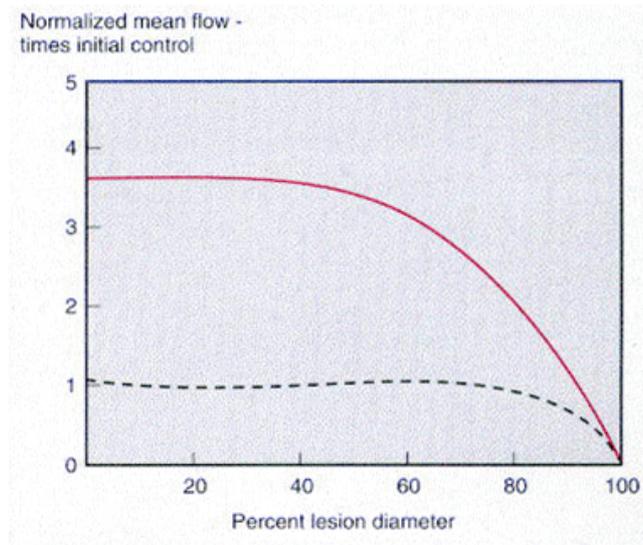


Figure 1 : Relation entre le flux sanguin coronaire au repos (ligne pointillée) et maximal (en hyperhémie, ligne rouge) et le pourcentage de réduction de calibre coronaire due à la sténose (en abscisse) chez le chien. (Gould AJC 1974)

Concept d'hibernation myocardique : L'hibernation est un processus adaptatif de la fonction myocardique en réponse à l'apport réduit en oxygène généralement secondaire à une sténose coronaire et correspond à un phénomène de préservation par auto-adaptation. Le myocarde a la capacité de fonctionner à nouveau normalement, une fois les apports sanguins coronaires correctement rétablis. Cependant, au-delà d'un certain seuil de réduction du flux sanguin, on aboutit à une ischémie réelle. La limite du phénomène se situerait vers 70 à 80% du débit coronaire normal chez l'homme (57). En cas d'hibernation, on observe une zone de myocarde hypocontractile en échocardiographie mais celle-ci conserve encore une consommation de glucose, comme on peut le mettre en évidence par exemple avec la tomographie par émission de positons (TEP), elle est alors susceptible de bien récupérer en terme de contraction après rétablissement du flux coronaire (pontage ou angioplastie) (58) : la zone est dite « viable ».

d. Evaluation de la fonction cardiaque

La performance du VG en tant que pompe dépend de la contractilité des sarcomères ainsi que de la configuration du ventricule et de ses conditions de charge. L'évaluation de la fonction systolique VG peut se faire sur l'appréciation du degré de contraction mais également sur l'évaluation des pressions et du débit cardiaque. Chez l'homme, la fonction systolique myocardique peut-être appréciée par différentes méthodes de même que la fonction diastolique et la perfusion myocardique.

Le cathétérisme cardiaque et l'évaluation hémodynamique invasive :

L'enregistrement des pressions et des volumes intraventriculaires à partir d'un cathéter spécifique introduit dans le cœur par voie artérielle renseigne sur la fonction pompe du ventricule par l'analyse de la boucle pression-volume (**Figure 1**). Les courbes de variations de pressions permettent l'obtention de la dP/dt_{max} correspondant à la pente de vitesse de montée en pression du VG. L'étude hémodynamique par cathétérisme artériel peut être complétée par un cathétérisme veineux permettant des mesures de pressions au niveau des cavités cardiaques droites, d'estimer la pression capillaire pulmonaire bloquée (à l'aide d'un ballonnet gonflé dans une branche de l'artère pulmonaire) qui est un bon reflet des pressions de remplissage gauches (pression télédiastolique du VG) ainsi que le débit cardiaque par la technique de thermodilution.

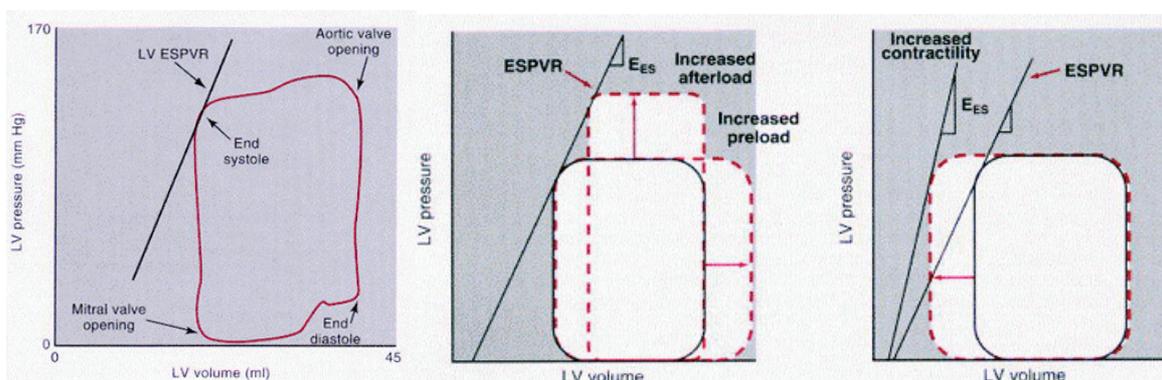


Figure 1 : Boucle pression-volume normale et modification en cas d'augmentation de la précharge, de la postcharge ou de la contractilité.

L'échocardiographie Doppler transthoracique : C'est la technique non invasive la plus répandue permettant d'apprécier à la fois la fonction systolique, la fonction diastolique, le débit cardiaque mais également la perfusion myocardique.

La *contraction ventriculaire systolique segmentaire* s'apprécie de manière semi-quantitative sur le degré d'épaississement myocardique par attribution d'un score visuel (« wall motion score » des anglo-saxons, WMS). Généralement, on attribue un score sur 4 points : 1 pour une contraction normale ou une hyperkinésie segmentaire, 2 pour une hypokinésie, 3 pour une akinésie, 4 pour une dyskinésie) à chacun des 17 segments de la paroi du VG. Le WMS index (WMSI) est calculé en effectuant la somme des WMS de chacun des 17 segments analysés que l'on divise par le nombre de segments analysés (soit 17) (19).

La *contraction ventriculaire systolique globale* s'apprécie, en pratique, principalement par le calcul de la FEVG bidimensionnelle par quantification des volumes télédiastolique et télésystolique selon la méthode de sommation des disques de Simpson en biplan (apicale 4- et 2-cavités) (20) (**Figure 2**) :

$$FE \text{ en } \% = (VTD - VTS) / VTD$$

Où FE = fraction d'éjection, VTD = volume télédiastolique du VG (en ml) et VTS = volume télésystolique du VG (en ml).

La valeur normale se situe à $70 \pm 10\%$ (59). L'analyse tridimensionnelle des volumes et de la FEVG permet d'obtenir des mesures plus proches de celles obtenues avec l'IRM qui reste la technique de référence.

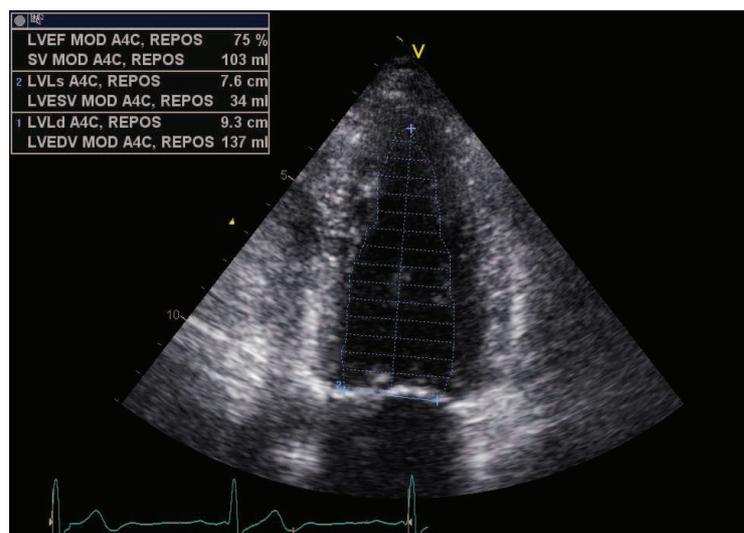


Figure 2 : Evaluation de la FEVG par la méthode de Simpson.

Il est également possible de mesurer l'importance de montée en pression du VG par la quantification de la dP/dt_{max} en échocardiographie selon la technique de Bargiggia (60). Elle consiste à mesurer la pente d'accélération du flux de régurgitation d'une insuffisance mitrale obtenu en Doppler continu (qui correspond à la montée en pression du VG) en mesurant le temps entre un point situé à 1m/s et un autre point situé à 3m/s sur l'enveloppe du flux (**Figure 3**):

$$dP/dt_{max} = 32/t \text{ (en mmHg/s)}$$

où t est le temps séparant le point situé à 1 m/s et celui situé à 3m/s

Ce paramètre est mesuré en phase de contraction isovolumique et serait moins dépendant de la postcharge. Sa valeur normale est >1000 mmHg/s (60).

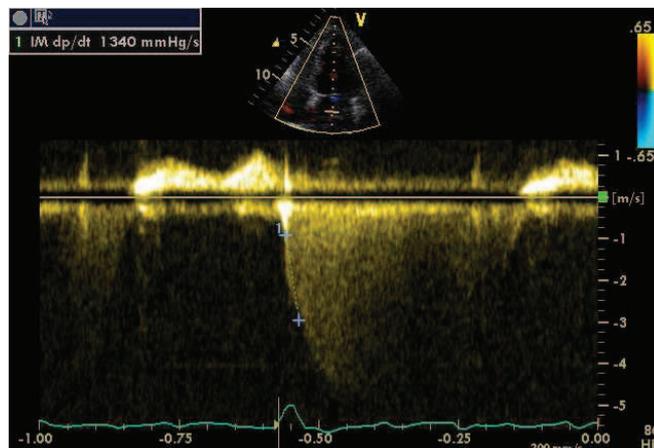


Figure 3 : Mesure de la dP/dt_{max} à partir d'un flux d'insuffisance mitrale selon la méthode de Bargiggia.

Le *débit cardiaque* peut être quantifié, en l'absence d'atteinte valvulaire, à partir de l'enregistrement du flux d'éjection aortique en Doppler pulsé, du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire et de la fréquence cardiaque :

$$\text{Débit (ml/min)} = \text{ITV}_{\text{sous-aortique}} \times \text{surface de la chambre de chasse VG} \times Fc$$

La *fonction diastolique* et les pressions de remplissage VG sont évaluées sur une base multiparamétrique : à partir de l'analyse du flux de remplissage mitral en mode Doppler pulsé au sommet de l'entonnoir valvulaire mitral (pic précoce E et pic tardif A, correspondant à la systole atriale, temps de décélération de E) (61), du flux veineux

pulmonaire en Doppler pulsé, des vitesses myocardiques en mode DTI à l'anneau mitral (62-64), par la vitesse de propagation (V_p) du remplissage mitral en mode TM couleur (65,66) (**Figure 3**) et par le volume télésystolique de l'OG mesuré en biplan (67).

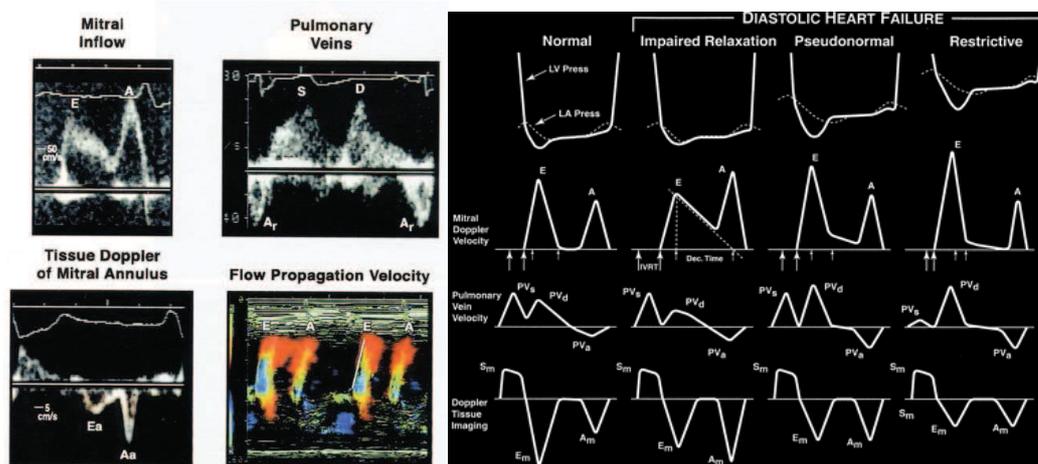


Figure 3 : Evaluation échocardiographique de la fonction diastolique VG et classification d'Appleton modifiée (à droite, Zile M. Circulation 2002 (68)). A gauche, flux Doppler transmitral, flux veineux pulmonaire, DTI à l'anneau mitral et vitesse de propagation du remplissage précoce en TM couleur.

Quant à la perfusion myocardique, elle peut être appréciée en utilisant un produit de contraste intraveineux constitué d'une enveloppe phospholipidique renfermant un gaz (exemple du Sonovue®, Bracco) permettant de rehausser le signal sanguin, notamment capillaire, et d'approcher le débit de perfusion myocardique dans une région d'intérêt de la paroi en quantifiant la vitesse de remplissage capillaire (pente b, en s^{-1}) et le plateau maximal de vidéointensité (A, en dB) (**Figure 4**) obtenus par la méthode de Flash-refilling (étude du remplissage après un flash de destruction des microbulles) (69-71).

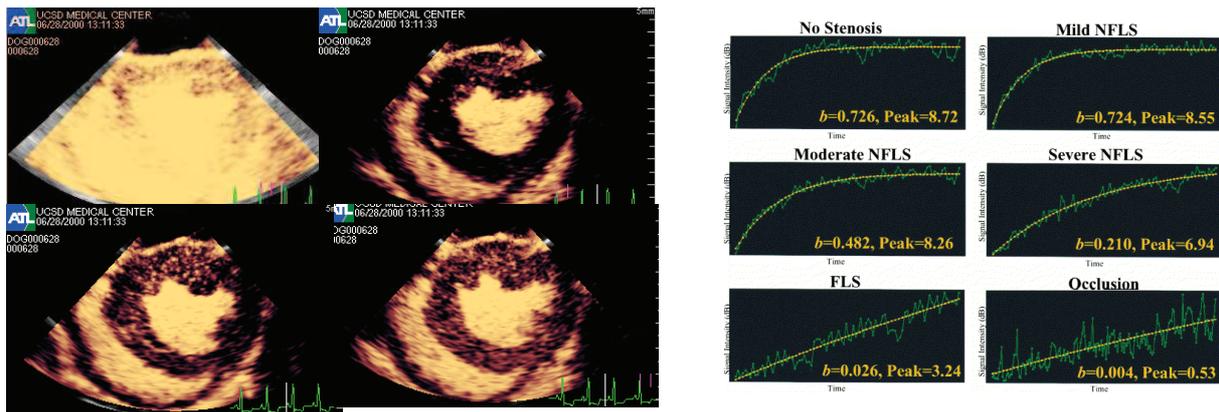


Figure 4 : Technique du Flash-refilling : étude de la perfusion en échocardiographie de contraste avec analyse de la vitesse de remplissage capillaire myocardique (b) et du pic maximal de vidéointensité (pic A) après un flash de destruction des microbulles (70,71).

L'IRM cardiaque : Il s'agit d'une technique plus récente que l'échocardiographie et le cathétérisme. Elle possède une meilleure résolution spatiale que l'échocardiographie et permet d'étudier la cinétique segmentaire ainsi que la perfusion myocardique (en injectant un autre type de produit de contraste : le gadolinium). L'analyse de la FEVG en IRM est tridimensionnelle et reconnue comme le gold standard actuel. Elle permet également de quantifier précisément l'extension transmurale d'un infarctus du myocarde en effectuant des séquences évaluant le rehaussement tardif.

L'IRM taggée permet d'étudier la déformation de chaque segment du myocarde en appliquant une grille de présaturation et en suivant ses modifications géométriques au cours du cycle cardiaque (72). C'est la technique de référence non-invasive de l'analyse de la déformation myocardique cependant sa résolution temporelle est moins bonne que celle de l'échocardiographie et elle ne permet pas des acquisitions en mode temps réel (**Figure 5**) (72,73). Son application reste du domaine de la recherche.

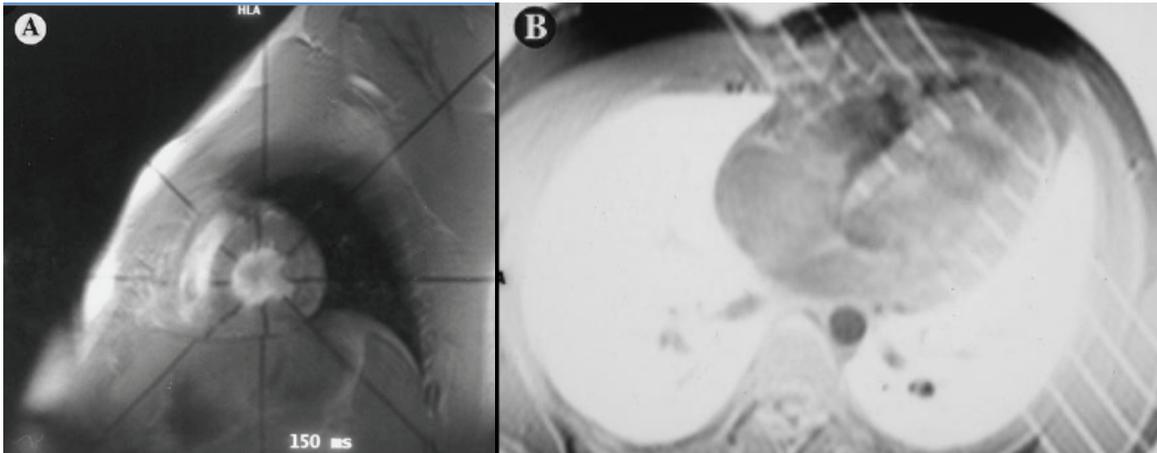
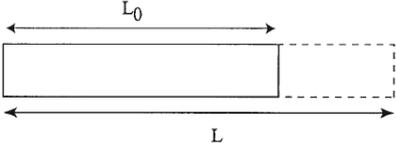


Figure 5 : IRM taggée. (Bogaert J AJPCHCP 2001)

La scintigraphie cardiaque isotopique: La scintigraphie cardiaque est une technique basée sur l'injection dans l'organisme d'un traceur radioactif et permettant de quantifier également la contraction ventriculaire régionale et globale (FEVG) ainsi que la perfusion au repos, à l'effort ou sous adénosine.

e. Concept de déformation

Le « strain » d'un objet est défini par la déformation de l'objet étudié normalisée par ses dimensions initiales. En cas d'objet unidimensionnel, l'analyse des déformations myocardiques est basée sur la quantification du pourcentage de rapprochement (raccourcissement) ou d'éloignement (épaississement) entre deux extrémités d'un segment, et dans le cas présent, d'un segment de paroi entre la fin de la diastole et la fin de la systole ventriculaire ; c'est-à-dire entre le début et la fin de l'éjection sanguine dans l'aorte. Si L est la longueur de l'objet après déformation et L_0 sa longueur initiale alors le strain peut alors s'écrire :

$$(1) \quad \varepsilon = (L - L_0) / L_0$$


Par convention, l'équation (1) est définie de telle façon que l'allongement (ou épaississement) est représenté par une valeur positive de déformation tandis que le raccourcissement est représenté par une valeur négative.

Quand la longueur de l'objet n'est pas connue seulement avant et après sa déformation mais durant tout le processus de déformation, le strain instantané peut être défini par :

$$(2) \quad \varepsilon_{(t)} = (L_{(t)} - L_{(t_0)}) / L_{(t_0)}$$

Avec $L_{(t)}$ = longueur de l'objet à l'instant t et $L_{(t_0)}$ = longueur de l'objet à l'instant t_0 soit la longueur initiale de l'objet. De cette manière, la déformation instantanée est exprimée de façon relative par rapport à sa longueur initiale : il s'agit du *strain Lagrangien* (2).

La déformation peut également s'exprimer par rapport à la longueur de l'objet à un instant précédent de la façon suivante :

$$(3) \quad d\varepsilon_N(t) = (L_{(t+dt)} - L_{(t)}) / L_{(t)}$$

Où dt est un très court intervalle de temps infinitésimal et $dN(t)$, la déformation infinitésimale survenant durant cet intervalle de temps (3). Le strain total peut être obtenu en additionnant tous ces strains infinitésimaux :

$$(4) \quad \varepsilon_N(t) = \int_{t_0}^t d\varepsilon_N(t)$$

Dans cette définition du *strain instantané*, la valeur de référence n'est pas constante au cours du temps mais se modifie durant le processus de déformation : il s'agit du *strain naturel ou Eulérien* (4). Il a été montré que le strain Lagrangien et le strain naturel sont liés par la relation suivante :

$$(5) \quad \varepsilon_N(t) = \ln(1+\varepsilon(t)) \quad \text{ou} \quad \varepsilon(t) = \exp(\varepsilon_N(t))-1$$

Où \ln est le logarithme népérien (5). Cette relation n'est valable que si le taux de déformation est constant en fonction du temps.

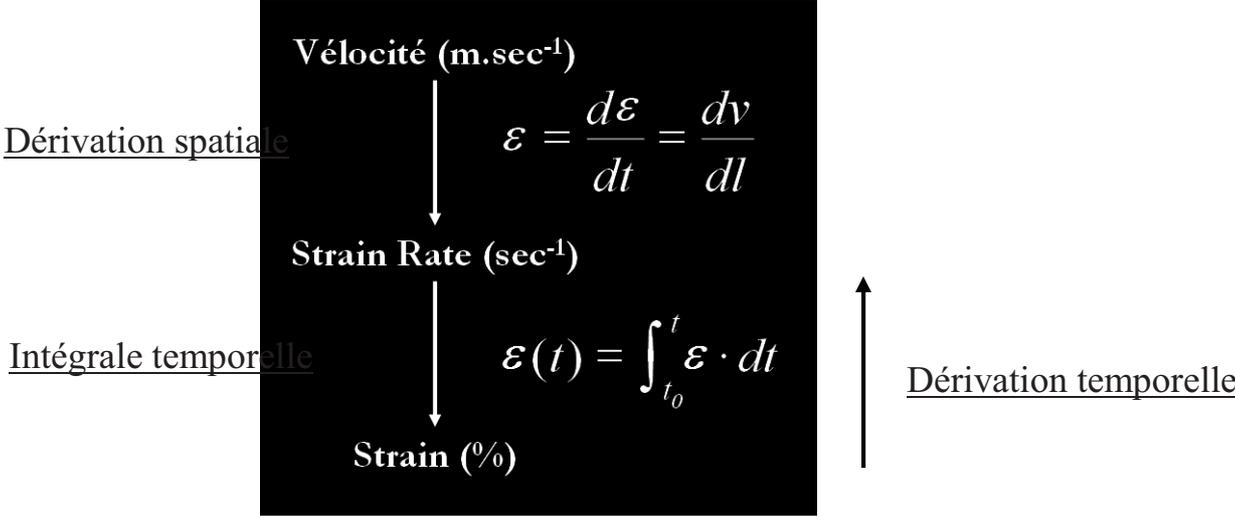
Si les valeurs de strain sont faibles (de l'ordre de 5 à 10%), les valeurs du strain Lagrangien et du strain naturel sont approximativement égales. Cependant en cas de valeurs plus élevées, la différence entre les deux valeurs devient significative. En ce qui concerne les déformations myocardiques, il a été suggéré que la mesure du strain Eulérien était plus appropriée du fait de sa moindre dépendance vis-à-vis de la mesure de la longueur initiale L_0 .

En cas d'objet bidimensionnel, l'allongement ou le raccourcissement peuvent se faire dans deux directions et peuvent être influencés par le déplacement relatif du côté supérieur ou du côté inférieur de l'objet ou par le côté droit ou gauche. Le premier type de strain est appelé « *normal strain* » (mouvement perpendiculaire aux côtés de l'objet) et le second type de déformation est appelé « *shear strain* » (strain engendré par les forces de cisaillement).

Enfin, la vitesse de déformation à laquelle la déformation se produit ou « *strain rate* » (que nous n'avons pas étudié dans cette thèse) est la dérivée temporelle du strain :

$$(6) \quad \dot{\varepsilon} = d\varepsilon / dt \quad \text{et} \quad \dot{\varepsilon} = \int_{t_0}^t d\dot{\varepsilon} dt$$

De même, il existe un strain rate Lagrangien et Eulérien. La vitesse de déformation (strain rate, en s⁻¹) est la dérivée temporelle du strain (exprimé en %).



f. Historique de l'analyse de la déformation myocardique

Les toutes premières analyses des déformations myocardiques ont été effectuées au cours de travaux expérimentaux chez l'animal à thorax ouvert (en conditions normale et/ou d'ischémie induite) à l'aide de différentes techniques et notamment de marqueurs radio-opaques (**Figure 1**) ou de cristaux ultrasonores (sonomicrométrie) (9,10,44,46,50,74-78) ou encore chez l'homme à l'aide d'angiographies (5).

Si l'analyse des déformations en échocardiographie a pris de l'ampleur depuis une quinzaine d'années avec l'avènement du DTI, ce n'est cependant pas un concept nouveau car Jean Dumesnil, dès 1979, avait réussi à quantifier le raccourcissement systolique longitudinal des fibres myocardiques à partir de mesures échocardiographiques en mode TM en utilisant une modélisation mathématique complexe du VG (21).

Avec l'avènement du Doppler tissulaire dans les années 1990 (15), l'analyse de la composante longitudinale et de l'épaississement radial systolique a permis de quantifier précisément des anomalies de ces 2 composantes dans diverses pathologies. En 2004, les technologies échocardiographiques d'analyse des déformations ont toutefois connu un élan et un regain d'intérêt avec l'apparition du STE (17) comme en atteste la série de revues de la littérature décrivant les principes, les techniques de mesure, les limitations et les applications cliniques de l'analyse des déformations en DTI et en STE (79-87).

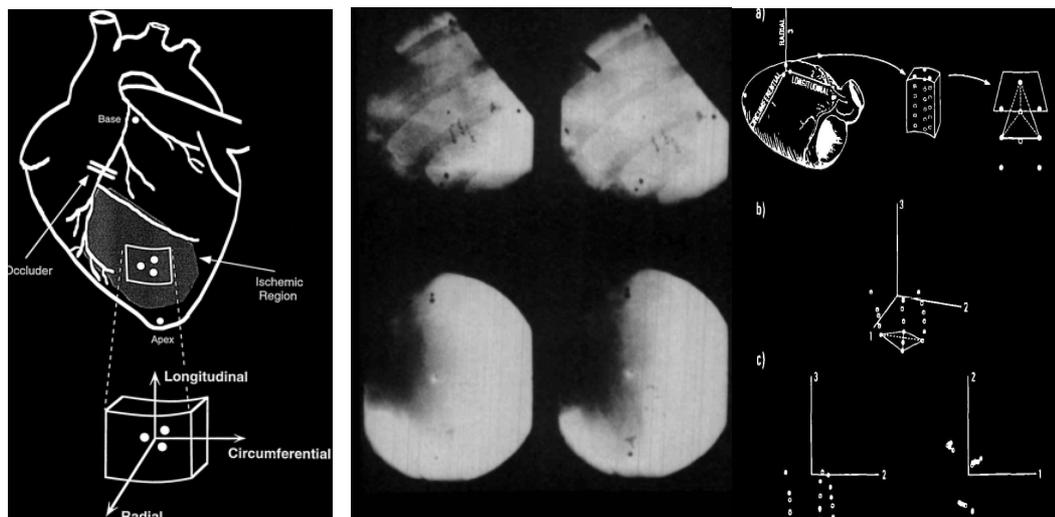


Figure 1 : Marqueur radio-opaques permettant d'analyser la déformation myocardique au cours des expérimentations animales.

(Figures issues de McCulloch AD. CVres 1998 et Waldman Circ Res 1985)

g. Analyse des déformations en Doppler tissulaire imaging

Si l'effet Doppler, mis en évidence en 1842, a permis le développement de l'hémodynamique non invasive en autorisant la quantification des vitesses des flux sanguins (vélocimétrie Doppler), c'est en 1989 que Karl Isaaz applique le mode Doppler spectral à l'analyse de la cinétique myocardique (15).

La vélocimétrie Doppler s'appuie sur le fait que la fréquence des ultrasons réfléchis F_r par une particule en mouvement diffère de la fréquence des ultrasons émis F_e . Si l'on considère une particule en mouvement à la vitesse v et une onde ultrasonore de fréquence F_e , dont la vitesse de propagation est c et l'angle de tir défini par la direction de propagation de l'onde incidente et la direction du vecteur de vitesse de la cible est i , alors le décalage en fréquence ou fréquence Doppler s'écrit :

$$F = F_r - F_e$$

et vaut :

$$F = 2 F_e v/c \cos i$$

L'ensemble des systèmes Doppler (pulsé ou continu) permet de déduire de la mesure de la fréquence Doppler, la vitesse des particules étudiées v ; et si l'angle de tir est de 90° , $\cos i$ est alors égal à 0 et la méthode n'est donc plus applicable. Il a été montré que les vitesses (et donc également les déformations) sont sous-estimées de 6% avec un angle de 20° entre le faisceau incident et la direction du déplacement de la paroi investiguée, de 13% à 30° et de 29% à 45° (88,89). La méthode Doppler nécessite donc un angle d'incidence le plus proche possible de 0° (classiquement inférieur à 60°) afin de limiter les erreurs de mesures.

Le DTI a pour but d'étudier non plus les mouvements des hématies, comme le font les systèmes Doppler traditionnels, mais le mouvement des parois myocardiques. Or, les propriétés physiques et acoustiques des flux sanguins et du tissu myocardique sont différentes : d'une part, les vitesses de déplacement des parois myocardiques sont plus basses (<30cm/s) que celles des flux sanguins et, d'autre part, la réflectivité acoustique des interfaces myocardiques est supérieure à celle des interfaces sanguins d'où un signal

de plus grande amplitude et de plus grande puissance que celui du sang. On a donc pu passer du Doppler spectral au Doppler tissulaire en modifiant les filtres passe-haut et en ajustant l'échelle des vitesses.

Il existe 3 modalités d'acquisition en DTI : le mode pulsé, le mode TM couleur et le mode bidimensionnel. En mode pulsé à l'anneau mitral, les mesures réalisées en pratiques sont le pic S' de vitesse myocardique systolique longitudinal, le pic E' protodiastolique (cm/s) et le pic A' télédiastolique (cm/s) (**Figure 1A**). Les améliorations suivantes ont permis de cartographier les vitesses et d'apprécier la déformation myocardique à partir des profils de vitesse (strain et strain rate). Il existe ainsi différents paramètres dérivés du Doppler tissulaire myocardique : des paramètres de mouvement (vitesse et déplacement) et des paramètres de déformation (vitesse de déformation ou strain rate et déformation ou strain) (**Figure 1**).

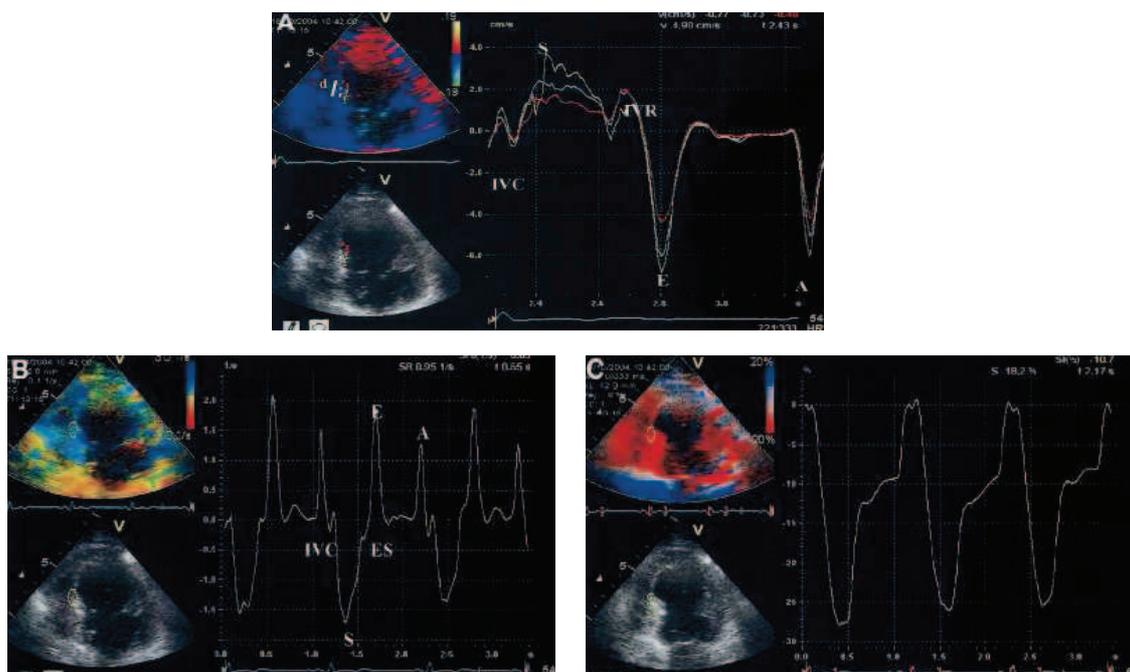


Figure 1 : Doppler tissulaire imaging : courbes de vitesses (A), de strain rate (B) et de strain (C).

Les paramètres de vitesse et de déplacement myocardiques ont d'importantes limites car ils sont influencés par l'ensemble des mouvements cardiaques (par la contraction des segments adjacents à celui analysé et par la translation du massif

cardiaque à l'intérieur du thorax). De plus, comme nous l'avons évoqué précédemment, leur mesure est fortement dépendante de l'angle d'incidence entre le faisceau ultrasonore et le déplacement ou la déformation de la structure myocardique à étudier. L'utilisation des paramètres d'analyse de la déformation myocardique que sont le strain et le strain rate permet de palier à certaines de ces limites.

h. Nouvelle technique : l'analyse bidimensionnelle échocardiographique des déformations ou « speckle tracking »

Depuis 5 ans, une « nouvelle » technique d'analyse de déformation est apparue, s'affranchissant de la limite de l'angle du Doppler tissulaire. Cette technique permet d'analyser, grâce à un logiciel dédié et de manière semi-automatique, les déformations par le suivi des marqueurs acoustiques de la paroi myocardique : on l'appelle « speckle tracking echocardiography » (STE) ou « strain bidimensionnel » (2D strain) (17). Elle a pour autre avantage d'appréhender et de quantifier simultanément au niveau segmentaire ou global, toutes les composantes de la déformation myocardique : circonférentielle, radiale (ou transverse) et longitudinale. Le degré de torsion entre la base et l'apex peut également être quantifié.

Principe de l'analyse des déformations en STE : Le 2D strain ou STE consiste en un procédé de traitement d'images par un logiciel, configuré afin d'effectuer un suivi des marqueurs acoustiques contenus dans une région d'intérêt de la paroi myocardique (d'où le nom de « speckle tracking ») à partir de l'enregistrement d'une boucle échocardiographique bidimensionnelle noir et blanc (en échelle de gris) (**Figure 1**). L'incidence parasternale petit-axe permet d'évaluer la déformation radiale et la déformation circonférentielle alors que les incidences apicales appréhendent la déformation longitudinale et transverse du ventricule (**Figure 2**).

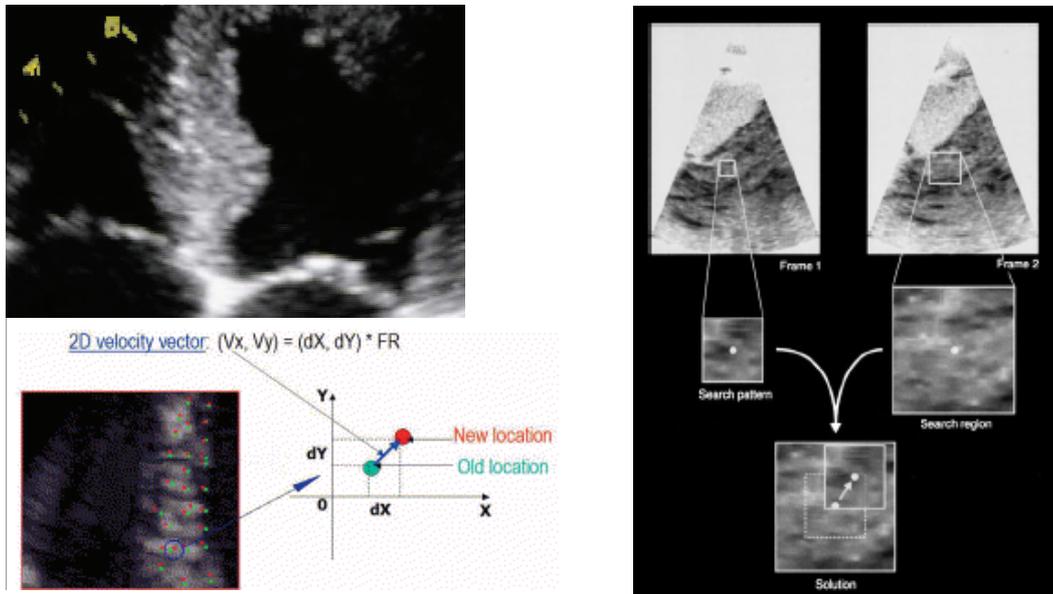
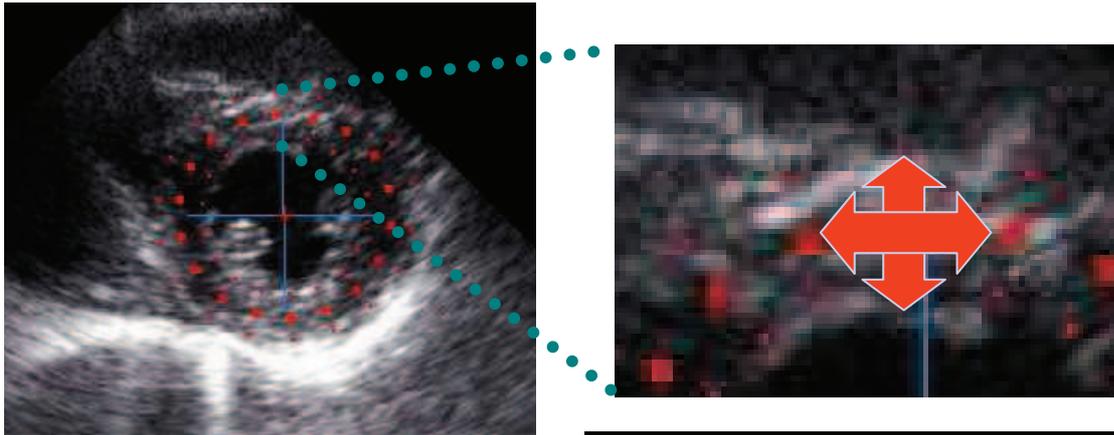


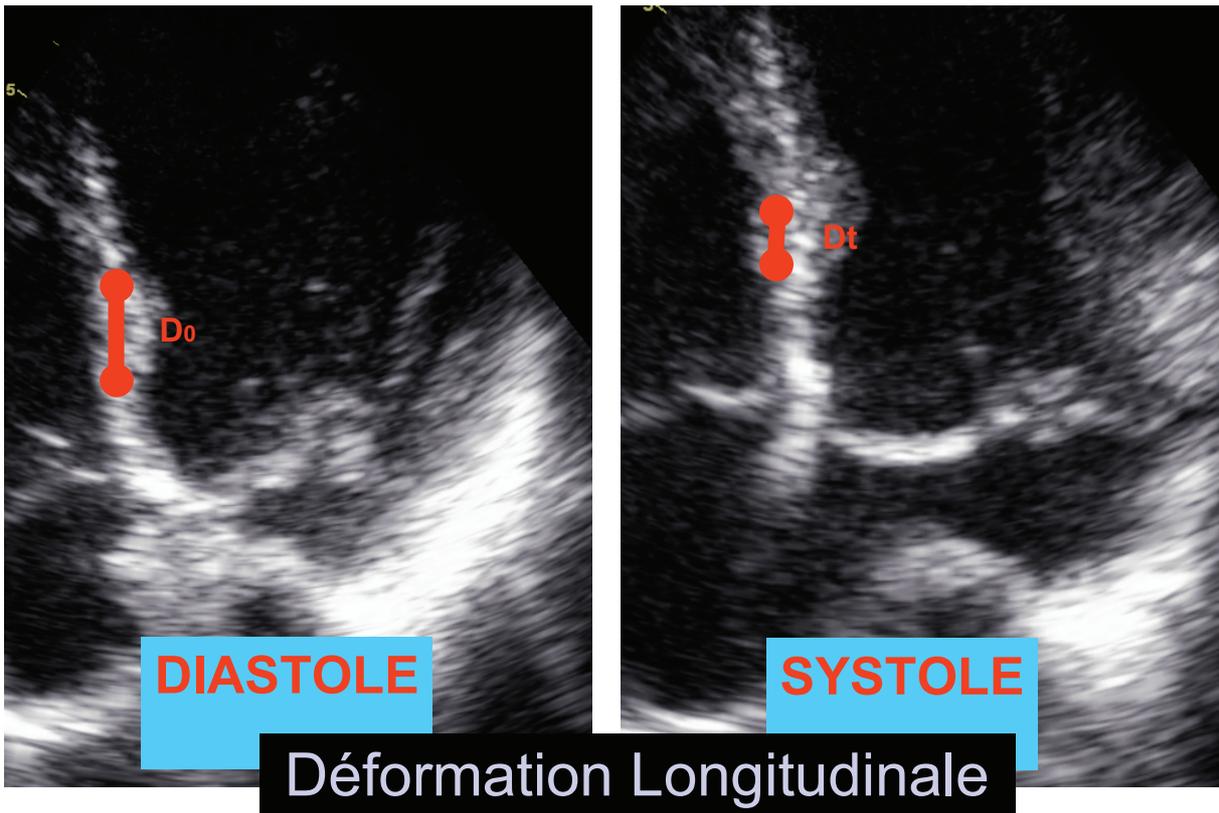
Figure 1 : Principe du suivi des marqueurs acoustiques de la paroi.
 (Issue de Leitman JASE 2004)



Déformation Radiale

Déformation Circonférentielle

A



B

Figure 2 : Analyse des déformations radiale et circonférentielle en STE à partir d'une incidence parasternale petit-axe (A) et de la déformation longitudinale (et transverse) à partir d'une incidence apicale (B).

Technique de quantification des déformations myocardiques en STE : Les enregistrements échocardiographiques effectués sur un appareil de type Vivid7 (General Electric Medical Systems, Horten, Norway) sont transférés à un ordinateur pour une analyse de post-traitement d'image avec le logiciel Echopac (General Electric Medical Systems). A partir d'une boucle échocardiographique bidimensionnelle noir et blanc, l'opérateur va effectuer un contournage rapide de l'endocarde en positionnant, en général, moins d'une dizaine de points à l'interface endocarde-cavité sur l'image calée en télésystole dans une incidence donnée, qu'il identifiera au logiciel (**Figure 3**). La télésystole est signalée au logiciel comme le moment de la fermeture de la valve aortique. Ce dernier appliquera ensuite, à partir de ce contournage, un suivi de l'endocarde par interpolation à chaque image du cycle cardiaque enregistré.

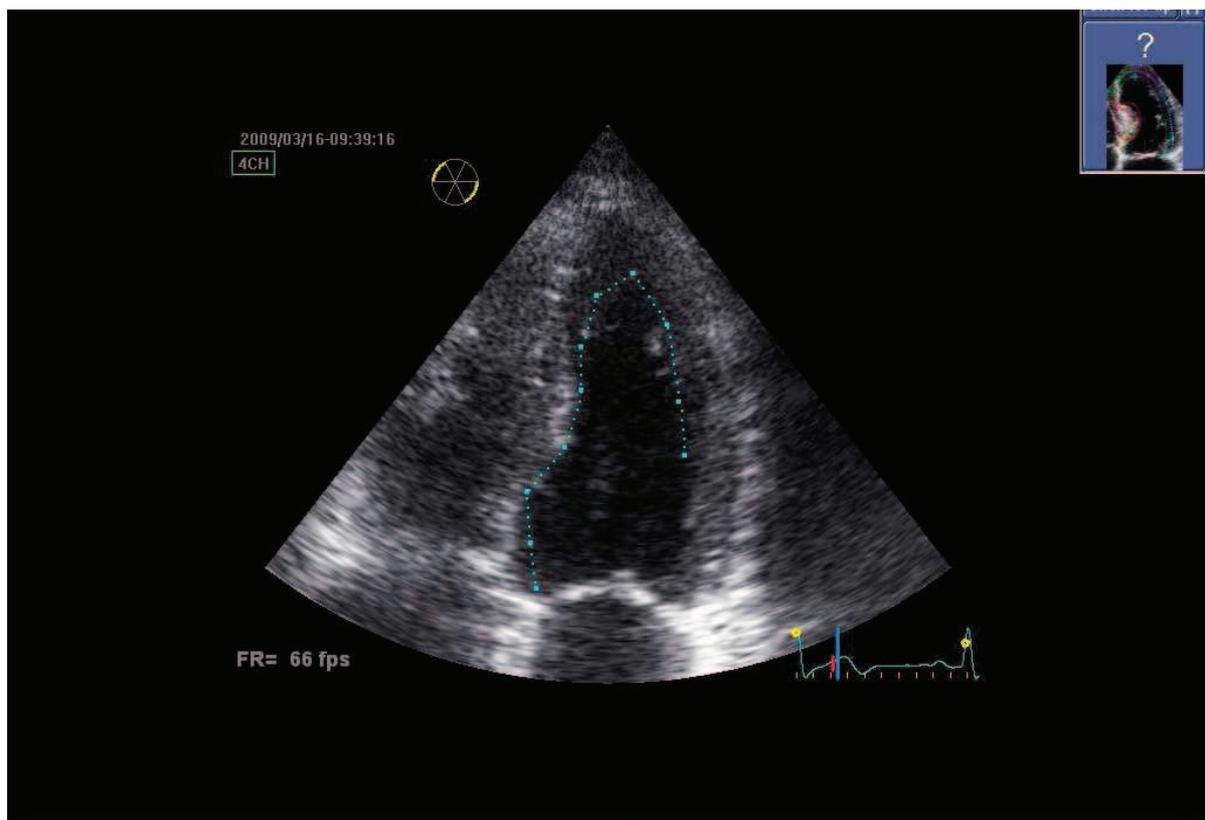


Figure 3 : Contournage (incomplet) de l'endocarde en télésystole à partir d'une incidence apicale 4-cavités sur le logiciel Echopac.

Le logiciel suggérera une région d'intérêt d'une épaisseur ajustable et repositionnable par l'opérateur et devant correspondre à l'épaisseur de paroi à analyser. L'opérateur s'assurera du contourage et du suivi (« tracking ») optimal des mouvements de chaque segment de la paroi par le logiciel au cours du cycle cardiaque complet et le validera s'il l'estime correct. S'il l'estime non optimal, il pourra repositionner le nombre de points nécessaire (**Figure 4**).

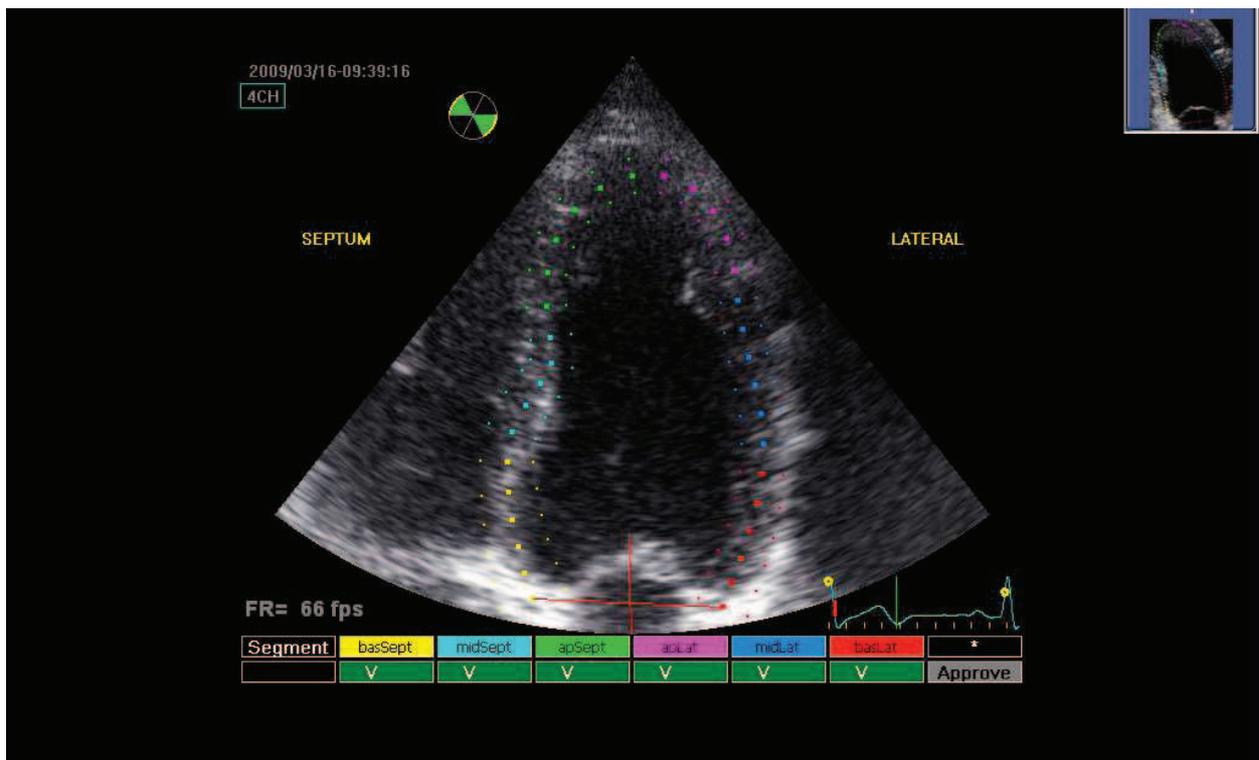


Figure 4 : Score et étape de validation du suivi de chaque segment myocardique ; dans le cas présent « tracking » (suivi) correct de tous les segments comme le signale l'icône verte sous chaque segment de l'incidence apicale 4-cavités.

Quand le suivi myocardique est qualifié d'optimal et approuvé par l'opérateur, le logiciel est lancé pour une analyse des déformations segmentaires et globales qui sont représentées sous forme de courbes colorisées. Les valeurs des pics de déformation en phase télésystolique sont présentées dans un tableau. A partir d'une incidence parasternale petit-axe, on obtient les paramètres de déformation circonférentielle et de déformation radiale (**Figure 5**) et à partir d'une incidence apicale, on quantifie la

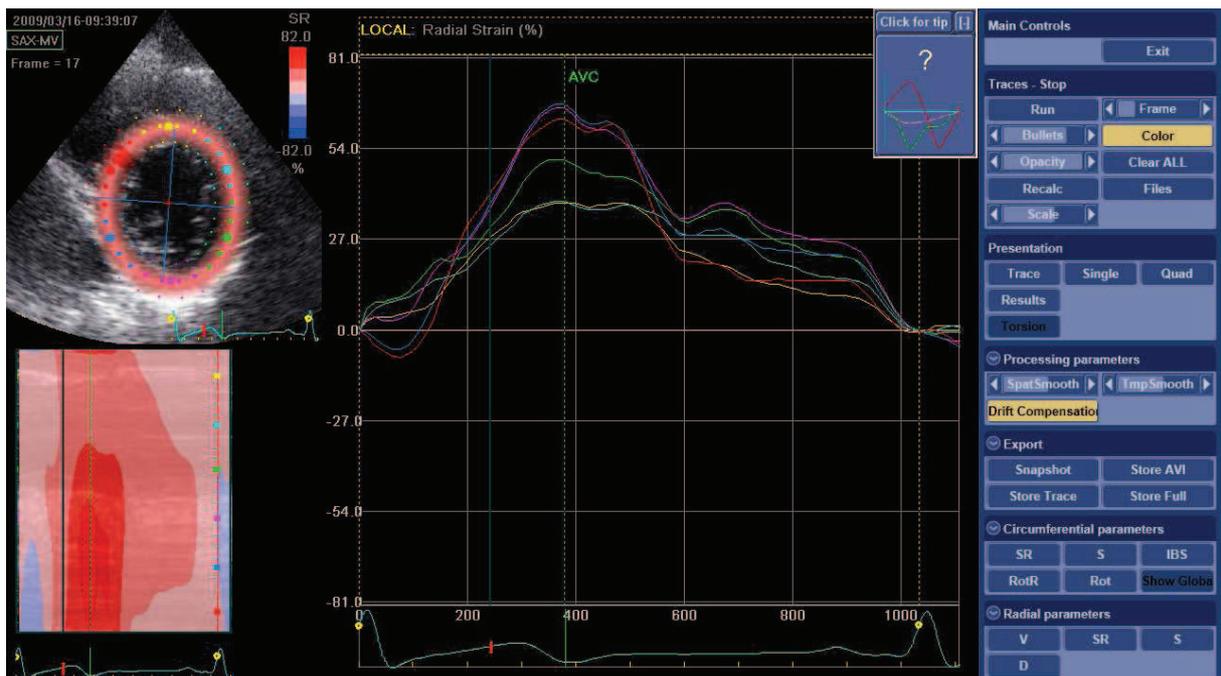
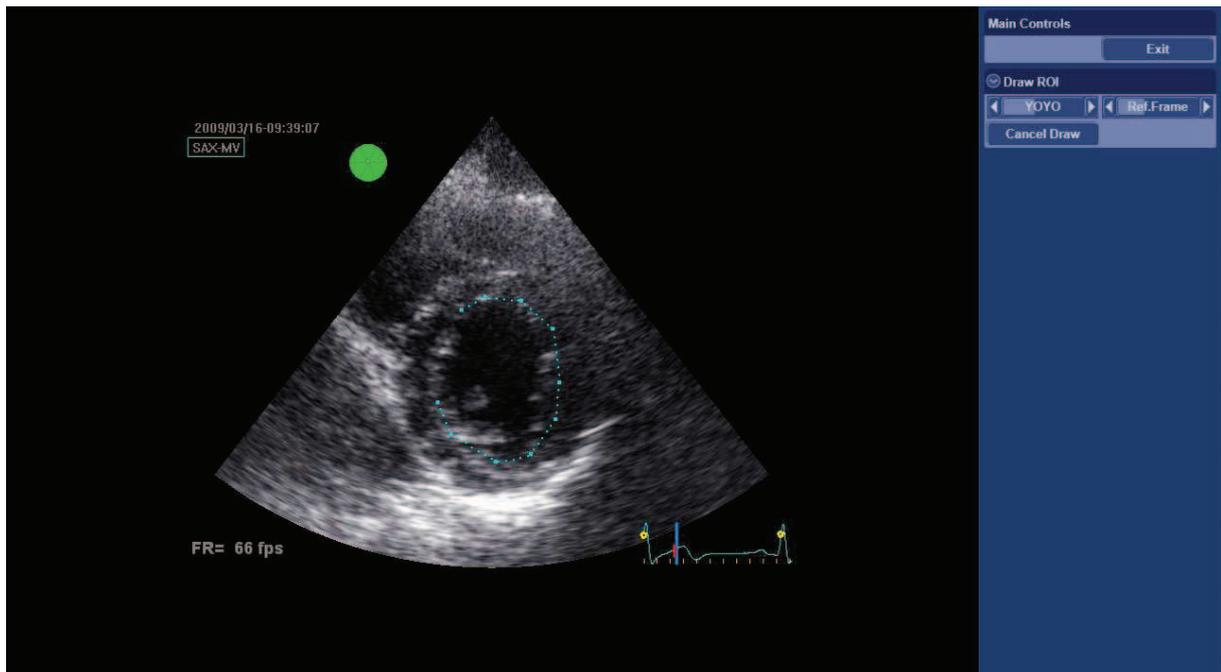


Figure 5 : Analyse des déformations radiales à partir de l'incidence parasternale petit-axe chez un sujet sain.

déformation longitudinale et transverse (= radiale) (**Figure 6**). En radial (ou transverse), la paroi myocardique s'épaissit en systole et les courbes de déformation sont donc positives alors qu'en longitudinal ou en circonférentiel, elles sont normalement négatives puisque les fibres se rapprochent, se raccourcissent dans ces 2 orientations. Il est également possible d'obtenir plus rapidement une représentation des pics de déformation longitudinale systoliques des 16 ou 17 segments ventriculaires sous forme de cible, en positionnant 3 points dans chacune des 3 incidences apicales conventionnelles (4-, 2- et 3-cavités), sans effectuer un contournage complet; c'est l'AFI (Automated Function Imaging) (**Figure 7**).

Comme le Doppler tissulaire myocardique, le STE permet d'obtenir le paramètre de « strain rate ». Cependant ce n'est pas sa fonction principale. Nous avons étudié au cours des travaux dans cette thèse uniquement le « strain », plus facile à appréhender et à quantifier précisément et avec moins d'artéfacts que le strain rate.

Les valeurs moyennes normales des pics télésystoliques de déformation longitudinale en DTI se situent entre -18% et -26% et pour la déformation radiale entre 30% et 70%. Sur une cohorte locale de 80 sujets sains (d'âge moyen 45 ± 14 ans, 32 hommes), nous avons obtenu des valeurs (moyennées entre les différents segments) de pics télésystoliques en STE de l'ordre de $-21.9 \pm 2.1\%$ pour la déformation longitudinale, de $-20.7 \pm 3.3\%$ pour la déformation circonférentielle et de l'ordre de $48.7 \pm 17.1\%$ pour la déformation radiale.

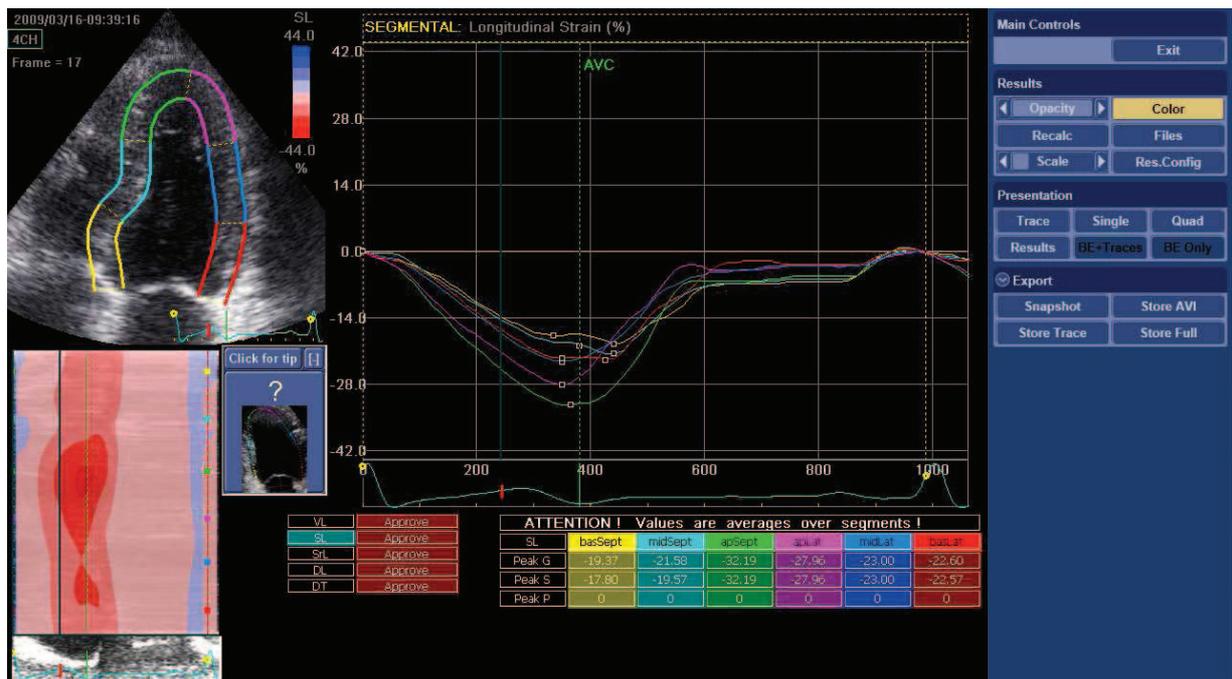


Figure 6 : Analyse des déformations longitudinales à partir de l'incidence apicale 4-cavités chez un sujet sain.

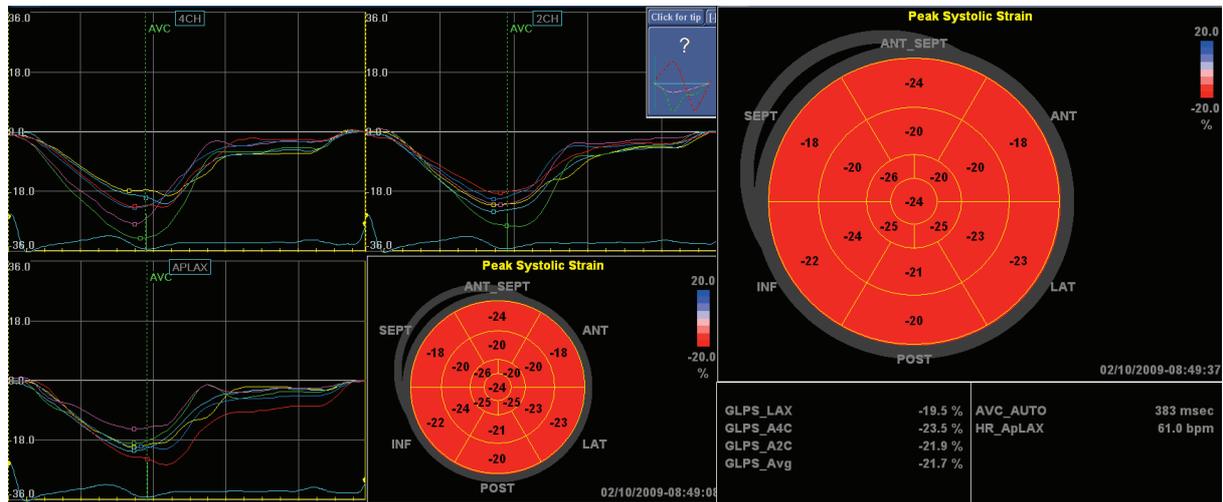


Figure 7 : AFI : Strain longitudinal VG segmentaire et global (sujet sain).

Première Partie

Validation de l'analyse bidimensionnelle de l'étude des déformations myocardiques

1) Introduction

L'intérêt de l'analyse des déformations myocardiques en STE, par rapport aux autres techniques échocardiographiques, réside donc dans sa capacité à évaluer les 3 composantes de déformations : la composante radiale (ou transverse), la composante circonférentielle et la composante longitudinale.

Comme toute nouvelle technique d'investigation, l'étape de validation expérimentale animale s'avérait incontournable. Les études de validation, chez l'animal, portant sur les méthodes d'imagerie non invasives étudiant la déformation myocardique régionale, utilisent communément comme méthode de référence une technique invasive ; la sonomicrométrie. Cette technique consiste à mesurer la déformation myocardique régionale en quantifiant la variation de distance séparant deux petits cristaux piézo-électriques insérés directement dans la paroi myocardique. Chaque paire d'éléments piézo-électriques est constituée d'un élément en mode émission et d'un élément en mode réception permettant de mesurer le temps nécessaire à une onde ultrasonore pour parcourir la distance entre ces deux éléments (**Figure 1**). La vitesse des ultrasons étant quasi-constante, la distance entre les deux éléments peut être déduite.

Plusieurs études de validation ont comparé la déformation (strain et strain rate) en DTI à la déformation myocardique par sonomicrométrie dans différentes espèces animales, en situation physiologique ou pathologique. Elles concluent à une très bonne concordance entre les deux méthodes avec un coefficient de corrélation compris entre 0.70 et 0.92 selon les études (90-93). En situation clinique, les déformations quantifiées par le DTI ont été validées avec comme référence l'IRM taggée, avec de très bonnes corrélations également (94-95).

Malgré un coût expérimental non négligeable, nous avons choisi de valider l'analyse de déformation en STE à l'aide d'un modèle expérimental porcin avec comme méthode

de référence la sonomicrométrie. Le modèle porcin a été choisi du fait de son anatomie cardiaque et coronaire proche de celle de l'homme. Nous avons élaboré un modèle d'ischémie myocardique aigu avec différents degrés de constriction coronaire progressive permettant d'obtenir différentes valeurs de contraction. Par ailleurs, nous avons cherché à évaluer l'effet des variations de conditions de charge VG sur les paramètres de déformation, afin de confirmer les données préalablement présentées par d'autres équipes et ainsi d'anticiper un effet potentiel de certaines thérapeutiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques, etc...) ou de certaines situations cliniques sur nos mesures de déformation.

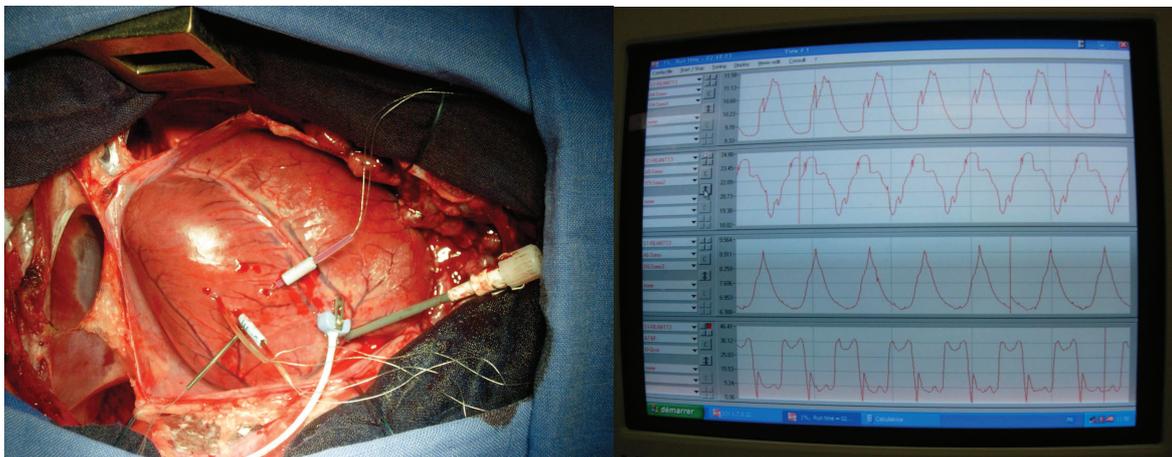


Figure 1 : Paires de cristaux ultrasonores permettant l'obtention invasive, en conditions expérimentales, de courbes de déformations myocardiques.

2) Validation des déformations transmurales

(*JACC 2008;51:149-157*)

Matériel et Méthode

Modèle porcin d'ischémie myocardique aigue: Un modèle porcin d'ischémie myocardique aigue progressive a été développé afin d'obtenir une échelle de valeurs de déformation utile à l'étape de validation du STE au repos et sous infusion intraveineuse de dobutamine. Le protocole expérimental a été mené en accord avec les bonnes pratiques de l'expérimentation animale (National Institutes of Health, No.85-23, Revised 1996).

Douze cochons mâles (40.0 ± 3.0 kg) ont été anesthésiés par kétamine hydrochloride (20mg/kg) + acépromazine (1ml) puis sodium pentobarbital (10mg/kg) + kétamine (500mg/h) durant la chirurgie et l'expérimentation. Les animaux étaient intubés par voie orotrachéale et ventilés à l'aide d'un respirateur (Siemens Servo B, Erlangen, Germany ; air supplémenté en oxygène). La température rectale était monitorée et maintenue constante entre 37.5°C et 38.6°C à l'aide d'une couverture chauffante. L'artère carotide gauche était cathétérisée (12F) pour le positionnement intra-aortique d'une sonde héparinisée en vue de l'enregistrement des pressions aortiques. La veine jugulaire gauche était également cathétérisée (10F) afin d'infuser les traitements et les fluides. Six grammes de sulfate de magnésium étaient administrés par voie intraveineuse lente (20 min) de manière systématique afin de prévenir la survenue d'arythmies ventriculaires durant les expérimentations car les cochons ont une tendance à l'hyperexcitabilité notamment ventriculaire. Une sternotomie médiane permettait d'exposer le massif cardiaque. Le péricarde était alors ouvert, le cœur était suspendu dans son cadre péricardique et l'artère coronaire inter-ventriculaire antérieure était isolée de manière proximale par rapport à la première branche diagonale. Un capteur de flux ultrasonore (Transonic Systems Inc., USA) était positionné autour de la coronaire pour les mesures de flux coronaire moyen ainsi qu'un système permettant la constriction progressive. De l'héparine (100 UI/kg) était alors injectée par voie intraveineuse afin d'éviter la coagulation localement. Les animaux étaient laissés pour stabilisation pendant 20 minutes à la fin de la préparation chirurgicale et avant de

débuter l'expérimentation. Après des enregistrements de valeurs au repos, 4 niveaux de constriction coronaire de sévérité croissante étaient appliqués: 2 niveaux de sténose coronaire ne limitant pas le flux de repos (non flow limiting stenosis = NFLS) et 2 niveaux limitant le flux coronaire de repos (flow limiting stenosis = FLS). Les NFLS étaient appliquées pour obtenir une réduction du flux coronaire de l'ordre de 40% et 70% durant l'hyperhémie provoquée sous adénosine (infusion de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Les FLS étaient calibrées pour induire une réduction de flux coronaire de repos de l'ordre de 25% et 50%, respectivement. Le flux coronaire moyen était quantifié au repos et au cours de l'hyperhémie induite par l'adénosine. La pression aortique et les enregistrements pour quantification des déformations myocardiques étaient obtenus en l'absence de constriction et durant chacun des 4 niveaux de constriction coronaire, au repos et après 15 min d'infusion de dobutamine intraveineuse à un débit de 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (**Figure 2**). La dobutamine était ensuite interrompue durant 30 minutes pour permettre la récupération. L'aire de perfusion de l'artère inter-ventriculaire antérieure était déterminée en incidence parasternale petit-axe comme l'aire non opacifiée après infusion de contraste et occlusion coronaire complète. Elle correspondait aux territoires antérieur et antéro-septal. En fin d'expérimentation, les animaux étaient sacrifiés au cours d'une anesthésie profonde.

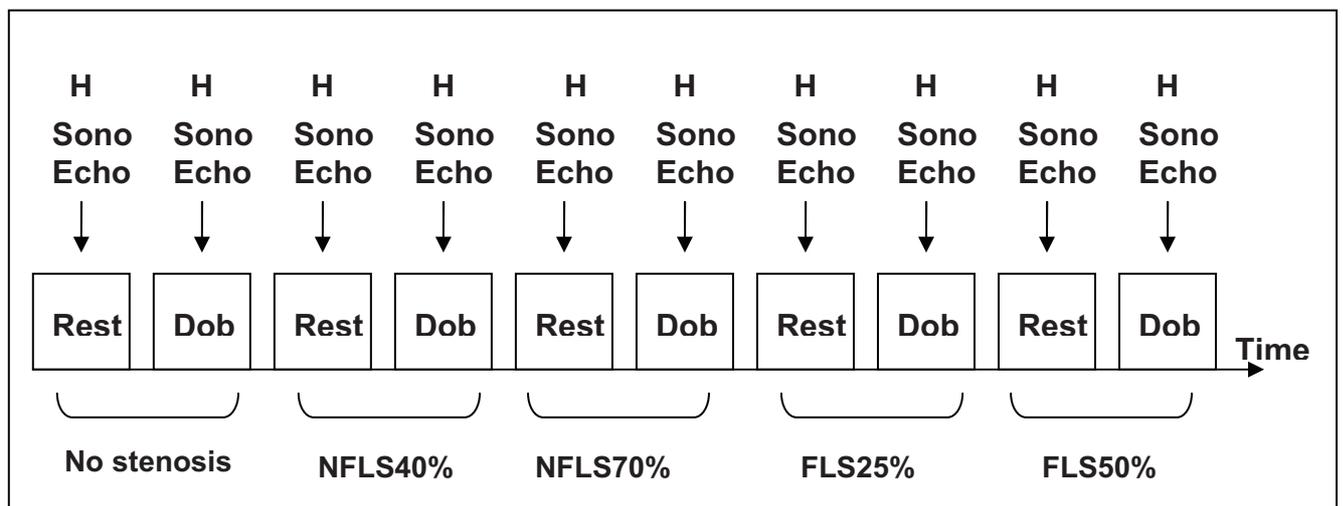


Figure 2 : Protocole expérimental.

(H = mesures hémodynamiques, Sono = sonomicrométrie, Echo = enregistrements échocardiographiques, Rest = au repos, Dob = sous infusion de dobutamine, NFLS = non flow limiting stenosis, FLS = flow limiting stenosis)

Analyse de la déformation en sonomicrométrie : Pour les mesures de déformations de référence en sonomicrométrie, le système Triton (Triton Technology, Inc., San Diego, CA 92109, USA) a été utilisé. Après une petite incision au scalpel, 3 paires de cristaux ultrasonores (2mm) étaient insérées et suturées à la paroi myocardique antérieure du VG et reliées au sonomicromètre, lui-même relié à un oscilloscope puis à un ordinateur pour la numérisation des mesures sous forme de courbes et la récupération des valeurs de déformation via le logiciel IOX 1.7.0 (EMKA Technologies, France).

Afin d'analyser la déformation radiale, un premier cristal était placé dans le sous-endocarde en traversant la paroi obliquement afin d'éviter d'abîmer les fibres à étudier. Le second cristal de la paire était placé dans le sous-épicaarde à une distance de 6.7 ± 0.6 mm du premier en moyenne (correspondant à l'épaisseur myocardique moyenne en télédiastole). Afin d'analyser la déformation longitudinale, une deuxième paire de cristaux était positionnée à mi-paroi parallèlement au grand axe du VG avec une distance de 10 mm entre les deux cristaux. Pour l'évaluation de la déformation circonférentielle, une troisième paire de cristaux ultrasonores était placée perpendiculairement au grand axe du VG avec une distance de 10 mm entre eux.

Chacun de ces cristaux était suturé à la paroi par un fil Prolène 5.0 afin d'éviter leur déplacement en cours d'expérimentation. Les pics télésystoliques de déformation longitudinale, circonférentielle et radiale étaient obtenus par calcul de la distance instantanée entre deux cristaux, normalisée par rapport à la distance en télédiastole. Les données de sonomicrométrie étaient acquises immédiatement avant les mesures échocardiographiques.

Echocardiographie : L'examen échocardiographique était réalisé au moyen d'un appareil de type Vivid 7 (General Electric Medical Systems, Horten, Norway). Une sonde d'échocardiographie générant une fréquence de 4-MHz était positionnée sur l'épicaarde du VG après fixation dans un ballon d'eau salée. Le capteur était positionné sur le cœur en regard de la paroi latérale VG pour l'obtention de boucles bidimensionnelles noir et blanc en imagerie B d'harmonique (à une cadence image d'en moyenne 75 Hz) en coupe parasternale petit-axe au même niveau que les capteurs

sonomicrométriques circonférentiels et radiaux et en incidence apicale par la coupe (apicale 2-cavités) passant au même niveau que les capteurs sonomicrométriques longitudinaux. Les plans d'imagerie échocardiographique étaient ainsi concordants avec la position des cristaux ultrasonores par visualisation directe de leur insertion dans la paroi myocardique. Les réglages de l'appareil étaient ajustés, optimisés pour chaque animal et gardés constants pour chaque incidence durant toute l'expérimentation. Le délai entre le début du QRS et la fermeture de la valve aortique était mesuré sur un flux Doppler pulsé enregistré au niveau sous-aortique à chaque étape afin de définir la télésystole.

Analyse de la déformation en échocardiographie : Les enregistrements échocardiographiques étaient effectués respirateur temporairement arrêté et stockés sur le disque dur de l'appareil puis transférés à un ordinateur pour l'analyse en post-traitement avec le logiciel Echopac (General Electric Medical Systems, Horten, Norway) comme décrit précédemment (cf chapitre Généralités). A partir des incidences parasternales petit-axe étaient obtenus les pics télésystoliques de déformation circonférentielle et de déformation radiale, exprimés sous forme de pourcentages au niveau de la paroi antérieure (zone à risque). A partir de l'incidence apicale, était obtenu le pourcentage de déformation systolique longitudinal de la paroi antérieure. Les mêmes images étaient analysées de façon indépendante par deux observateurs.

Statistiques : Toutes les données étaient exprimées sous forme de moyennes et d'écart-types. L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel StatEl (ad Science, Paris, France). Le calcul du coefficient de corrélation était effectué par régression linéaire et les résidus obtenus par analyse de Bland et Altman pour les déformations obtenues en écho (2D strain) et par la sonomicrométrie (96). Le coefficient de corrélation intra-classes (ICC) était calculé. Les mesures hémodynamiques étaient comparées par un test *t* de Student pairé et par un test de Mann et Whitney quand cela était nécessaire. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée significative. Les variabilités inter et intra-observateurs de l'analyse des déformations en échocardiographie étaient déterminées au repos et sous dobutamine. Les analyses étaient réalisées par un second opérateur ne

connaissant pas les résultats du premier observateur. La variabilité intra-observateur était calculée en moyennant la différence entre les 10 mesures réalisées par le premier opérateur. La variabilité inter-observateur était calculée comme la différence absolue divisée par la moyenne des 2 observations pour chaque mesure.

Résultats

Tolérance du modèle à l'ischémie : Deux animaux ayant présenté un épisode de fibrillation ventriculaire rapidement fatal, lors de la mise en place des constrictions coronaires ou sous infusion de dobutamine, ont été exclus.

Dix animaux ont eu le protocole d'investigation complet en échocardiographie.

Paramètres hémodynamiques : La pression aortique systolique et diastolique ainsi que la fréquence cardiaque étaient enregistrées durant chaque expérimentation. Aucune différence significative n'était observée concernant ces paramètres aux cours des différentes étapes d'ischémie myocardique au repos (**Tableau 1**).

	Base		NFLS40%		NFLS70%		FLS25%		FLS50%	
	Rest	Dobu	Rest	Dobu	Rest	Dobu	Rest	Dobu	Rest	Dobu
HR	120 ± 11	153±13†	123±15	154±14†	122±17	150±11†	119±21	144±12†	114±18	139±19†
SBP	106 ± 24	123±36	102±28	117±33	105±33	123±51	102±31	122±49	107±35	123±45
DBP	65 ± 29	72±35	69±34	67±35	66±33	70±37	67±30	72±34	77±33	83±37
LADBF	29.7±6.3	59±15.7†	29.7±6.6	57.1±16.4†	29.3±7.5	46.9±16.1†*	22.5±5.9†*	36.5±14.9†*	14.4±6.2*	21.3±17*

Tableau 1 : Paramètres hémodynamiques.

(HR = heart rate, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, LADBF = left anterior descending artery blood flow, Dobu = infusion de dobutamine)

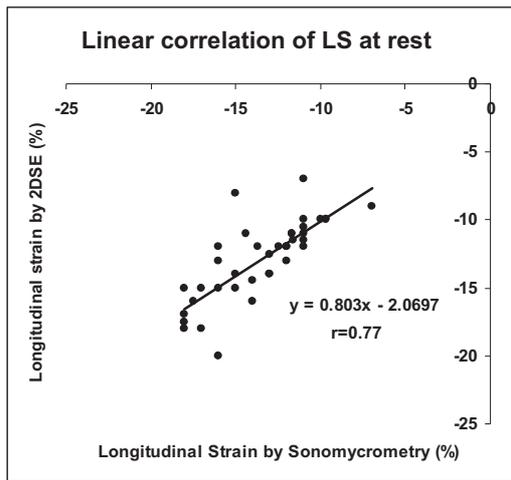
* p<0.05 stenose versus Base, † p<0.05 sous dobutamine (Dobu) versus au repos (Rest)

Analyse sonomicrométrique : L'analyse sonomicrométrique des déformations longitudinale et circonférentielle n'a pu être réalisée que pour 7 animaux sur 10 au cours du protocole complet, alors que l'analyse sonomicrométrique de la déformation radiale n'a été possible que pour 3 animaux sur les 10.

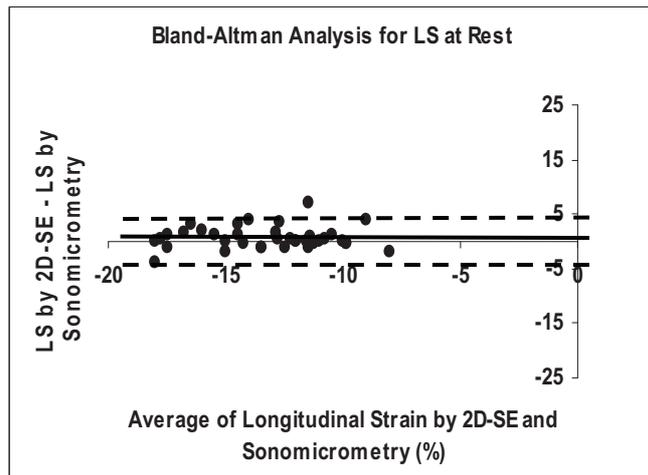
a. Validation de l'analyse des déformations au repos

La **Figure 3** montre les régressions linéaires (A, C et E) entre pourcentages de déformations longitudinale, radiale et circonférentielle, *au repos*, en échographie (STE) et pourcentages de déformations en sonomicrométrie ainsi que les analyses de Bland et Altman (B, D et F).

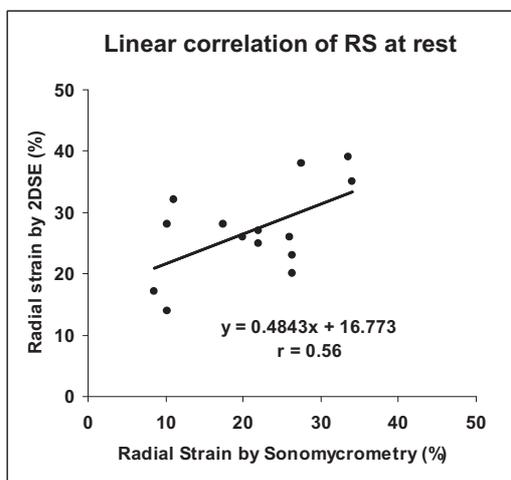
Les corrélations et agréments observés entre échocardiographie et sonomicrométrie étaient bons pour la déformation longitudinale ($r=0.77$, $p < 0.001$, $ICC=0.96$) et pour la déformation circonférentielle ($r=0.74$, $p < 0.001$, $ICC=0.73$), mais un peu moins bons pour la déformation radiale ($r=0.56$, $p < 0.05$, $ICC=0.98$).



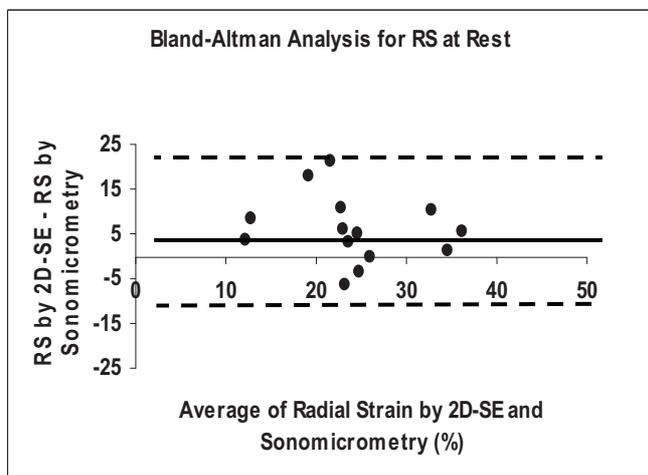
A



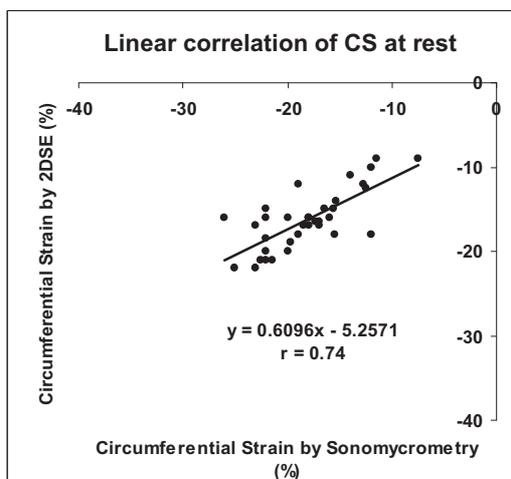
B



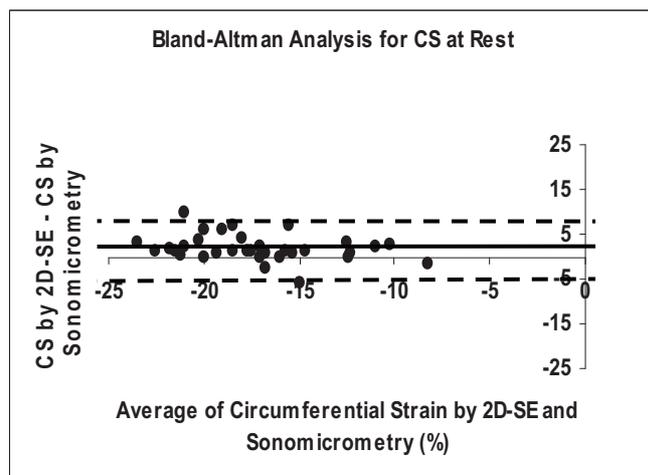
C



D



E



F

Figure 3 : Régressions linéaires, analyses Bland-Altman des déformations au repos entre échocardiographie et sonomicrométrie.

b. Validation de l'analyse des déformations sous dobutamine

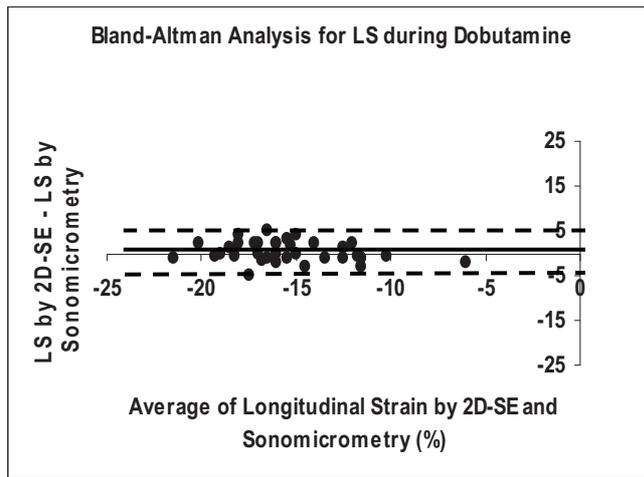
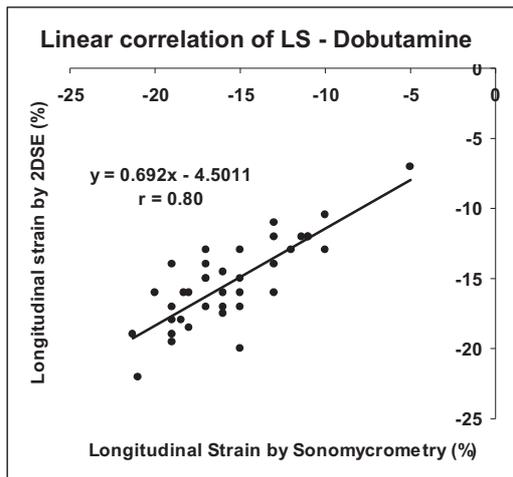
La **Figure 4** montre les régressions linéaires (A, C et E) entre pourcentages de déformations longitudinale, radiale et circonférentielle *sous dobutamine*, en échocardiographie (STE) et pourcentages de déformations en sonomicrométrie ainsi que les analyses de Bland et Altman (B, D et F).

Les corrélations et agréments observés entre échocardiographie et sonomicrométrie étaient bons pour la déformation longitudinale ($r=0.80$, $p < 0.001$, $ICC=0.93$), un peu moins bonne pour la déformation radiale ($r=0.63$, $p < 0.05$, $ICC=0.98$) et pour la déformation circonférentielle ($r=0.58$, $p < 0.001$, $ICC=0.50$).

Reproductibilité : La variabilité de mesure intra-observateur était relativement faible pour les mesures de déformations longitudinales et circonférentielles au repos ($< 10\%$) alors qu'elle était de 11% pour la déformation radiale (**Tableau 2**). La variabilité inter-observateur était sensiblement plus élevée qu'en intra-observateur. Sous dobutamine, la variabilité était également un peu plus importante.

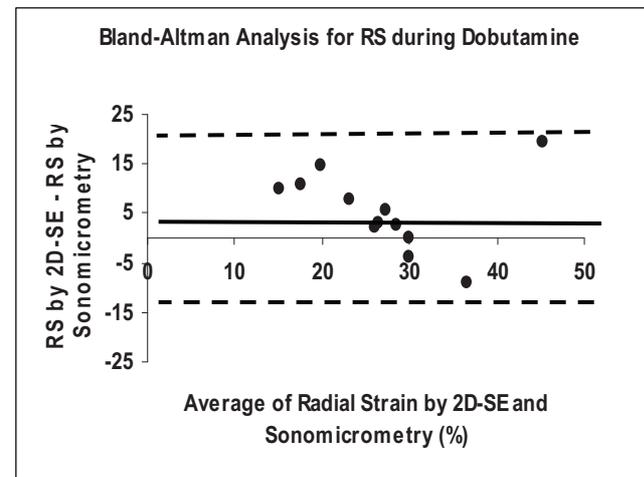
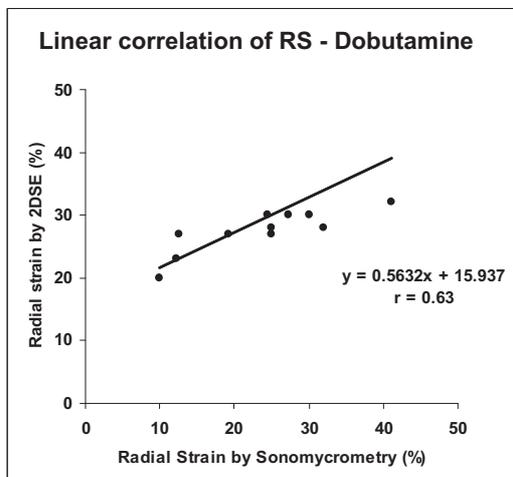
		Longitudinal Strain	Circumferential Strain	Radial Strain	Mean Strain Variation
Intraobserver	Rest	7.9%	9%	11%	10%
	Dobutamine	10%	11%	15%	13%
Interobserver	Rest	7.5%	10%	13.5%	11%
	Dobutamine	11.5%	12%	15.5%	13.5%

Tableau 2 : Variabilité des mesures de déformation en STE.



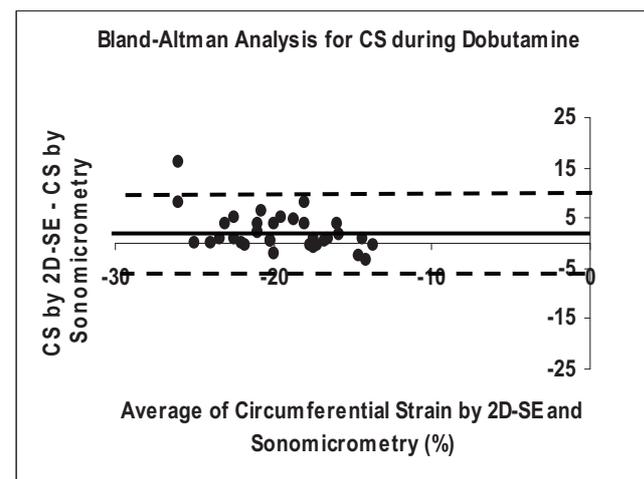
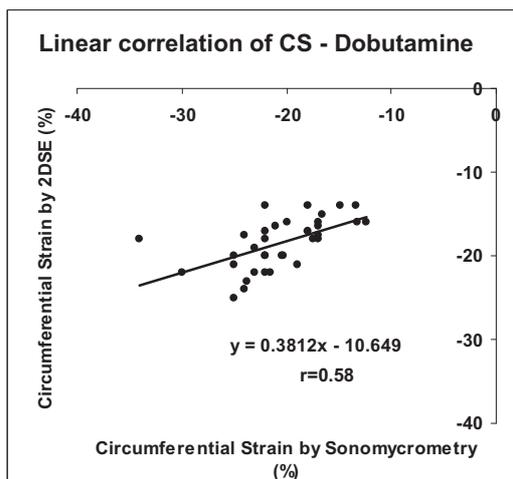
A

B



C

D



E

F

Figure 4 : Régressions linéaires, analyses de Bland-Altman des déformations myocardiques en échocardiographie et en sonomicrométrie sous dobutamine.

Discussion

Ce travail retrouve une bonne corrélation entre les mesures de déformation en STE et celles obtenues par la technique de référence en situation de constriction coronaire, au repos comme sous dobutamine.

L'objectif principal était la validation de l'analyse de déformation myocardique en échocardiographie (STE). Cette étape de validation nécessitant la confrontation à une technique de référence, nous avons la possibilité de choisir entre l'IRM taggée et la sonomicrométrie. En raison de la moins grande disponibilité de l'IRM et afin de pouvoir reproduire différentes conditions, nous avons opté pour la sonomicrométrie sur un modèle expérimental porcin avec différents degrés de constriction coronaire au repos et sous infusion de dobutamine, ce qui a permis d'obtenir une gamme de valeurs de déformation.

L'objectif secondaire était d'évaluer la reproductibilité intra- et inter-observateur des mesures de déformation en STE au repos et sous infusion de dobutamine.

Ce travail préliminaire était indispensable avant d'envisager toute application et notamment d'étudier le potentiel du STE à détecter des anomalies précoces de la fonction myocardique dans différentes circonstances pathologiques.

La validation de l'analyse de déformation en STE : Dans notre travail, l'analyse de déformation obtenue en STE était relativement bien concordante aux mesures obtenues par sonomicrométrie au repos comme sous dobutamine, et ce particulièrement pour les déformations longitudinale et circonférentielle. Les coefficients de corrélation pour la déformation longitudinale au repos et sous dobutamine étaient respectivement de 0.77 et 0.80. Concernant la déformation circonférentielle, les coefficients étaient de 0.74 et 0.58, alors qu'ils étaient de 0.56 et 0.63 pour la déformation radiale.

D'autres équipes ont également rapportés des travaux de validation des déformations myocardiques en rapportant une bonne corrélation entre le STE et la sonomicrométrie (97-100) ou entre le STE et l'IRM taggée (101).

Toyoda et al (97) ont comparé la déformation radiale en STE à la sonomicrométrie sur un modèle canin (n=6) au repos et sous infusion de dobutamine. Le coefficient de corrélation était particulièrement bon, de l'ordre de $r=0.92$ ($p < 0.001$). Nous n'avons pas

obtenu une aussi bonne corrélation pour la déformation radiale. Dans l'expérience de Korinek et al (98), l'analyse précise de la déformation radiale peut en effet être compromise par une quantité de tissu trop faible (<8mm) entre les deux points de référence et par la possibilité d'artéfacts de réverbération entre les cristaux, pouvant altérer le tracking en STE.

Korinek et al (98) ont réalisé un travail in vitro (sur bloc de gélatine contenant des inclusions de graphite) et in vivo sur un modèle porcin (n=16) versus la sonomicrométrie. Concernant le modèle in vitro, les mesures effectuées à différentes fréquences de compression de la gélatine ont permis d'obtenir une corrélation entre STE et sonomicrométrie de 0.99 (p <0.0001). L'étude sur gélatine montrait que les faibles excursions et les faibles fréquences avaient tendance à faire surestimer la méthode de référence. Concernant l'étude expérimentale in vivo, ils ont effectué des mesures au repos et après une occlusion coronaire de 60 min. Au repos, la corrélation entre STE et sonomicrométrie concernant l'analyse circonférentielle et longitudinale était de r=0.67 (p <0.05) et r=0.72 (p <0.01), respectivement. Après occlusion coronaire complète, les corrélations en zone ischémique étaient moins bonnes ; respectivement de r=0.65 (p <0.05) et r=0.19 (p ns).

Langeland et al (100) ont utilisé un modèle ovin (n=5) et comparé les déformations radiale et longitudinale en STE à la sonomicrométrie à partir de mesures effectuées dans différentes conditions (repos, ischémie, dobutamine, esmolol) avec des coefficients de corrélation intra-classe de r=0.72 et r=0.80, respectivement.

Enfin, Amundsen et al (101) ont utilisé un modèle expérimental canin (n=9) pour comparer la déformation longitudinale et circonférentielle en STE à la sonomicrométrie en faisant varier la précharge (infusion de 1000 ml de sérum salé isotonique) et en situation d'ischémie myocardique induite par une occlusion complète de la coronaire. La corrélation était bonne pour la déformation longitudinale (r=0.90, p <0.001) et pour la déformation circonférentielle (r=0.79, p <0.001). En parallèle, ils ont effectué une étude clinique (n=11) retrouvant également de bonnes corrélations entre le STE et l'IRM taggée (r=0.87, p <0.001).

Ces différents travaux expérimentaux ont validé l'analyse des déformations myocardiques en STE au repos, sous dobutamine (97,100) et en situation d'ischémie

myocardique (98,100,101). Contrairement à notre travail, l'ischémie myocardique était induite par une occlusion coronaire complète et non par des sténoses coronaires progressives comme le plus souvent observé chez l'homme. Le second intérêt des sténoses progressives est qu'elles permettent d'obtenir un éventail de valeurs de déformation plus important. D'autre part, dans les études précédentes citées ci-dessus, l'évaluation sous dobutamine n'était pas testée en situation d'ischémie, comme nous l'avons réalisé ici.

La reproductibilité des mesures intra- et inter-observateur : Dans ce travail, la variabilité des mesures intra- et inter-observateur au repos était de l'ordre de 7 à 8% pour la déformation longitudinale, de 9 à 10% pour la déformation circonférentielle et de 11 à 13.5% pour l'analyse de la déformation radiale. Cette variabilité était un peu plus prononcée sous dobutamine (>10%). La cadence image devait être réglée sur l'échographe à 75Hz en moyenne au repos afin d'obtenir le meilleur compromis entre résolution temporelle et résolution spatiale pour l'analyse en STE. Sous infusion de dobutamine à 30 μ g/kg/min, la fréquence cardiaque moyenne est passée, dans le cas présent, d'en moyenne 120 bpm à 150 bpm (+25%). Cette accélération de la fréquence cardiaque peut expliquer une variabilité un peu plus importante des mesures sous dobutamine car à 150bpm, pour une même cadence image de 75 Hz, sont enregistrés moins de points de mesures par cycle permettant de reconstruire les courbes de déformation (30 points au lieu de 37 points par cycle cardiaque à 120bpm) et donc une relative moins bonne résolution temporelle.

Parmi les travaux précédemment cités, seuls Toyoda et al (97) rapportent des mesures de variabilité. La variabilité de la déformation radiale au repos et sous dobutamine était meilleure que la nôtre : 4.8% au repos et 7.1% sous dobutamine. Nous n'avons par retrouvé une telle reproductibilité des mesures de la déformation radiale et plutôt constaté que le logiciel avait plus de difficultés à traquer correctement la paroi myocardique dans cette orientation.

Limitations : La principale limite du modèle expérimental porcin à thorax ouvert réside dans l'interface entre la sonde et le cœur. En effet, le positionnement de la sonde

d'échocardiographie entourée d'un ballon souple d'eau posée, même à distance de la zone explorée, entraîne un certain appui et donc peut modifier les déformations myocardiques. Nous avons rencontré des difficultés pour quantifier la déformation radiale en sonomicrométrie (70% des animaux étudiés). Cette difficulté avait été également soulignée par Korinek et al (98). Comme nous l'avons expliqué précédemment, la distance entre les cristaux est faible (6.7 mm en moyenne) et cela peut entraîner d'erreurs de mesure en sonomicrométrie.

La cadence image utilisée pour l'analyse échocardiographique était de 70 à 80 Hz au repos comme sous dobutamine. Une haute résolution temporelle est en effet nécessaire, d'autant plus que la fréquence cardiaque est élevée, mais cela se fait aux dépens d'une réduction de la résolution spatiale. La reproductibilité de mesures de la déformation radiale était moins bonne que celle de la déformation longitudinale ou circonférentielle. Cela a été observé également cliniquement (45) et peut s'expliquer en partie par une plus grande amplitude de ce type de déformation (50%) comparativement aux autres (20 à 30%) et par une moins bonne capacité du logiciel à traquer la paroi dans cette direction. Une partie des variations entre sonomicrométrie et échocardiographie peut être secondaire à un mauvais alignement entre le plan ultrasonore et le plan des cristaux mais nous avons pris soin de rester positionnés dans le même plan au cours des acquisitions en essayant de maintenir constante la visualisation directe des cristaux en échocardiographie. L'analyse bidimensionnelle des déformations est, par ailleurs, impactée par le mouvement de rotation cardiaque qui peut faire sortir du plan de coupe les marqueurs acoustiques (ou speckles) au cours du cycle cardiaque. Cette contrainte devrait être résolue avec l'arrivée prochaine de l'analyse tridimensionnelle des déformations (3D strain) sur la plupart des appareils d'échocardiographie.

Conclusion de l'étude : Les résultats de l'analyse transmurale des déformations en STE sont relativement bien corrélés à ceux obtenus par la technique de référence, la sonomicrométrie, dans différentes conditions : repos, stress sous dobutamine et hypocontractilité. Toutefois, nous avons observé une variabilité significative des mesures de déformation radiale et il convient donc de rester particulièrement prudent dans l'interprétation de ces mesures.

3) Validation de l'analyse des déformations sous-endocardique et sous-épicardique

(Communication orale AHA, Circulation 2007;116: abstract 1877, page II-402)

Comme certaines circonstances pathologiques, telles que l'ischémie myocardique modérée, peuvent générer des anomalies fonctionnelles dans les couches sous-endocardiques alors que les couches sous-épicardiques sont épargnées, il nous a semblé important de valider une évolution technologique du STE, à l'état de prototype, permettant d'analyser les déformations sur 2 épaisseurs de myocarde. Nous avons choisi de valider les mesures de déformations circonférentielles en sous-endocardique et en sous-épicardique.

Matériel et Méthode

Modèle porcin d'ischémie myocardique aiguë: Sept cochons mâles (40.0 ± 3.5 kg) ont été anesthésiés selon la même procédure que précédemment décrite. Les animaux étaient intubés par voie orotrachéale et ventilés à l'aide d'un respirateur (Siemens Servo B, Siemens, Erlangen, Germany ; air supplémenté en oxygène). La température rectale était monitorée et maintenue constante entre 37.5°C et 38.6°C à l'aide d'une couverture chauffante. L'artère carotide gauche était cathétérisée (12F) pour le positionnement intra-aortique d'une sonde permettant l'enregistrement des pressions aortiques. La veine jugulaire gauche était également cathétérisée (10F) afin d'infuser les traitements et les fluides. Six grammes de sulfate de magnésium étaient administrés par voie veineuse de manière systématique afin de prévenir la survenue d'arythmies ventriculaires durant les expérimentations. Une sternotomie médiane permettait d'exposer le massif cardiaque. Le péricarde était alors ouvert, le cœur était suspendu dans son cadre péricardique et l'artère coronaire inter-ventriculaire antérieure était isolée de manière proximale par rapport à la première branche diagonale. Un capteur de flux ultrasonore (Transonic Systems Inc., USA) était positionné autour de la coronaire pour les mesures de flux coronaire moyen ainsi qu'un système permettant des constrictions progressives. De l'héparine (100 UI/kg) était alors injectée par voie intraveineuse afin d'éviter la

coagulation localement. Les animaux étaient laissés pour stabilisation pendant 20 minutes à la fin de la préparation chirurgicale et avant de débiter l'expérimentation. Après des enregistrements hémodynamiques et échocardiographiques au repos, 3 niveaux de constriction coronaire de sévérité croissante étaient appliqués: 2 niveaux de sténose coronaire ne limitant pas le flux de repos (NFLS) de l'artère inter-ventriculaire antérieure et 1 niveau limitant le flux coronaire de repos (FLS). Les NFLS étaient appliquées pour obtenir une réduction du flux coronaire de 30% et 60%, respectivement, durant l'hyperhémie provoquée sous adénosine (infusion de 140 μ g/kg/min). La FLS était calibrée pour induire une réduction de flux coronaire de repos de l'ordre de 25%. Le flux coronaire moyen était quantifié au repos et au cours de l'hyperhémie induite par l'adénosine. La pression aortique et les enregistrements pour quantification des déformations myocardiques étaient obtenus en l'absence de constriction et durant chacun des 3 niveaux de constriction coronaire, au repos et après 15 min d'infusion de dobutamine intraveineuse à une vitesse de 30 μ g.kg⁻¹.min⁻¹. La dobutamine était ensuite interrompue durant 30 minutes pour permettre la récupération. L'aire de perfusion de l'artère inter-ventriculaire antérieure était déterminée en incidence parasternale petit-axe du VG comme l'aire non opacifiée après infusion de contraste et occlusion coronaire complète. Elle correspondait aux territoires antérieur et antéro-septal. En fin d'expérimentation, les animaux étaient sacrifiés au cours d'une anesthésie profonde.

Analyse de la déformation circonférentielle en sonomicrométrie : Pour les mesures de déformations en sonomicrométrie, le système Triton (Triton Technology Inc. San Diego, CA 92109) a été également utilisé. Après une petite incision au scalpel, deux paires de cristaux ultrasonores (2mm) étaient insérées et suturées à la paroi myocardique antérieure du VG par un fil Prolène 5.0. Afin d'analyser la déformation circonférentielle sous-endocardique, un premier cristal était placé dans le sous-endocarde en traversant la paroi antérieure obliquement afin d'éviter d'abîmer les fibres à étudier. Le second cristal de la paire était placé également dans le sous-endocarde, dans la direction perpendiculaire au grand axe du ventricule, avec une distance de 10mm entre eux. Afin d'analyser la déformation circonférentielle sous-épicaudique de la

paroi antérieure, un premier cristal était placé dans le sous-épicode. Le second cristal de la paire était placé également dans le sous-épicode, dans la direction perpendiculaire au grand axe du ventricule, avec une distance de 10mm entre eux et en regard de la première paire. Les pics télésystoliques de déformation circonférentielle sous-endocardique et sous-épicode étaient obtenus par calcul de la distance instantanée entre deux cristaux, normalisée par rapport à la distance en télédiastole.

Les données de sonomicrométrie étaient acquises immédiatement avant les mesures échocardiographiques.

Echocardiographie : L'examen échocardiographique était réalisé au moyen d'un appareil de type IE33 (Philips System, DA Best, The Netherlands). Une sonde d'échocardiographie générant une fréquence de 5-MHz était positionnée sur l'épicode du VG après fixation dans un ballon d'eau salée. Le capteur était positionné sur le cœur pour l'obtention de boucles bidimensionnelles noir et blanc à une cadence image d'en moyenne 75 Hz, en coupe parasternale petit-axe passant par le même niveau que les capteurs sonomicrométriques. Les réglages de l'appareil étaient ajustés pour chaque animal et gardés constants durant toute l'expérimentation. Trois cycles cardiaques consécutifs étaient enregistrés afin de moyenniser les mesures, respirateur arrêté. Le délai entre le début du QRS et la fermeture de la valve aortique était mesuré sur un flux Doppler pulsé enregistré au niveau sous-aortique à chaque étape du protocole afin de définir la télésystole.

Analyse de la déformation en échocardiographie : Les enregistrements échocardiographiques étaient stockés sur le disque dur de l'appareil d'échocardiographie puis transférés à un ordinateur pour l'analyse off-line avec le logiciel QLab (TmQ Adv, Philips System, USA). Ce logiciel, différent du logiciel Echopac utilisé au cours de tous nos autres travaux dans cette thèse, permettait également, grâce à un contourage rapide de l'endocarde, d'obtenir une région d'intérêt, ajustable à l'épaisseur de la paroi myocardique mais également de la segmenter en deux à trois couches d'épaisseur identique. La qualité du suivi semi-automatique de l'endocarde par le logiciel au cours du cycle cardiaque était appréciée par l'opérateur

qui pouvait modifier, un ou plusieurs points pour corriger et obtenir une qualité de « tracking » optimale. Le logiciel générait ensuite les résultats de déformation segmentaire et globale sous forme de courbes et l'on pouvait mesurer les pics de déformation circonférentielle. Une moyenne sur trois cycles consécutifs était effectuée.

Statistiques : Toutes les données étaient exprimées sous forme de moyennes et d'écart-types. L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel StatEl (ad Science, Paris, France). Le calcul du coefficient de corrélation était effectué par régression linéaire et les résidus obtenus par analyse de Bland et Altman pour les déformations obtenues en STE et par la sonomicrométrie (96). Les mesures hémodynamiques et échocardiographiques étaient comparées par un test *t* de Student pairé et par un test de Mann et Whitney quand cela était nécessaire. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée significative. La variabilité de mesure a été évaluée sur 2 cycles consécutifs pour chaque animal.

Résultats

Tolérance du modèle : Deux animaux ayant présenté un épisode de fibrillation ventriculaire rapidement fatal ont été exclus. Cinq animaux ont eu le protocole d'investigation complet en échocardiographie et en sonomicrométrie.

Paramètres hémodynamiques : La pression aortique et la fréquence cardiaque étaient monitorées durant chaque expérimentation. Aucune différence significative n'était observée concernant ces paramètres aux cours des différentes étapes d'ischémie myocardique au repos (**Tableau 1**).

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (bpm)	Coronary Flow (ml/min)
Baseline Rest	107±15	57±7	119±15	33.5±9
Baseline Dobu	138±21*	65±6	154±11*	77.5±20*
NFLS30% Rest	106±6	75±8	122±15	33.8±8
NFLS30% Dobu	131±16*	74±6	149±12*	60.7±15*†
NFLS60% Rest	102±7	80±9	123±18	33±10
NFLS60% Dobu	136±12*	72±5	154±7*	50.7±13*†
FLS25% Rest	110±11	74±6	124±12	24.7±7†
FLS25% Dobu	140±15*	70±7	146±9*	42.2±25*†

Tableau 1 : Paramètres hémodynamiques.

* p <0.05 dobutamine vs rest (repos), † p <0.05 stenosis vs baseline

SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, HR = heart rate, NFLS = non flow limiting stenosis, FLS = flow limiting stenosis

Valeurs de déformations circonférentielles sous-endocardiques et sous-épocardiques au repos et sous dobutamine : Au repos, en l'absence de toute constriction coronaire, au niveau de la paroi antérieure du VG, les valeurs de déformation circonférentielle sous-endocardique apparaissaient significativement plus élevées (-24.3±2.7%) qu'en sous-épocardique (-19.6±3.0%) (p <0.01). Au niveau de la paroi inférieure, les valeurs de déformation circonférentielle sous-endocardique tendaient également à être plus élevées (-18.9±4.1%) qu'en sous-épocardique (-16.0±4.4%) (p ns).

Sous infusion de dobutamine, au niveau de la paroi antérieure, on observait une augmentation d'en moyenne +28% (p ns) de la déformation circonférentielle sous-endocardique contre +11% en sous-épocardique (p ns).

Effet des constrictions coronaires sur les déformations : *Au repos*, une réduction significative de la déformation circonférentielle sous-endocardique et sous-épocardique

n'était observée que pour le stade FLS25% ($p < 0.05$). Pour aucun stade, on n'observait visuellement de diminution de l'épaississement myocardique. *Sous dobutamine*, on observait une réduction de la déformation circonférentielle sous-endocardique en présence d'une NFLS30%, de $-31.2 \pm 6.6\%$ à $-29.4 \pm 6.1\%$ ($p = 0.053$), sans modification significative des déformations sous-épicaudiques ($-22.2 \pm 2.9\%$ contre $-22.3 \pm 2.5\%$ à l'état de base, p ns) entraînant une discrète atténuation du gradient entre les couches sous-endocardiques et sous-épicaudiques comme le montre l'exemple de la **Figure 1**. A ce stade, on n'observait pas visuellement de diminution de l'épaississement myocardique. En présence d'une NFLS60%, les déformations circonférentielles sous-endocardique et sous-épicaudique étaient réduites toutes deux significativement à $-25.4 \pm 4.4\%$ ($p < 0.05$) et $-16.4 \pm 2.4\%$ ($p < 0.05$), respectivement, alors que l'on n'observait toujours pas visuellement de réduction de l'épaississement myocardique. En présence d'une FLS25%, les déformations circonférentielles sous-endocardique et sous-épicaudique étaient toutes les deux altérées à $-23.2 \pm 3.5\%$ ($p < 0.01$) et $-15.4 \pm 2.1\%$, et on observait visuellement une réduction de l'épaississement pariétal.

Comparaison du STE multicouche à la sonomicrométrie : La **Figure 2** montre les régressions linéaires entre échographie et sonomicrométrie ainsi que les analyses de Bland et Altman des déformations circonférentielles sous-endocardique et sous-épicaudique, au repos et sous dobutamine au cours des différentes étapes du protocole. Les régressions linéaires et agréments observés entre la déformation en échocardiographie et celle quantifiée par la sonomicrométrie étaient corrects pour la déformation circonférentielle sous-endocardique ($r = 0.69$, $p < 0.05$) comme pour la déformation circonférentielle sous-épicaudique ($r = 0.66$, $p < 0.05$).

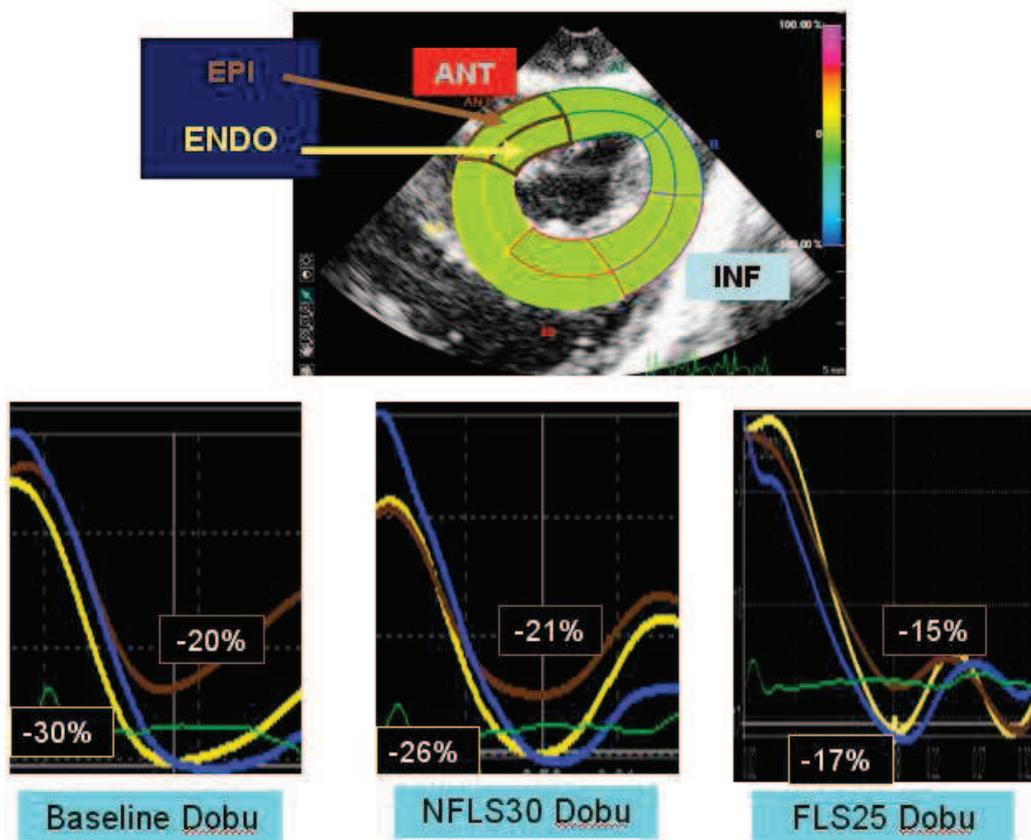
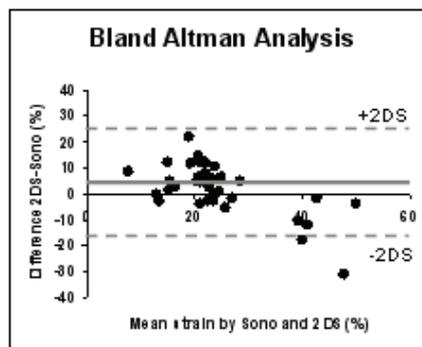
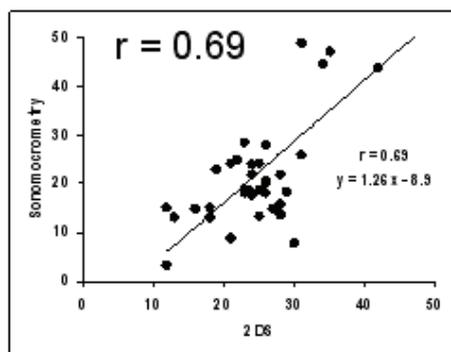


Figure 1 : Exemple d'effet différentiel de l'ischémie et du stress à la dobutamine sur la déformation circonférentielle des couches sous-endocardiques et sous-épicaudiques.

A l'état de base, sous infusion de dobutamine, présence d'un gradient transmural des pics de déformation circonférentielle décroissant vers l'épicarde (courbe marron), en présence d'une NFLS30%, réduction de la déformation sous-endocardique (courbe jaune) alors que pour le niveau le plus sévère de constriction coronaire, les pics de déformation sont réduits en sous-endocardique comme en sous-épicaudique.

Endo CS



Epi CS

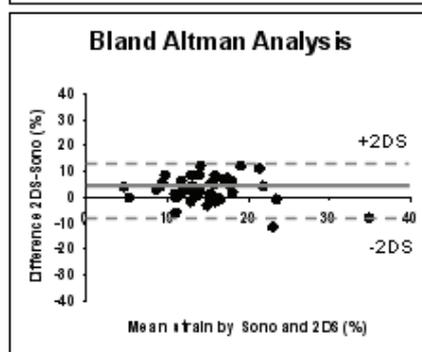
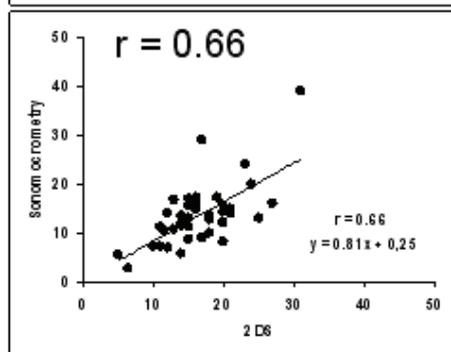


Figure 2 : Régression linéaire et analyse de Bland et Altman de la déformation myocardique circonférentielle sous-endocardique (Endo CS) et sous-épicardique (Epi CS) en STE versus par sonomicrométrie.

Variabilité des mesures : Avec le logiciel Qlab, la variabilité des mesures de la déformation circonférentielle sous-endocardique et sous-épicardique entre 2 cycles cardiaques consécutifs était cependant en moyenne de l'ordre de 28% au repos et de 38% sous dobutamine. Cela justifie d'autant plus le moyennage des mesures que nous avons effectué, dans le cas présent, sur 3 cycles cardiaques.

Discussion

Dans ce travail, nous avons cherché à valider l'utilisation d'une évolution technologique du STE à l'état de prototype et permettant une analyse des déformations au niveau de 2 couches différentes de la paroi myocardique. Nous avons réalisé les expérimentations dans le contexte physiopathologique d'ischémie myocardique générant dans un premier temps des anomalies dans les couches sous-endocardiques et, pour des niveaux de sténose coronaire plus sévère, des anomalies transmurales de la contraction myocardique.

Nous avons choisi de valider l'analyse de déformation circonférentielle, connue pour présenter un gradient transmural des amplitudes de déformation (10,44,76) comme cela a été également rapporté au sujet de la déformation radiale (76, 102-105), à contrario de la déformation longitudinale.

Validation de l'analyse des déformations sous-endocardiques et sous-épicaudiques : Comme pour le logiciel d'analyse échographique des déformations myocardiques transmuraux Echopac, les corrélations entre l'analyse sous-endocardique et sous-épicaudique de la déformation myocardique en STE avec QLab TmQ Adv étaient bien corrélées à la sonomicrométrie.

Amplitudes de déformation circonférentielle en conditions normales : Nous avons retrouvé, à l'état de base, comme cela avait été précédemment décrit, des pourcentages de déformation circonférentielle plus élevés dans les couches sous-endocardiques qu'au niveau sous-épicaudique. De précédents travaux expérimentaux et cliniques ont, en effet, décrit un gradient transmural des pics de vélocité (106,107) et des amplitudes de déformations myocardiques (10,44,47,76). Ainsi, comme pour les vélocités, les amplitudes de déformation circonférentielle et radiale sous-endocardiques sont significativement plus élevées et ont un délai d'activation plus précoce qu'en sous-épicaudique (47). Cela est moins marqué pour la déformation longitudinale.

Sabbah et al avaient obtenus des valeurs de déformation circonférentielle sous-endocardique de l'ordre de -18% contre -10% en sous-épicaudique (76).

Au niveau médio-ventriculaire, Sengupta et al retrouvaient, sur un modèle porcin, des valeurs de déformation circonférentielles sous-endocardiques de l'ordre de -25% contre -10.5% en sous-épicardique. Mais il faut noter qu'il existe également un gradient base-apex croissant des déformations circonférentielles (47).

Bogaert retrouvait également chez l'homme un gradient transmural de déformation circonférentielle et radiale plus marqué qu'en longitudinal (13). Cela s'explique par un degré d'incurvation moins important et, de ce fait, par une contrainte pariétale moins importante au niveau sous-endocardique. Il observait également une inhomogénéité entre les parois : ainsi la déformation circonférentielle sous-endocardique était en moyenne de -36% en antérieur contre -41% en postérieur, et la déformation circonférentielle sous-épicardique était de -13% en antérieur contre -22% en postérieur.

Weintraub et al (108) retrouvaient sur modèle expérimental animal des valeurs de déformation sous-épicardique de -12% en antérieur contre -9% au niveau de la paroi postérieure.

Dans notre travail, nous avons observé une différence moins marquée entre déformation sous-endocardique et sous-épicardique que dans les précédents travaux (plutôt d'un rapport 2.0 :1.0). Comme Weintraub, nous avons observé des valeurs de déformation de la paroi postérieure plus faibles qu'en antérieur. Le fait que la paroi postérieure soit plus incurvée que la paroi antérieure peut expliquer cette différence.

Evolution du gradient de déformations myocardiques sous dobutamine : Il avait été précédemment constaté que, sous dobutamine, la non-uniformité transmurale des valeurs de déformation, était maintenue (102,104). C'est ce que nous avons observé également, cependant l'augmentation du degré de déformation sous-endocardique tendait à être un peu plus importante qu'en sous-épicardique (+28% contre +11%).

Déformations myocardiques par couche en situation d'ischémie : En situation d'ischémie modérée sous dobutamine (NFLS30%), nous avons observé une réduction des déformations sous-endocardiques témoignant d'une extension non-transmurale de l'ischémie, alors que la déformation sous-épicardique restait inchangée. Pour un degré

de constriction coronaire plus sévère, les déformations étaient réduites aussi bien en sous-endocardique qu'en sous-épicaire.

Il a été précédemment décrit par Derumeaux et al, sur modèle d'occlusion coronaire/reperfusion, que le gradient de vitesses myocardique circonférentiel en TM-couleur DTI est réduit en situation d'ischémie (106). En cas de nécrose non-transmurale, contrairement à la nécrose transmurale, le gradient de vitesse réapparaît en période de reperfusion (107).

Bolli et al (109) avaient observé sur un modèle également d'ischémie occlusion/reperfusion que l'atteinte semblait persister plus particulièrement dans les couches sous-endocardiques après reperfusion. Cela confirme que les couches sous-endocardiques sont plus sensibles à l'ischémie que les couches sous-épicaire.

Villareal et al (10) ont aussi rapporté une tendance à la réduction de la différence d'amplitude entre les couches sous-endocardiques et sous-épicaire en situation d'ischémie par occlusion complète de l'inter-ventriculaire antérieure.

Dans nos conditions de constriction coronaire progressive, nous n'avons observé qu'une légère réduction du gradient transmural de déformation circonférentiel endo/épi. La différence avec les autres travaux réside principalement dans le fait que nous n'avons pas réalisé d'occlusion coronaire complète.

Un autre modèle d'ischémie progressive par constricteur a montré que le gradient de déformation transmural avait tendance à être réduit aussi bien pour les déformations circonférentielle que longitudinale et radiale (44).

Limitations : Les limites du modèles porcine sont les mêmes que précédemment citées pour l'analyse transmurale des déformations. Sur le plan pratique, le temps d'obtention des résultats sur le logiciel QLab était nettement plus long qu'avec Echopac et la variabilité des mesures était importante mais il s'agissait d'un prototype et le moyennage des mesures a été effectué. Nous n'avons pas quantifié les valeurs de déformations post-systoliques comme effectué par Wang et al (110) ou Voigt et al (48).

Conclusion de l'étude : L'analyse multicouche des déformations myocardiques permet une analyse de la fonction régionale circonférentielle du VG bien corrélée à la

sonomicrométrie au repos et sous dobutamine, en présence de constrictions coronaires de sévérité progressive. Le concept d'analyse « multicouches » des déformations myocardiques présente tout son intérêt pour différencier l'effet de différentes situations, pathologiques ou non, au niveau des différentes couches de la paroi myocardique. L'exemple type est celui de la détection de l'ischémie myocardique.

3) Tests de dépendance vis-à-vis des conditions de charge

Introduction

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre Généralités, les conditions de charge influencent la contrainte pariétale et la contractilité des fibres myocardiques. Ainsi, l'augmentation de la précharge est responsable d'une distension du VG, d'une élévation de la pression ventriculaire plus rapide et plus importante et d'une augmentation du volume d'éjection ventriculaire. L'élévation de la contrainte pariétale est responsable d'une augmentation de la charge au niveau des myocytes et de la consommation en oxygène du myocarde.

Plusieurs travaux ont déjà largement décrit un effet des variations des conditions de charge VG sur les paramètres de déformation myocardique (le strain et le strain rate).

Nous avons mené notre propre expérience à travers un protocole faisant varier la postcharge et la précharge VG et quantifié leur effet sur les différentes composantes de déformation en STE.

Matériel et Méthode

Modèle expérimental porcin à thorax ouvert: Nous avons testé l'effet des variations de charge aiguës sur les valeurs de déformations myocardiques longitudinale, radiale et circonférentielle au repos à partir d'un modèle expérimental porcin. Cinq cochons mâles (44.0 ± 4.0 kg) ont été anesthésiés, ventilés et thoracotomisés selon la même procédure que précédemment décrite. La température rectale était monitorée et maintenue constante entre 37.5°C et 38.6°C à l'aide d'une couverture chauffante. L'artère carotide gauche était cathétérisée (12F) pour le positionnement intra-aortique d'une sonde héparinisée en vue de l'enregistrement des pressions aortiques. La veine jugulaire gauche était également cathétérisée (10F) afin d'infuser les traitements et les fluides. Six grammes de sulfate de magnésium étaient administrés par voie intraveineuse lente (20 min) de manière systématique afin de prévenir la survenue d'arythmies ventriculaires durant les expérimentations. Une sternotomie médiane permettait

d'exposer le massif cardiaque. Le péricarde était alors ouvert, le cœur était suspendu dans son cadre péricardique. Les paramètres hémodynamiques ont été enregistrés grâce à un cathéter Millar (Millar instruments, Inc ; Pressure-Volume systems, Houston, Texas) introduit dans le VG par voie artérielle carotidienne (12F). Celui-ci était relié à un boîtier pression-volume (PV Leycom, Sigma 5) et les résultats des mesures numérisés sur un ordinateur à l'aide du logiciel IOX 2.4.5 (EMKA Technologies, France). Les enregistrements des boucles échocardiographiques noir et blanc en incidence parasternale petit-axe et apicales étaient effectuées juste après les enregistrements hémodynamiques, respirateur arrêté, à l'aide de l'appareil Vivid 7 (General Electric Medical Systems, Horten, Norway), avec un capteur ultrasonore de 4-MHz et une cadence image entre 70Hz et 80Hz pour les enregistrements bidimensionnels noir et blanc. Un tir Doppler sur le flux de la chambre de chasse VG était réalisé pour déterminer le marqueur de fermeture de la valve aortique. Après une période de 30 min de stabilisation de l'animal et enregistrement des paramètres hémodynamiques et échocardiographiques de base, nous avons provoqué une élévation de la postcharge VG en réalisant un clampage de l'aorte ascendante à l'aide d'une pince à clamper réduisant son calibre de 60% et générant un gradient maximal VG-aorte de 40 mmHg (111). Des enregistrements hémodynamiques et échocardiographiques ont été effectués après 15 minutes de stabilisation suivant la mise en place du clamp sur l'aorte. Quinze minutes après le déclampage, l'état de base était retrouvé. La postcharge était ensuite réduite par injection intraveineuse d'urapidil (Nordic Pharma) (50 mg/h à la seringue électrique). De nouveaux enregistrements hémodynamiques et échocardiographiques étaient réalisés au terme de 15 minutes de stabilisation. Puis, après un nouveau retour aux conditions de base, la précharge VG était diminuée par infusion intraveineuse de trinitrine (Risordan 2 cc/h à la seringue électrique) et inclinaison de la table d'opération (membres inférieurs de l'animal en position déclive) (112). Enfin, après nouveau retour prolongé aux conditions hémodynamiques de base, la précharge VG était augmentée par administration intraveineuse rapide (sur 15 min) de 500 ml de soluté macromoléculaire (Voluven®) et inclinaison de la table d'opération en position de Trendelenburg (tête de l'animal en position déclive et membres inférieurs surélevés) (92,112). De nouveaux enregistrements étaient réalisés à la fin de la

perfusion de Voluven. En fin d'expérimentation, les animaux étaient sacrifiés au cours d'une anesthésie profonde.

Mesures échocardiographiques : Les enregistrements en échocardiographie ont été effectués en incidence parasternale petit-axe et en incidences apicales sur 3 cycles cardiaques consécutifs. Ils ont permis de mesurer lors de chaque étape du protocole le volume télédiastolique (VTD) et le volume télésystolique (VTS) du VG, de calculer la FEVG et de quantifier les déformations longitudinale, circonférentielle et radiale en STE au niveau des 6 segments médio-ventriculaires. Le délai entre le début du QRS et la fermeture de la valve aortique était mesuré sur un flux Doppler pulsé enregistré au niveau sous-aortique à chaque étape afin de définir la télésystole. Les mesures effectuées sur ces 6 segments étaient ensuite moyennées pour comparaison des variations entre les différentes étapes du protocole.

Statistiques : Toutes les données étaient exprimées sous forme de moyennes et d'écart-types. L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel StatEl (ad Science, Paris, France). Les mesures hémodynamiques et échocardiographiques étaient comparées aux mesures de base par un test de *t* student pairé, par l'ANOVA et par un test de Mann et Whitney quand cela était nécessaire. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée significative.

Résultats

Tolérance des variations de charge : Les 5 animaux ont eu le protocole d'investigation complet en échocardiographie au cours des différentes conditions.

Paramètres hémodynamiques : La pression aortique systolique et diastolique, la fréquence cardiaque, la pression télédiastolique (PTD) et la pression télésystolique (PTS) du VG ainsi que la dp/dt_{max} ont été enregistrés durant chaque expérimentation et dans chaque condition (**Tableau 1**) y compris en phase de récupération entre chaque condition de variation de charge. Il n'y avait pas de différence significative concernant

les paramètres hémodynamiques et échocardiographiques lors de chaque phase de récupération par rapport aux mesures effectuées à l'état de base en début d'expérience (p ns).

Paramètres de déformation et variation des conditions de charge : Lors de l'*élévation de la postcharge*, nous avons observé une élévation significative de la pression artérielle systolique, de la PTSVG et des pourcentages de déformation longitudinal et circonférentiel ($p < 0.05$). La déformation longitudinale et la déformation circonférentielle étaient nettement plus affectées que la déformation radiale (-30%, -28% et -11%, respectivement).

La *réduction de la postcharge* par urapidil diminuait significativement les pressions artérielles systolique et diastolique ainsi que la PTSVG et s'accompagnait d'une réduction significative des 3 composantes de déformation myocardique ($p < 0.05$).

La *baisse de la précharge* réduisait significativement la pression artérielle systolique et diastolique ainsi que la PTSVG et entraînait également une réduction significative de la déformation circonférentielle ($p < 0.05$).

L'*augmentation de la précharge* générait une augmentation significative des pressions artérielles systolique et diastolique ainsi que de la PTDVG, une augmentation du VTDVG, du VTSVG. L'élévation de la déformation longitudinale était significative ($p < 0.05$) contrairement à celle des déformations radiale et circonférentielle (**Tableau 2**).

	Base	Elévation de la postcharge	Baisse de la postcharge	Baisse de la précharge	Elévation de la précharge
PA systolique (mmHg)	95.2 ± 7.1	102.4 ± 4.9*	73.3 ± 1.5*	63.3 ± 17.6*	113.8 ± 13.5*
PA diastolique (mmHg)	54.6 ± 4.7	57.0 ± 7.3	42.0 ± 2.5*	28.3 ± 7.6*	68.6 ± 8.0*
Fc (bpm)	95.0 ± 23.8	103.8 ± 28.9	85.3 ± 19.6	88.0 ± 16.0	95.8 ± 30.7
PTSVG (mmHg)	85.2 ± 14.0	140.3 ± 6.6*	67.3 ± 9.0*	63.7 ± 14.0*	90.4 ± 21.5
PTDVG (mmHg)	7.9 ± 5.3	11.8 ± 8.2	9.7 ± 2.1	7.0 ± 4.0	18.4 ± 7.9*
dP/dt _{max} (mmHg/s)	1278 ± 431	1785 ± 514	806 ± 375	904 ± 376	1352 ± 537

Tableau 1 : Paramètres hémodynamiques lors des variations de conditions de charge VG.

* p < 0.05 variation charge vs condition de base

PA = pression artérielle, Fc = fréquence cardiaque, PTSVG = pression télésystolique VG, PTDVG = pression télédiastolique VG

	Base	Elévation de la postcharge	Baisse de la postcharge	Baisse de la précharge	Elévation de la précharge
VTDVG (ml)	66.8 ± 7.8	76.2 ± 7.1	59.7 ± 5.5	54.7 ± 1.0	79.0 ± 5.8*
VTSVG (ml)	27.4 ± 7.2	31.2 ± 7.4	24.0 ± 1.0	21.3 ± 12	33.4 ± 7.0*
Volume éjecté (ml)	38.6 ± 5.7	38.6 ± 4.8	35.7 ± 6.0	30.7 ± 6.0	41.6 ± 8.1
FEVG (%)	59.4 ± 7.8	57.2 ± 8.9	59.7 ± 4.7	62.7 ± 3.8	57.4 ± 6.2
Strain longitudinal moyen (%)	-16.8 ± 2.8	-11.8 ± 2.1*	-12.0 ± 2.0*	-13.3 ± 7.9	-20.8 ± 2.6*
Strain circonférentiel moyen (%)	-18.5 ± 3.9	-13.4 ± 2.5*	-15.0 ± 1.9*	-13.9 ± 3.0*	-21.1 ± 3.2
Strain radial moyen (%)	48.6 ± 12.0	43.4 ± 10.4	31.7 ± 6.7*	36.8 ± 16.6	54.8 ± 10.6

Tableau 2 : Paramètres échocardiographiques lors des variations de conditions de charge VG.

* p < 0.05 variation charge vs condition de base

VTDVG = volume télédiastolique VG, VTSVG = volume télésystolique VG, FEVG = fraction d'éjection VG

Discussion

Cette expérimentation a été réalisée dans le but de confirmer ou infirmer l'existence d'un effet des variations de conditions de charge VG sur les déformations myocardiques en STE.

Certains travaux ont en effet déjà montré que l'élévation de la précharge entraîne une augmentation de la déformation myocardique (le strain augmente quand le VTDVG augmente) alors que l'élévation importante de la postcharge la diminue (le raccourcissement diminue avec l'élévation de la pression). Notre travail a confirmé ces résultats mais en analysant l'effet sur les différentes composantes de déformation ventriculaire.

Élévation de la postcharge VG : Donal E. et al (111) a récemment testé l'effet de l'augmentation graduelle de la postcharge VG, par banding aortique progressif, sur les composantes de déformation en STE. Le gradient VG-aorte était incrémenté à 10, 20 puis 40 mmHg. Il a été observé pour les banding les plus faibles une réduction de la déformation longitudinale alors que la déformation radiale était préservée de manière compensatoire, en partie en raison de la différence de répartition de contrainte pariétale entre les couches sous-endocardiques et médio-pariétales. La déformation circonférentielle n'a pas été étudiée. Pour un banding de 40 mmHg, la pression VG était augmentée significativement ainsi que la dp/dt max. Le strain longitudinal était réduit de -16% à -6% en moyenne et le strain radial de 38% à 22%.

Nous avons également constaté cela pour un gradient VG-aorte de 40 mmHg, avec une réduction des déformations longitudinale et circonférentielle alors que la déformation radiale était relativement moins diminuée. Cela confirme que la déformation radiale est relativement préservée par rapport aux autres composantes de déformation en présence d'une augmentation de la postcharge ventriculaire.

Réduction de la précharge VG : Andersen et al (112) ont cliniquement évalué l'effet de la réduction de la précharge sur la déformation myocardique par administration de nitroglycerine en spray sublingual. Celle-ci était responsable d'une réduction significative de la pression artérielle systolique, du VTDVG et du VTSVG et d'une

augmentation de la fréquence cardiaque, sans faire varier significativement la FEVG. Les vitesses tissulaires étaient significativement réduites. Les valeurs de déformation au niveau des segments médioventriculaires passaient de -18.3% à -17.9% (p ns). Cependant, l'absence de significativité dans cette expérience pouvait correspondre à un moyen insuffisamment puissant de variation de la charge. De plus cette analyse était basée sur une analyse des vitesses et non des déformations myocardiques. Durant notre protocole, nous avons réduit la précharge et la pression artérielle par trinitrine à la seringue électrique en potentialisant par une inclinaison de la table d'opération, membres inférieurs en position déclive. Seule la déformation circonférentielle était significativement réduite (p <0.05).

Élévation de la précharge VG : L'augmentation de la précharge est connue pour générer une augmentation des volumes, de la pression et du volume d'éjection VG (113). Urheim et al (92) ont observé expérimentalement que l'élévation de précharge (par injection de 500 à 1000 ml de sérum salé) faisait augmenter significativement la pression maximale systolique VG, la PTDVG, la dp/dt_{max} et la déformation longitudinale en DTI de -12% à -22%. Ils ont ainsi montré que le strain DTI était aussi dépendant des conditions de charge que les vitesses myocardiques. Le pic d'élastance systolique étant inchangé au cours de ses expérimentations, cette augmentation de la déformation ne pouvait donc pas être attribuée à une augmentation de la contractilité myocardique. Andersen et al (112) ont testé cliniquement l'effet de l'augmentation de la précharge par manœuvre de Trendelenburg. Celle-ci augmentait significativement les vitesses tissulaires, le VTDVG et le VTSVG mais le strain longitudinal mesuré au niveau des segments médio-ventriculaires variait peu (de -18.3% à -18.7%, p ns). Cependant, l'absence de significativité dans cette expérience pouvait correspondre à un moyen insuffisamment puissant de variation de la charge.

Au cours de notre étude, nous avons confirmé que l'élévation de la PTDVG et du VTDVG s'accompagne d'une amélioration de l'amplitude des déformations myocardiques pour permettre d'augmenter le volume éjecté. La significativité de la variation des mesures de déformation peut être expliquée par la combinaison remplissage + Trendelenburg.

Limitations : En analyse DTI, des travaux décrivent une moins grande influence des variations des conditions de charge sur le strain rate que sur le strain. Le strain rate serait un paramètre reflétant plus la contractilité myocardique mais nous ne l'avons cependant pas évalué aux cours de nos travaux. Nous avons réalisé les différentes étapes toujours dans le même ordre.

Conclusion de l'étude : Ce travail confirme que les valeurs de déformation mesurées, y compris en STE, sont à interpréter en fonction des éléments pouvant faire varier potentiellement les conditions de charge VG.

Deuxième Partie

Application expérimentale de l'analyse des déformations en STE dans la détection de l'ischémie myocardique en comparaison à l'analyse de la perfusion en échographie de contraste

1) Introduction

Le dépistage de l'ischémie myocardique a un intérêt diagnostique et pronostique majeur, influençant la prise en charge des patients. Cela peut être effectué à l'aide de différentes techniques, d'accessibilité et de coût variable. De plus, leur capacité diagnostique peut-être différente. L'électrocardiogramme d'effort est l'examen recommandé en première intention, d'accès facile mais sa sensibilité et sa spécificité sont de l'ordre de 68% et 77%, respectivement (114). La scintigraphie myocardique isotopique d'effort ou sous adénosine permet de détecter une ischémie myocardique à la fois par l'analyse de la perfusion et de la fonction myocardique avec, en moyenne, une sensibilité de 90% et une spécificité de 75% (115). Son coût n'est cependant pas négligeable et il s'agit d'une technique irradiante. L'échocardiographie de stress pharmacologique (le plus souvent sous dobutamine et potentialisée par l'atropine) ou l'échocardiographie d'effort permettent l'analyse de la cinétique segmentaire (mais pas de la perfusion) myocardique. Elles ont pour avantages un accès facile en terme de disponibilité et de réalisation, un meilleur rapport coût/efficacité que les autres techniques avec une sensibilité proche de 82% et une spécificité de 85%, en moyenne (116-119). Leur rentabilité diagnostique (combinaison sensibilité-spécificité de l'ordre de 82%) est proche de celle de la scintigraphie et meilleure que l'électrocardiogramme d'effort. Plus récemment, l'IRM sous dobutamine (120) s'est positionnée avec une meilleure résolution spatiale que l'échographie et surtout que la scintigraphie mais son utilisation reste limitée en raison de sa moins grande disponibilité et de son coût important. Sa résolution temporelle est moins bonne en comparaison à l'échocardiographie stress.

La performance diagnostique de l'échocardiographie de stress relève actuellement d'une approche semi-quantitative de la cinétique segmentaire au repos (wall motion score = WMS) et sous stress ; il s'agit d'une analyse visuelle segmentaire du degré d'épaississement pariétal, dont la fiabilité varie avec le niveau d'expertise de l'investigateur (1,2). Il y a donc nécessité d'outils quantitatifs dans ce domaine pour rendre les résultats plus précis, moins dépendant de l'expérience de l'opérateur et pouvoir détecter des anomalies plus précoces en faveur d'une ischémie myocardique (121). Comme le Doppler tissulaire (107,122), le STE apparaît aujourd'hui porteur d'espoir dans ce challenge.

Dans la physiopathologie de l'ischémie, un certain nombre de travaux plaident pour la « théorie de la cascade ischémique » (49); ainsi, suite à une réduction du débit coronaire d'aval, apparaissent tout d'abord des anomalies de la perfusion myocardique puis des anomalies métaboliques au niveau des myocytes précédant une altération de la fonction VG diastolique et systolique puis des anomalies à l'électrocardiogramme et enfin la douleur thoracique. Contrairement à la scintigraphie ou à l'IRM, l'échocardiographie de stress n'est basée, à ce jour, que sur une analyse de la contraction et ne permet pas de quantifier la perfusion. La technique d'échographie de contraste permettant de quantifier précisément la perfusion myocardique, en rehaussant du signal sanguin à l'aide de microbulles (ex : Sonovue®, Bracco) injectées par voie intraveineuse, a pourtant été validée expérimentalement (69-71,123) et cliniquement (124) mais n'a pas l'autorisation d'utilisation dans cette application actuellement chez l'homme. On ne peut pas, à ce jour, évaluer la perfusion myocardique chez l'homme avec les protocoles permettant une quantification optimale (technique du « flash-refilling»). L'échocardiographie de stress gagnerait cependant en performance diagnostique avec cette analyse (125,126).

Après avoir validé expérimentalement l'utilisation de l'analyse des déformations myocardiques en STE dans différentes conditions (au repos, sous dobutamine, hypocontractilité), nous avons voulu, par ce travail expérimental, tester la capacité de l'analyse des différentes composantes de déformation myocardique à détecter l'ischémie en comparaison à l'analyse conventionnelle visuelle de l'épaississement et à l'analyse de la perfusion en échographie de contraste.

2) Détection de l'ischémie myocardique par l'analyse des déformations et comparaison à l'analyse de la perfusion en échographie de contraste

(JASE 2009 in press)

Matériel et Méthode

Modèle porcin d'ischémie myocardique aigue: Nous avons utilisé le même modèle porcin d'ischémie myocardique progressive précédemment décrit (Partie 1-2). Le protocole expérimental a été mené en accord avec les bonnes pratiques de l'expérimentation animale (National Institutes of Health, No.85-23, Revised 1996). Onze cochons mâles (40.0 ± 3.0 kg) ont été anesthésiés par kétamine hydrochloride (20mg/kg) + acépromazine (1ml) puis sodium pentobarbital (10mg/kg) + kétamine (500mg/h) durant la chirurgie et l'expérimentation. Les animaux étaient intubés par voie oro-trachéale et ventilés à l'aide d'un respirateur (Siemens Servo B, Erlangen, Germany ; air supplémenté en oxygène). La température rectale était monitorée et maintenue constante entre 37.5°C et 38.6°C à l'aide d'une couverture chauffante. L'artère carotide gauche était cathétérisée (12F) pour le positionnement intra-aortique d'une sonde héparinisée en vue de l'enregistrement des pressions aortiques. La veine jugulaire gauche était également cathétérisée (10F) afin d'infuser les traitements et les fluides. Six grammes de sulfate de magnésium étaient administrés par voie veineuse de manière systématique afin de prévenir la survenue d'arythmies ventriculaires durant les expérimentations. Un cathéter (6F) était mis en place au niveau de l'auricule gauche pour l'injection des microsphères fluorescentes et des microbulles de Sonovue (Bracco® Mano, Switzerland). Un second cathéter (10F) était introduit au niveau de l'artère fémorale gauche pour le prélèvement des échantillons pour l'analyse de la perfusion par les microsphères (technique de référence pour valider notre analyse de perfusion en échographie de contraste). Après sternotomie médiane et ouverture du péricarde, le cœur était suspendu dans son cadre péricardique et l'artère coronaire inter-ventriculaire antérieure était isolée de manière proximale par rapport à la première branche diagonale. Un capteur de flux ultrasonore (Transonic Systems Inc., USA) était

positionné autour de la coronaire pour les mesures de flux coronaire moyen ainsi qu'un système permettant des constrictions de sévérité progressive. De l'héparine (100 UI/kg) était alors injectée par voie intraveineuse afin d'éviter la coagulation localement. Un suppositoire d'indométacine (50mg) était administré 30 minutes avant l'injection des microbulles ainsi que 250mg d'aspirine par voie intraveineuse afin d'éviter une réaction anaphylactoïde pulmonaire décrite avec le Sonovue chez le cochon. Les animaux étaient laissés pour stabilisation pendant 20 minutes à la fin de la préparation chirurgicale et avant de débiter l'expérimentation.

Echocardiographie et analyse des déformations en STE : L'examen échocardiographique pour l'analyse de la fonction systolique myocardique était réalisé au moyen d'un appareil de type Vivid 7 (General Electric Medical System, Horten, Norway) avec une sonde générant une fréquence de 4-MHz positionnée sur l'épicarde du VG et fixée dans un ballon d'eau salée. Le capteur était positionné sur le cœur pour l'obtention de boucles bidimensionnelles noir et blanc (à une cadence image entre 70 et 90 Hz) d'une incidence parasternale petit-axe et d'une incidence apicale 2-cavités. Les réglages de l'appareil étaient ajustés, optimisés pour chaque animal et gardés constants durant toute l'expérimentation. Les enregistrements échocardiographiques étaient stockés sur le disque dur de l'appareil puis transférés à un ordinateur pour l'analyse off-line avec le logiciel Echopac (General Electric Medical System, Horten, Norway) comme décrit précédemment (cf chapitre Généralités). L'incidence parasternale petit-axe passant en aval de l'occluser coronaire permettait d'obtenir les pics télésystoliques de déformation circonférentielle et de déformation radiale ainsi que le pourcentage d'épaississement myocardique. A partir de l'incidence apicale, on obtenait le pourcentage de déformation longitudinale. Les segments de parois investigués dans ces deux incidences étaient les segments médio-ventriculaires de la paroi antérieure (zone à risque) et de la paroi inférieure (zone contrôle, vascularisée par l'artère coronaire droite ou circonflexe).

Analyse de la perfusion myocardique en échographie de contraste : Pour l'analyse de perfusion myocardique régionale, l'examen échocardiographique était réalisé au

moyen d'un appareil de type Sonos 5500 (Philips system, DA Best, The Netherlands), avec une sonde générant une fréquence de 4-MHz positionnée sur l'épicaire du VG et fixée dans un ballon d'eau salée. Le capteur était positionné sur le cœur pour l'obtention de boucles en coupe parasternale petit-axe. Les réglages de l'appareil étaient ajustés, optimisés pour chaque animal et maintenus constants durant toute l'expérimentation. L'appareil était réglé de manière à détruire par un index mécanique élevé (1.7) constitué de 10 impulsions consécutives toutes les microbulles présentes dans le faisceau ultrasonore et localisées dans les capillaires de la paroi myocardique. L'enregistrement était lancé simultanément, respirateur arrêté, sur une vingtaine de cycles cardiaques consécutifs en sélectionnant uniquement les images télésystoliques sous un index mécanique faible (de 0.1) pour observer la réapparition de l'intensité du signal des microbulles au niveau des capillaires de la paroi myocardique après le flash de destruction (technique du Flash-refilling) (69-71). Les enregistrements échographiques étaient stockés sur un disque magnéto-optique et transféré à une station informatique pour l'analyse de post-traitement d'image sur le logiciel Qlab (Philips, Bothell, WA, USA). A partir des enregistrements effectués, une région d'intérêt de surface $>1\text{cm}^2$ et de forme incurvée était positionnée au niveau de la zone à risque et au niveau de la zone contrôle. La position des régions d'intérêt était ajustée sur chaque image successive suivant le flash de destruction des microbulles, de manière à ce qu'elle reste bien centrée à l'intérieur du myocarde. Le logiciel permettait la quantification du niveau d'intensité de chaque région d'intérêt pour chaque image prise en télésystole. Cela permettait l'obtention de courbes de remplissage capillaire myocardique régional avec le paramètre A correspondant au plateau du pic de vidéointensité (en dB), le paramètre b (en s^{-1}) correspondant à la pente de la courbe de remplissage. Le produit $A \times b$ (A.b) était calculé au niveau de la zone à risque et de la zone contrôle, comme précédemment décrit (114,117). Il représente le débit de perfusion myocardique régional (exprimé en dB/s). La **Figure 1** montre un exemple de courbe de remplissage en zone à risque et en zone contrôle au cours de l'ischémie.

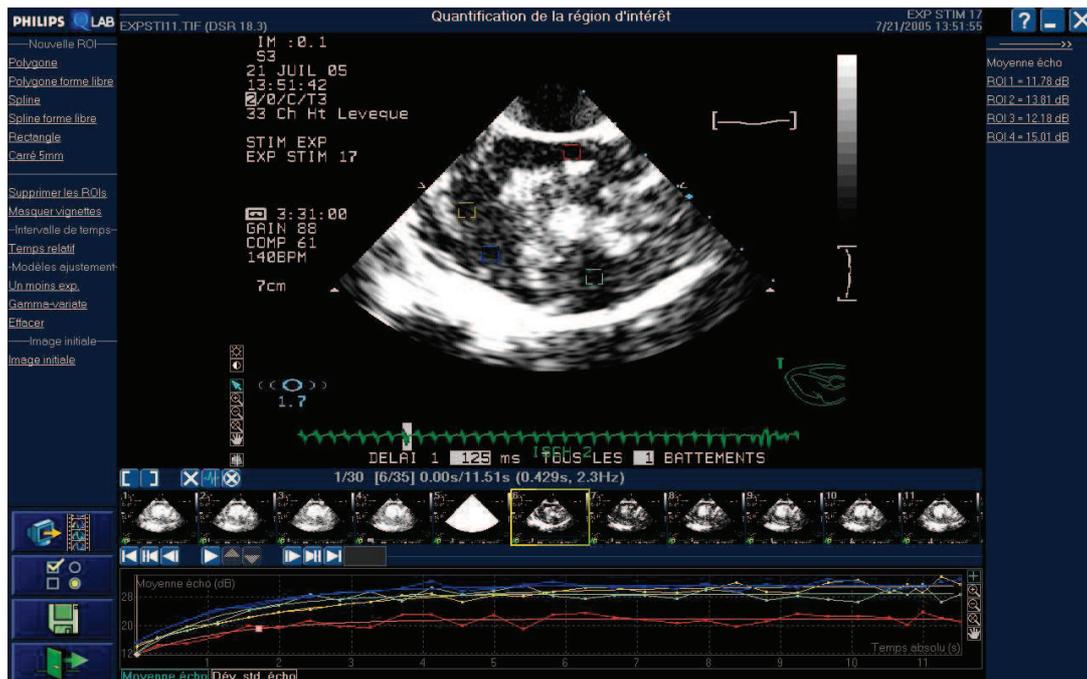


Figure 1 : Exemple de courbe de remplissage en zone à risque (en rouge) et en zone contrôle (en vert) au cours de l'ischémie.

Analyse de perfusion par microsphères fluorescentes : Le débit sanguin myocardique régional de référence était quantifié, à différentes étapes de l'expérimentation, en injectant dans l'auricule gauche approximativement 5×10^6 microsphères fluorescentes de $15 \mu\text{m}$ (Molecular Probes, OR, USA) sous forme de bolus suivi d'un rinçage par 3 ml de sérum physiologique. Simultanément, un échantillon sanguin était prélevé par voie artérielle fémorale au moyen d'une pompe de type 'Harvard syringue pump' à une vitesse de 15 ml/min sur 1 min. Après sacrifice de l'animal, le cœur était extrait et la coupe correspondant à la coupe échocardiographique était découpée et un échantillon prélevé au niveau médio-pariétal en zone antérieure (zone à risque) et au niveau de la paroi inférieure (zone contrôle). Le comptage des microsphères au sein des prélèvements sanguins et tissulaires était alors effectué à l'aide d'un fluorimètre (Xenius, Safas, Monaco) selon le protocole précédemment décrit par Glenny (127). Les résultats étaient rapportés à celui du prélèvement sanguin et au poids de l'échantillon de myocarde analysé. Après une première étape de digestion destinée à extraire les microsphères des tissus et du sang, une succession de centrifugations, de rinçages et de filtrages étaient effectués pour récupérer la fluorescence de chaque échantillon et la quantifier avec le fluorimètre (123,127). Le débit sanguin myocardique

de référence était exprimé à chaque étape (autant de couleurs de microsphères différentes que d'étapes différentes) en ml/min/g de tissu.

Protocole expérimental : Après réalisation de l'enregistrement des paramètres hémodynamiques et des boucles échographiques au repos, 4 niveaux de constriction coronaire de sévérité croissante étaient appliqués: 2 niveaux de constriction coronaire ne limitant pas le flux de repos (non flow limiting stenosis = NFLS) et 2 niveaux limitant le flux coronaire de repos (flow limiting stenosis = FLS). Les NFLS étaient appliquées pour obtenir une réduction du flux coronaire de l'ordre de 40% et 70% durant l'hyperhémie provoquée sous adénosine (infusion de 140 μ g/kg/min). Les FLS étaient calibrées pour induire une réduction de flux coronaire de repos de l'ordre de 25% et 50%. Le flux coronaire moyen était quantifié au repos, au cours de l'hyperhémie induite par l'adénosine et durant l'infusion de dobutamine au pousse-seringue électrique à un débit de 30 μ g/kg/min. La pression aortique et les enregistrements pour quantification de la perfusion et des déformations myocardiques régionales étaient obtenus en l'absence de constriction et pour chacun des 4 niveaux de constriction coronaire, au repos et après 15 min d'infusion de dobutamine intraveineuse. La dobutamine était ensuite interrompue durant 30 minutes pour permettre la récupération de l'état de repos. L'aire de perfusion de l'artère inter-ventriculaire antérieure était déterminée en incidence parasternale petit-axe du VG comme l'aire non opacifiée après infusion de contraste et occlusion coronaire complète. Elle correspondait aux territoires antérieur et antéro-septal. En fin d'expérimentation, les animaux étaient sacrifiés au cours d'une anesthésie profonde.

Statistiques : Toutes les données étaient exprimées sous formes de moyennes et d'écart-types. L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel StatEl (ad Science, Paris, France). Les mesures hémodynamiques et échocardiographiques (paramètres de fonction et de perfusion) étaient comparées au repos et sous dobutamine aux différentes étapes du protocole, par un test *t* de Student pairé et par un test de Mann et Whitney quand cela était nécessaire. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée significative. Des courbes ROC étaient ensuite construites pour chaque paramètre de contraction

myocardique et pour le produit A.b pour l'analyse de la perfusion, en considérant que l'état de base (sans constriction coronaire) au repos et sous infusion de dobutamine représentait l'absence de maladie ou d'anomalie en rapport avec une éventuelle ischémie. Tous les autres niveaux étaient considérés comme théoriquement anormaux, que ce soit au repos ou sous dobutamine. A partir de ces courbes ROC au repos et sous dobutamine étaient extraites les meilleures combinaisons de sensibilité et de spécificité de chaque paramètre échographique en rapport avec une valeur cut-off optimale de détection de la présence de constriction coronaire. Nous avons également testé les combinaisons en binôme des paramètres apparaissant comme les plus robustes.

Résultats

Tolérance du modèle porcin à l'ischémie : Deux animaux ayant présenté un épisode de fibrillation ventriculaire rapidement fatal lors de la mise en place de la constriction coronaire ou sous dobutamine, ont été exclus. Neuf animaux ont eu le protocole d'investigation complet en échocardiographie.

Paramètres hémodynamiques : La pression aortique systolique et diastolique ainsi que la fréquence cardiaque étaient enregistrées durant chaque expérimentation. Aucune différence significative n'était observée concernant ces paramètres au cours des différentes étapes d'ischémie myocardique au repos (**Tableau 1**). L'infusion de dobutamine entraînait une augmentation significative de la fréquence cardiaque (+29%, $p < 0.01$) et cet effet était observé à chaque niveau de constriction coronaire.

Corrélation de l'analyse de la perfusion en échocardiographie de contraste à celle obtenue avec les microsphères: Le flux myocardique sanguin régional était représenté par le produit A.b (dB/s) en échocardiographie de contraste myocardique à l'aide des microbulles de Sonovue. Trois animaux ont eu l'évaluation comparative de la perfusion myocardique au niveau de la zone à risque antérieure et en zone contrôle inférieure avec les microsphères fluorescentes à 6 étapes du protocole (car 6 couleurs de microsphères fluorescentes utilisables afin d'éviter les chevauchements de spectre de fluorescence).

Ces 6 étapes étaient: l'état de base (avant constriction coronaire) au repos et en hyperhémie, en NFLS40% et NFLS70% en hyperémie, en FLS 25% et FLS50% au repos. La **Figure 1** montre la bonne corrélation entre le produit A.b en échographie de contraste et le débit de perfusion régional/gramme de tissu par les microsphères.

	Baseline	NFLS40%	NFLS70%	FLS25%	FLS50%
Heart Rate, bpm					
<i>Rest</i>	117±9	116±14	114±18	115±18	111±17
<i>Dobutamine</i>	150±9††	153±9††	146±14††	144±12††	148±7††
Systolic Blood Pressure, mmHg					
<i>Rest</i>	116±26	111±31	119±35	120±40	125±31
<i>Dobutamine</i>	138±41	128±35	140±59	143±68	143±35
Diastolic Blood Pressure, mmHg					
<i>Rest</i>	80±40	78±46	82±41	78±41	82±40
<i>Dobutamine</i>	85±49	76±47	86±46	84±43	90±36
Mean Coronary Flow, mL					
<i>Rest</i>	24.6±6.8	25.1±6.9	24.3±5.5	18.2±5.7*	12.2±5.4**
<i>Adenosine hyperemia</i>	65.2±21††	44.7±15.7†*	38.6±11.2†**	26.5±5**	15.5±6.5**

Tableau 1 : Paramètres hémodynamiques.

* p <0.05 vs Baseline; ** p <0.01 vs Baseline, † p <0.05 vs Rest, †† p <0.01 vs Rest

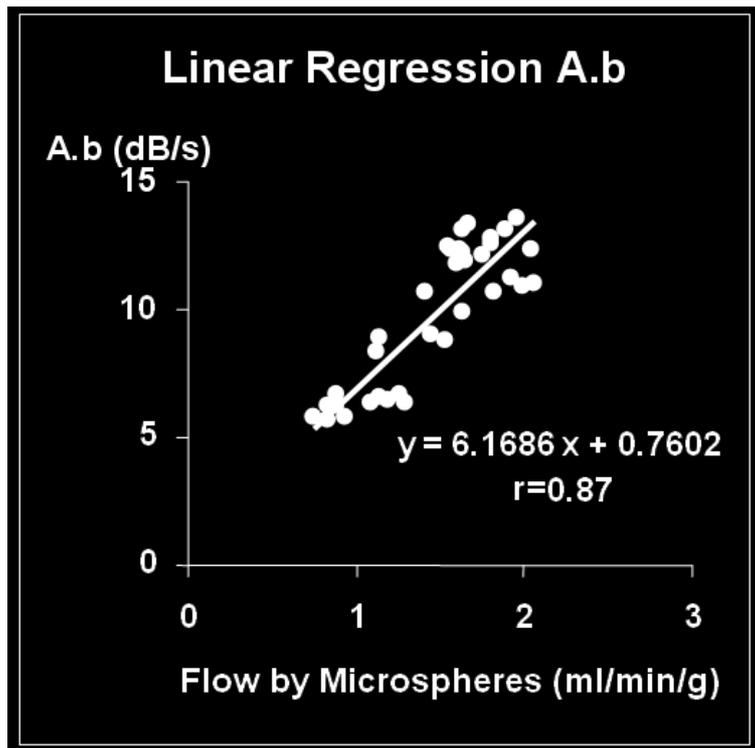


Figure 1 : Corrélation entre le produit A.b (en dB/s) en échographie de contraste et le débit de perfusion régional/gramme de tissu (ml/min/g) quantifié par la technique des microsphères fluorescentes.

a. Analyse quantitative de l'effet des constrictions coronaires progressives sur les déformations au repos

La **Figure 2** représente les mesures de déformation en STE et d'épaississement myocardique en zone à risque et en zone contrôle, au repos et pendant l'infusion de dobutamine, en absence (base) et en présence de constrictions coronaires.

Au repos, la NFLS40% et la NFLS70% n'engendraient pas de modification significative des différents paramètres de fonction. La FLS25% entraînait une réduction significative du strain longitudinal (LS) et du strain circonférentiel (CS) en zone à risque en comparaison à la zone contrôle (-26% et -30%, respectivement, $p < 0.05$), alors que l'épaississement myocardique (wall thickening = WT) et le strain radial (RS) n'étaient significativement réduits qu'en présence du degré de constriction coronaire le plus sévère (FLS50%). La **Figure 3A** illustre les variations des paramètres A.b, LS, CS

et RS, en zone à risque, observées au repos pour chaque niveau de constriction coronaire en comparaison à l'absence de constriction coronaire.

b. Analyse quantitative de l'effet de la dobutamine sur les déformations à l'état de base et en présence des constrictions coronaires progressives

En comparaison avec les valeurs observées au repos en l'absence de sténose coronaire (état de base), l'infusion de dobutamine augmentait en moyenne les valeurs de CS de 16%, le LS de 11%, le RS de 35% et le WT de 40%.

Les effets de la constriction coronaire sur les paramètres de déformation étaient plus prononcés au cours du stress pharmacologique induit par l'infusion de dobutamine qu'au stade de repos et survenaient pour des niveaux de sténose coronaire plus faibles. Une réduction significative du LS et du CS était observée en NFLS70% (-12% et -14%, respectivement, $p < 0.05$), alors qu'une diminution significative des valeurs absolues de RS et de WT n'apparaissaient pas avant que le stade de FLS50% ne soit mis en place ($p < 0.05$)(**Figure 2**). La **Figure 3B** représente les pourcentages de variation de A.b, LS, CS et RS en zone à risque au cours de l'infusion de dobutamine pour chaque niveau de constriction coronaire en comparaison avec l'état de base (sans constriction coronaire).

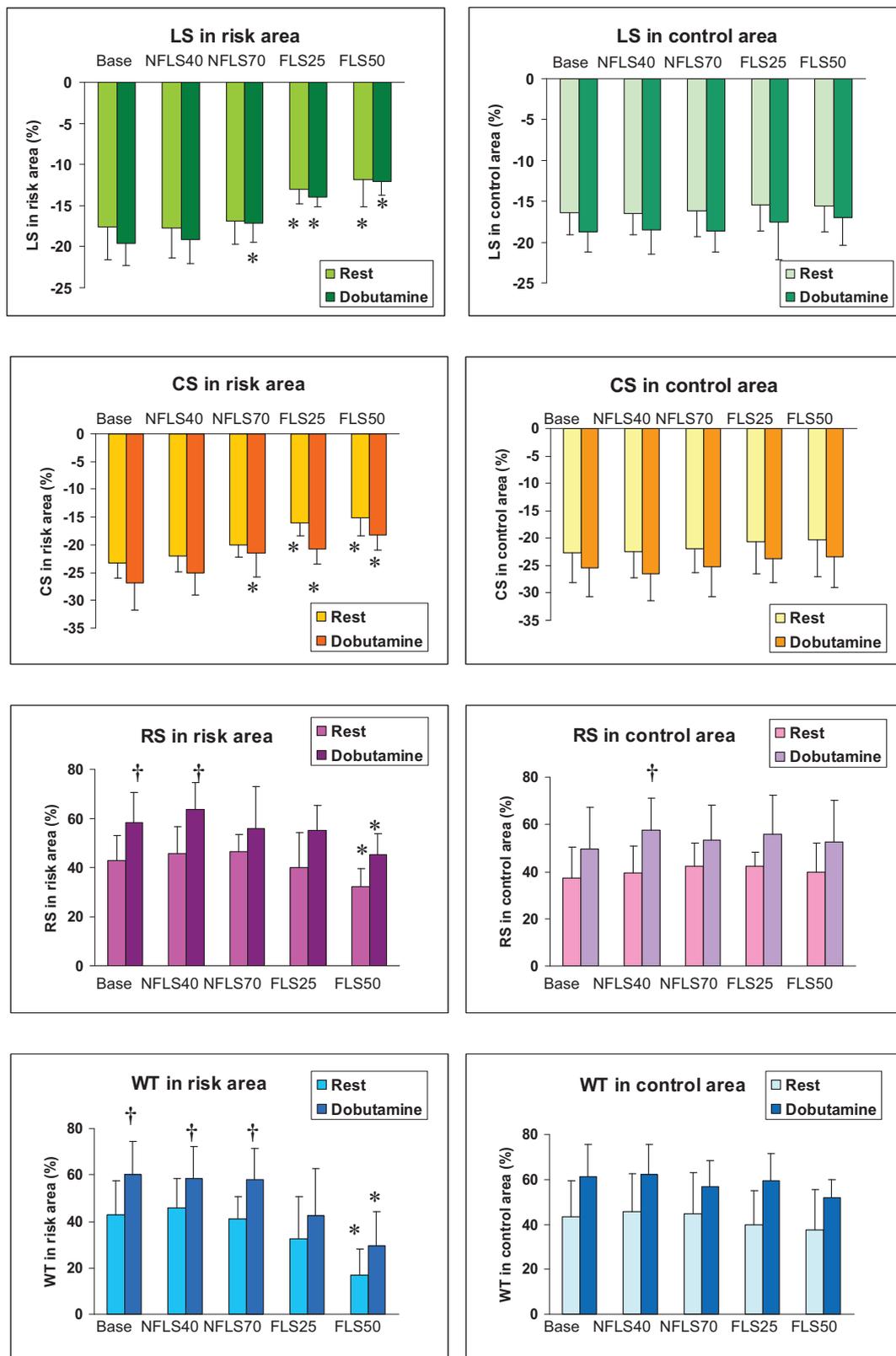
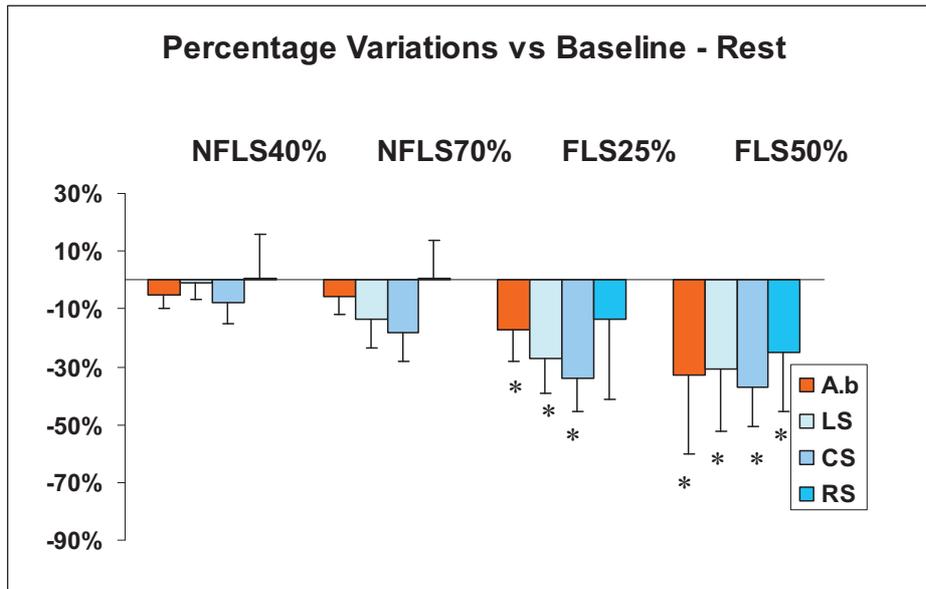
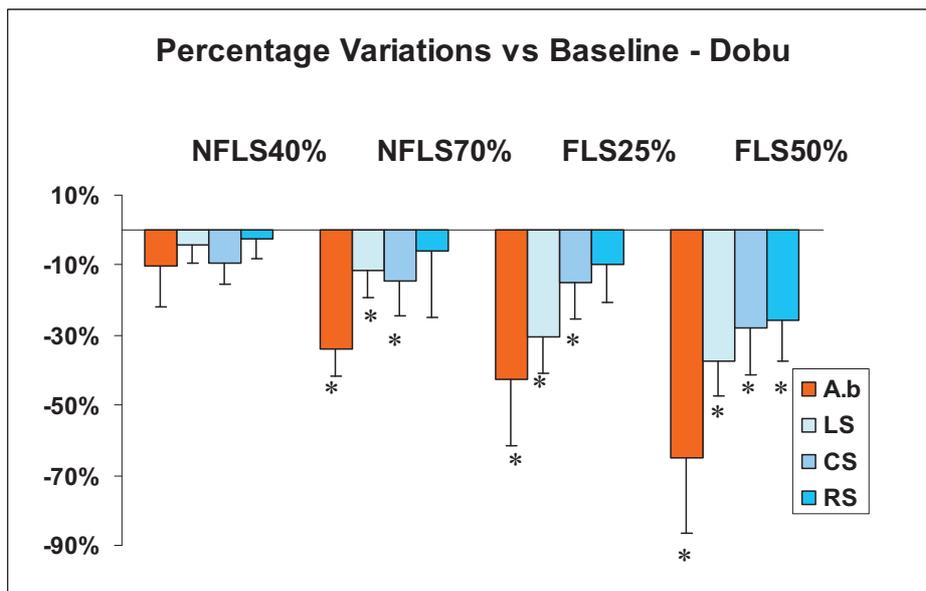


Figure 2 : Paramètres échocardiographiques de fonction myocardique au repos et sous stress à la dobutamine, en zone à risque et en zone contrôle.

* p < 0.05 vs absence de constriction coronaire (base), † p < 0.05 vs rest



A

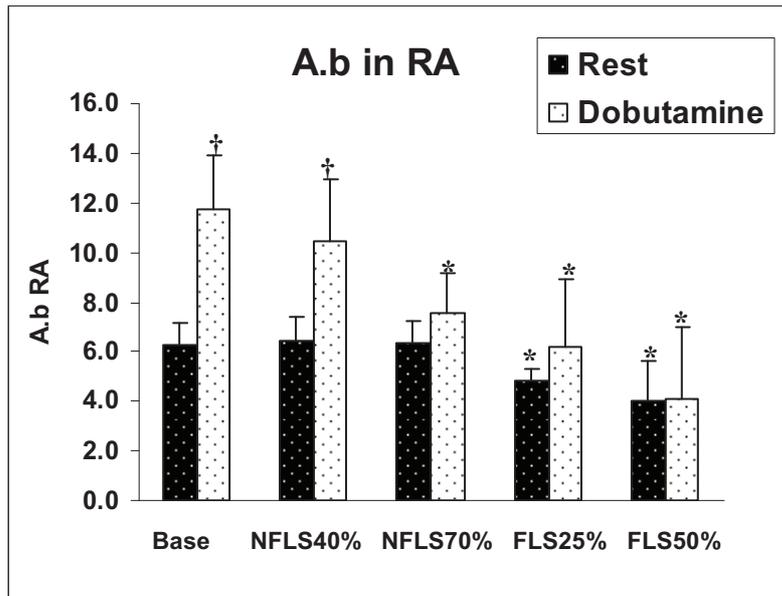


B

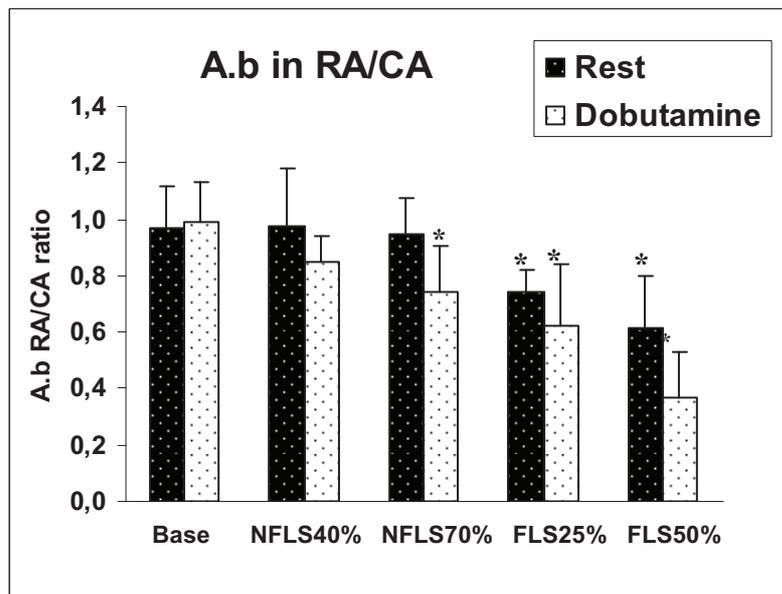
Figure 3: Pourcentages de variation du paramètre A.b et des déformations en présence de constrictions coronaires en comparaison à l'absence de constriction, au repos (A) et sous infusion de dobutamine (B).

c. Analyse quantitative de l'effet de la dobutamine sur la perfusion myocardique à l'état de base et en présence des constrictions coronaires progressives

La **Figure 4A** résume les mesures des produits A.b en zone à risque, au repos et durant l'infusion de dobutamine, en absence et en présence de constrictions coronaires. Au repos, en zone à risque, la valeur de A.b était de 6.3 ± 0.9 et augmentait à 11.7 ± 2.2 durant l'infusion de dobutamine (+86%, $p < 0.01$). La FLS25% réduisait significativement A.b en comparaison à l'état de base (sans constriction coronaire), (4.8 ± 0.5 vs 6.3 ± 2.7 , $p < 0.05$). Durant l'infusion de dobutamine, la NFLS70% réduisait significativement A.b de 11.7 ± 2.2 à 7.5 ± 1.6 ($p < 0.01$). La **Figure 3** montre le pourcentage de variation du produit A.b induit par chaque niveau de constriction coronaire en comparaison à l'état de base, au repos (A) et sous dobutamine (B). Les effets des constrictions coronaires sur les paramètres individuels de perfusion étaient plus prononcés durant l'infusion de dobutamine qu'au repos et survenaient pour un niveau de constriction moins sévère. La **Figure 4B** représente le ratio de A.b en zone à risque/zone contrôle au repos et sous dobutamine. Au repos, A.b commençait à diminuer en présence d'une FLS25% alors que sous dobutamine, une NFLS70% était suffisante pour induire une réduction significative de ce ratio (-25% en comparaison avec l'état de base, $p < 0.05$).



A



B

Figure 4 : Perfusion myocardique au repos et sous dobutamine en l'absence et en présence de constrictions coronaires progressives.

d. Comparaison de l'analyse de déformation et de l'analyse de perfusion en échographie de contraste myocardique dans la détection des sténoses coronaires

Le **Tableau 2** donne les aires sous la courbe des ROC permettant la détermination du meilleur cut-off en terme de sensibilité et spécificité de chaque paramètre dans la détection des constrictions coronaires, au repos et sous échographie de stress par dobutamine.

Au repos, les valeurs des aires sous les courbes ROC pour A.b, LS, CS, RS, et WT étaient 0.66, 0.66, 0.76, 0.53 et 0.55, respectivement (**Tableau 2, Figure 5A**). L'aire sous la courbe du RS était significativement plus faible que celle du CS ($p < 0.05$). La valeur cut-off optimale était de 5.7 pour A.b, -13.5% pour le LS, -22% pour le CS, 43% pour le RS, et 47% pour le WT. A partir de ces valeurs cut-off, la sensibilité était meilleure pour le CS (77%) que pour les autres paramètres. La spécificité était meilleure pour le LS (89%) que pour A.b (75%), CS (71%) ou les paramètres radiaux. La performance diagnostique était de 69% pour A.b, 67% pour le LS et 74% pour le CS. Les combinaisons de CS+A.b et de CS+LS permettaient d'obtenir les meilleurs taux de sensibilité (88% et 85%, respectivement), et de performance diagnostique (83% et 80%, respectivement) (**Tableau 3**).

Sous dobutamine, les meilleures aires sous les courbes ROC étaient celles de A.b, du CS et du LS (0.83, 0.79 et 0.77, respectivement) (**Tableau 2, Figure 5B**). L'aire sous la courbe du RS était significativement inférieure à celles du LS, du CS et de A.b ($p < 0.05$). Les valeurs cut-off optimales étaient de 9.2 pour A.b, -16.5% pour le LS, -25.5% pour le CS, 64% pour le RS, et 60% pour le WT. La sensibilité était meilleure pour le CS (93%) et A.b (77%) alors que la spécificité était meilleure pour le LS (89%). Les performances diagnostiques étaient de 77% pour A.b, 73% pour le LS et 74% pour le CS. Les combinaisons de CS+A.b, LS+A.b et CS+LS atteignaient des sensibilités de 96%, 85% et 93%, et des performances diagnostiques de 84%, 83% et 84%, respectivement.

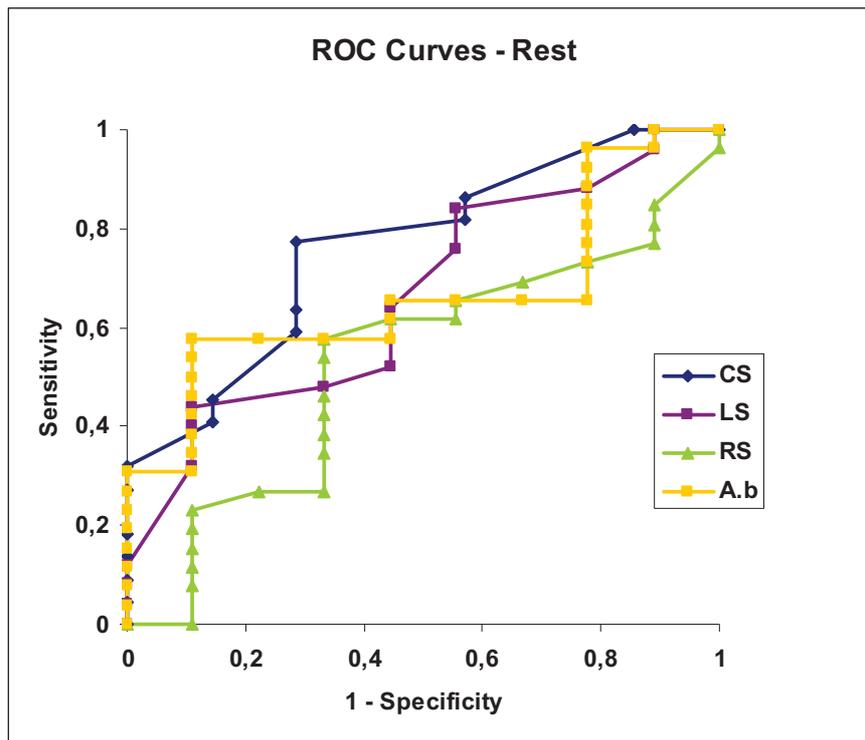
Parameters	CS	CS	LS	LS	RS	RS	WT	WT	A.b	A.b
	Rest	Dobu	Rest	Dobu	Rest	Dobu	Rest	Dobu	Rest	Dobu
AUC	0.76	0.79	0.66	0.77	0.53	0.56	0.55	0.62	0.66	0.83
Cut-off value	-22%	-25.5%	-13.5%	-16.5%	43%	64%	47%	60%	5.7	9.2
Sensitivity	77%	93%	44%	58%	58%	74%	66%	64%	58%	77%
Specificity	71%	55%	89%	89%	67%	44%	55%	75%	75%	78%
Accuracy	74%	74%	67%	73%	62%	59%	64%	69%	69%	77%

Tableau 2 : Aire sous la courbe (AUC) ROC, valeur cut-off, sensibilité, spécificité et performance diagnostique des différents paramètres.

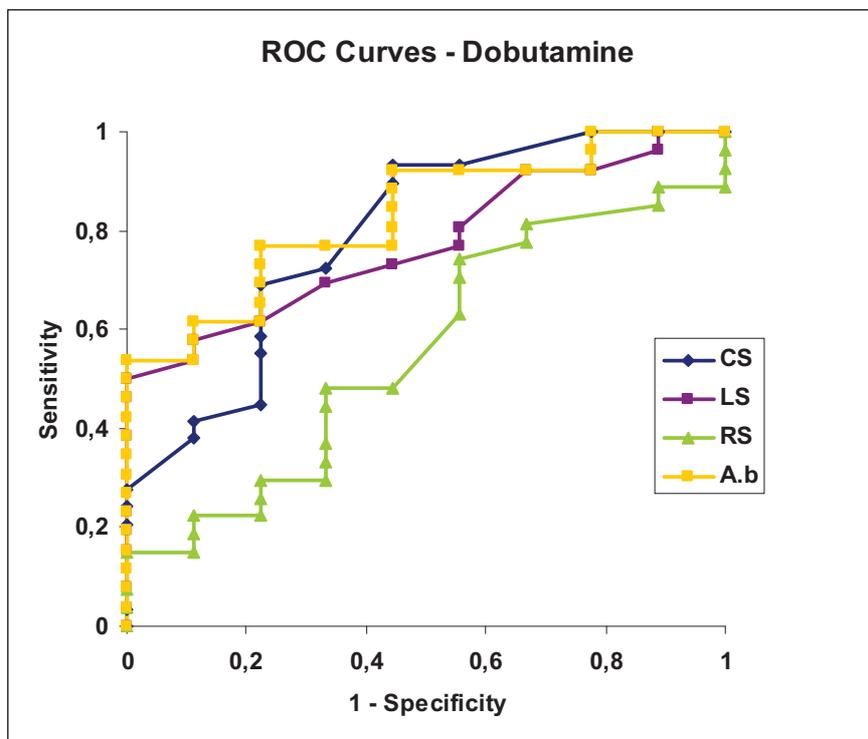
CS = strain circonférentiel, LS = strain longitudinal, RS = strain radial, WT = wall thickening

Parameters	CS+A.b	CS+A.b	LS+A.b	LS+A.b	CS+LS	CS+LS
	Rest	Dobu	Rest	Dobu	Rest	Dobu
Sensitivity	88%	96%	65%	85%	85%	93%
Specificity	66%	44%	66%	78%	66%	55%
Accuracy	83%	84%	66%	83%	80%	84%

Tableau 3 : Sensibilité, spécificité et performance diagnostique des paramètres combinés.



A



B

Figure 5: Courbes ROC au repos et sous dobutamine.

Discussion

L'objectif de ce travail était de comparer l'analyse quantitative de la fonction myocardique en STE à l'analyse de la perfusion myocardique en échographie de contraste dans la détection des sténoses coronaires.

Au repos, les anomalies de contraction identifiées par le strain longitudinal (LS) et le strain circonférentiel (CS) ainsi que par l'analyse de perfusion (A.b) survenaient pour un degré de constriction coronaire plus faible que les anomalies radiales (RS et WT). Sous dobutamine, les anomalies de perfusion et de contraction (LS et CS) étaient observées en présence d'une NFLS70%. L'analyse de déformation en STE comme l'analyse de perfusion permettaient d'obtenir une performance diagnostique similaire sous stress à la dobutamine, excepté le RS. Les combinaisons de CS+A.b, de LS+A.b et de CS+LS permettaient une amélioration des sensibilités et des performances diagnostiques à détecter les sténoses coronaires au cours du stress.

Amélioration de l'étude de la fonction myocardique par l'analyse des déformations : Notre travail montre que l'analyse des déformations myocardiques en STE est susceptible d'améliorer la quantification de la fonction myocardique et le dépistage des sténoses coronaires au repos et sous dobutamine. Voigt et al. (122) avaient également montré que l'analyse des déformations longitudinales à l'aide du Doppler tissulaire pouvait permettre d'apporter une valeur objective et d'améliorer la détection de l'ischémie inductible par le stress sous dobutamine. Nous n'avons cependant pas individualisé le pic télésystolique et le pic maximal de déformation.

Nous avons constaté que les anomalies du LS et du CS précèdent les anomalies de déformation radiale en présence d'une constriction coronaire et cela confirme les démonstrations de Streeter (4), de Jones (23) et de Greenbaum (6). Comme les couches sous-endocardiques sont plus sensibles à l'ischémie myocardique aussi la déformation longitudinale et la déformation circonférentielle sont réduites plus précocement que la fonction radiale qui est d'abord préservée.

Un travail récent de Chan et al confirme l'utilité d'évaluer l'hétérogénéité de la déformation myocardique dans la détection de l'ischémie sous-endocardique et transmurale (128).

Effet de la dobutamine sur les déformations myocardiques : De précédentes études ont observées des résultats comparables aux nôtres en terme d'effet de la dobutamine sur les déformations : le strain radial était augmenté de l'ordre de +24% à +50% (97,129,130) alors que le strain longitudinal n'était augmenté que de +15% (122). L'infusion de dobutamine génère une élévation de la postcharge VG qui induit une réponse différente sur les fonctions longitudinales et radiales (111); la fonction longitudinale semble être plus sensible à l'élévation de postcharge, ce qui pourrait expliquer une augmentation relativement moins importante du LS sous dobutamine.

Fonction et perfusion myocardique : D'après la théorie de la cascade ischémique, les anomalies de perfusion devraient être détectées pour des degrés de sténose coronaire plus faibles que les anomalies de fonction (49,131). Des travaux expérimentaux ont déjà comparé l'analyse quantitative de la perfusion myocardique en échographie de contraste et le degré d'épaississement radial en mode TM. Elles ont confirmé la supériorité de l'analyse de la perfusion sur celle de la fonction au repos et sous dobutamine afin de détecter les sténoses coronaires (126). On pouvait penser que l'analyse de déformation quantitative par des techniques plus sophistiquées que l'analyse visuelle de l'épaississement radial permette en effet d'améliorer la détection des sténoses coronaires.

Au repos, l'évaluation de la fonction par le CS permet d'obtenir la meilleure courbe ROC suivie de celle de A.b et du LS, alors que le RS et le WT sont moins performants. Toutefois, sous dobutamine, la meilleure aire sous la courbe était celle de A.b et du LS suivie de celle du CS. Le RS et le WT étaient, de nouveau, moins performants. A la vue de ces résultats, l'analyse des fonctions longitudinale et circonférentielle peut permettre d'apporter des capacités diagnostiques similaires à l'analyse de la perfusion et améliorer l'analyse actuelle pratiquée cliniquement, basée principalement sur la fonction radiale. Nous avons observé également que l'analyse de la déformation longitudinale ou circonférentielle combinée à l'analyse de la perfusion permet d'obtenir les meilleures performances diagnostiques.

Marwick et al, dans des travaux cliniques utilisant la scintigraphie myocardique et l'écho de stress sous dobutamine, ont montré que la combinaison de l'analyse de la

fonction par le « wall motion score » (WMS) visuel et de la perfusion en échographie de contraste permet d'obtenir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité (132). Shimoni et al ont montré que la combinaison de l'échographie de contraste myocardique et de l'évaluation du WMS à l'effort était bien corrélée à la scintigraphie myocardique et permettait également d'obtenir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité avec une meilleure performance diagnostique (133). Korosoglou et al ont montré que l'évaluation de la perfusion myocardique en écho de contraste apporte une valeur ajoutée à l'analyse du wall motion au cours de l'écho de stress en augmentant la sensibilité et la performance diagnostique à 85% et 85% contre 75% et 81% pour le wall motion seul (134).

Limitations de l'étude : L'induction aiguë d'une constriction coronaire n'est pas représentative de la progression chronique de la maladie coronaire chez l'homme où un processus adaptatif tel que le développement d'une collatéralité, a le temps de se mettre en place. Il y a également des changements induits sur la mécanique régionale et globale après ouverture du péricarde. Les valeurs numériques et le profil de variations doivent être différents entre les modèles expérimentaux à thorax fermé et chez l'homme. Les techniques de déformation en STE ont été développées pour l'utilisation clinique et adaptées pour certaines acquisitions spécifiques comme les vues apicales qui sont plus difficile à obtenir sur un modèle animal à thorax ouvert. Le débit d'infusion de dobutamine utilisé dans cette étude ($30\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n'est pas la dose maximale utilisée chez l'homme en pratique courante ($40\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Ce protocole a été établi pour générer une augmentation de rythme cardiaque compatible avec une analyse en STE. Par conséquent, l'augmentation en fréquence cardiaque \times pression artérielle systolique n'a pas été maximale. Cela peut expliquer pourquoi les anomalies de RS et de WT étaient observées uniquement pour le niveau de constriction coronaire plus sévère. Concernant, l'application clinique, des études à large échelle sont nécessaires. Une analyse multicouche de la déformation aurait pu être plus sensible pour détecter l'ischémie sous-endocardique mais la version actuelle d'Echopac ne le permet pas à ce jour. Enfin, une évaluation des déformations diastoliques aurait également été pertinente dans la détection de l'ischémie.

Conclusion : L'évaluation quantitative des déformations myocardiques en STE améliore la capacité à détecter les sténoses coronaires par rapport à l'analyse de l'épaississement pariétal radial, utilisé en pratique courante. La réduction de déformation longitudinale et de la déformation circonférentielle d'une part et la réduction de la perfusion myocardique d'autre part, sont apparues pour le même niveau de sténose coronaire. La combinaison de l'évaluation de la fonction longitudinale et de la fonction circonférentielle à l'analyse de la perfusion permettrait d'accéder à un niveau de performance diagnostique plus élevé pour détecter l'ischémie myocardique que chacune de ces modalités prises individuellement.

Troisième Partie

Applications cliniques de l'analyse bidimensionnelle des déformations myocardiques

1) Introduction

Les travaux expérimentaux de validation et d'application du STE sur modèle animal ont servi de socle pour décliner des applications pratiques dans différentes circonstances cliniques comme la détection d'anomalies de la fonction systolique longitudinale ou circonférentielle comme éléments précurseurs de cardiopathie alors que la fraction d'éjection apparaît normale : c'est le cas de la cardiopathie hypertrophique et de la fibrillation auriculaire paroxystique. Par ailleurs, chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, détecter une viabilité résiduelle possède une importance sur le plan pronostic et pour la prise en charge thérapeutique. Cette troisième et dernière partie sera donc consacrée à ces applications.

2) Application à la myocardiopathie hypertrophique

Introduction

La myocardiopathie hypertrophique (MCH) est une maladie secondaire à une anomalie génétique à transmission autosomique dominante et à pénétrance variable, pouvant concerner différentes séquences de gènes et caractérisée d'un point de vue macroscopique par une hypertrophie de la paroi du VG, le plus souvent asymétrique (touchant le plus souvent le septum inter-ventriculaire). Au niveau microscopique, il existe une désorganisation des myocytes et un certain degré de fibrose. Des anomalies associées touchant la fonction diastolique du ventricule ainsi que des anomalies de l'appareil valvulaire mitral ont été bien décrites. Toutefois, il n'a pas été clairement démontré qu'il puisse exister des anomalies de la fonction systolique du VG, tout au moins aux stades précoces de la maladie puisque la FE est le plus souvent normale dans cette pathologie. Certaines équipes ont déjà mis en évidence des anomalies de la fonction systolique longitudinale à l'aide du DTI (30-32). Le strain obtenu en DTI ou en STE semble plus intéressant que l'analyse des vitesses pour détecter des anomalies précoces de la fonction systolique, comme cela a été démontré dans l'amylose cardiaque qui génère une hypertrophie ventriculaire par dépôt d'une substance amyloïde entre les myocytes (24). Nous avons décidé d'étudier les déformations myocardiques en STE des patients porteurs d'une MCH familiale non obstructive en comparaison à une population de volontaires sains.

Matériel et Méthodes

Population : Quarante cinq volontaires sains et 26 patients porteurs d'une MCH familiale non obstructive ont été inclus dans l'étude. L'existence d'une MCH asymétrique était diagnostiquée, selon les recommandations actuelles en vigueur, sur une épaisseur septale télédiastolique du VG >15 mm et un ratio d'épaisseur pariétale septale/postérieure >1.3 (135). La MCH était symétrique en cas d'épaisseur septale et postérieure >15 mm. Dans les deux groupes de MCH, l'absence de cause pouvant

générer une hypertrophie VG concentrique était requise pour le diagnostic (valvulopathie aortique, pression artérielle périphérique >140/90mmHg, amylose cardiaque ou autre maladie de surcharge). Les patients ayant des anomalies régionales ou globales de la fonction systolique, un pace maker ou une MCH obstructive ont été exclus. Concernant les volontaires sains, ont été exclus les sujets ayant une pathologie cardiaque ou toute autre cause pouvant altérer la déformation myocardique (hypertension artérielle, diabète, médicaments cardio-actifs,..).

Mesures échocardiographiques : L'examen échocardiographique standard était réalisé pour chaque patient à l'aide d'un appareil de type Vivid 7 digital ultrasound system (General Electric Medical Systems, Horten, Norway). Trois cycles cardiaques consécutifs étaient enregistrés pour l'analyse en post-traitement. Les dimensions du VG et de l'OG étaient mesurées selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (20). La masse VG était calculée en utilisant la formule de Devereux et indexée à la surface corporelle et à la taille. La FEVG était mesurée en utilisant la méthode de Simpson. La fonction diastolique était évaluée par analyse du flux de remplissage mitral (61) et du DTI sur la partie latérale de l'anneau mitral (62-64). La présence d'un gradient intra-ventriculaire ou sous-aortique était recherchée. En cas d'insuffisance mitrale, cette dernière était évaluée selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography.

Mesures des déformations myocardiques : Le VG était divisé en 17 segments qui étaient analysés individuellement (19). Le logiciel EchoPac PC était utilisé pour la mesure des pics télésystoliques de déformation régionaux en STE, comme précédemment décrit (cf chapitre Généralités). Les composantes de déformation longitudinale et transverse étaient étudiées en incidences apicales 4-, 2- et 3-cavités. Les composantes circonférentielle et radiale en parasternale petit-axe au niveau médio-ventriculaire. Les déformations transverse et radiale, bien que représentant la même composante radiale, ont été analysées toutes les deux car investiguées dans des incidences différentes. Les moyennes des déformations longitudinale et transverse étaient calculées pour les 17 segments (6 segments basaux, 6 segments médians, 5

segments apicaux) alors que les moyennes circonférentielle et radiale n'étaient effectuées que pour les 6 segments médio-ventriculaires.

La déformation longitudinale en Doppler tissulaire a été évaluée pour 10 patients sur 3 cycles cardiaques consécutifs et a été comparée à l'analyse en STE. Le curseur Doppler était placé au niveau des 7 segments évaluables en incidence apicale 4-cavités et la déformation évaluée sur chacun des 3 cycles cardiaques consécutifs. Nous avons étudié ainsi la variabilité intercycle du strain en DTI et du strain en STE.

Reproductibilité : Les analyses en STE étaient réalisées par un second opérateur ne connaissant pas les résultats du premier observateur pour 10 patients, cela correspondait à 170 segments (longitudinaux et transverse) et 60 segments (circonférentiel et radial). La variabilité intra-observateur était calculée en moyennant la différence entre les 10 mesures réalisées. La variabilité inter-observateur était calculée comme la différence absolue divisée par la moyenne des 2 observations pour chaque mesure.

Analyse statistique: L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel Stat-EL (Ad science, Paris, France). Les mesures étaient exprimées en moyennes \pm dérivation standard. Le test *t* de Student, l'ANOVA et le test de Friedman étaient utilisés pour comparer les patients MCH aux sujets contrôles. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques de la population : Les caractéristiques cliniques et les mesures échocardiographiques principales sont reportées dans le **Tableau 1**. Concernant le groupe avec MCH, 15 (57.7%) patients avaient une forme asymétrique et 11 (42.3%) patients avaient une forme concentrique (symétrique). Tous avaient une FEVG normale ($69.3 \pm 6.4\%$). La masse ventriculaire moyenne était de 237.5 g/m^2 indexée à la surface corporelle ou $100.9 \text{ g/m}^{2.3}$ indexée à la taille. Trois patients avaient une insuffisance mitrale modérée et un patient une insuffisance mitrale sévère.

	Controls (n=45)	HCM (n=26)
Age, yrs	41.6 ± 14.1	47.0 ± 18.1
Gender (M/F)	25/21	18/7
Systolic blood pressure, mmHg	119.7 ± 11.1	121.3 ± 12.2
Diastolic blood pressure, mmHg	78.2 ± 9.7	81.1 ± 9.9
LVEF, %	67.1 ± 7.5	69.3 ± 6.4
LV mass, g	163.9 ± 53.2	425.2 ± 144.2
LV mass (indexed for BSA), g/m²	91.0 ± 22.1	237.5 ± 77.9
LV mass (indexed for height), g/m^{2.3}	38.2 ± 8.4	100.9 ± 35.1
LVEDD, mm	47.0 ± 6.4	45.1 ± 4.9
LVESD, mm	29.7 ± 5.4	26.7 ± 4.0
Septum/posterior wall ratio	1.0 ± 0.1	1.4 ± 0.5
LAD, mm	33.6 ± 3.7	41.3 ± 11.3
LA area, cm²	13.0 ± 2.8	19.9 ± 8.6
Diastolic function		
Normal	78%	58%
Abnormal relaxation	22%	37%
Pseudonormal	0%	2.5%
Restrictive	0%	2.5%

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et échocardiographiques de la population.

BSA= body surface area, HCM = hypertrophic cardiomyopathy, LVEF = left ventricular ejection fraction, LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter, LVESD = left ventricular end-systolic diameter, LAD = left atrial diameter

Analyse des déformations en STE : La faisabilité de l'analyse segmentaire des déformations était de 95% que ce soit chez les patients MCH ou chez les volontaires sains. Le temps moyen par patient pour effectuer l'analyse complète des différentes composantes de déformation était d'en moyenne 10±2min. Les résultats des valeurs moyennes de déformation sont présentés dans le **Tableau 2**. Toutes les composantes de déformation étaient significativement diminuées chez les patients MCH en comparaison avec les sujets contrôles.

Strain	Controls (n=45)	HCM (n=26)	Concentric (n=11)	Asymmetrical (n=15)
Apical				
Longitudinal, %	-20.3 ± 5.6	-15.1 ± 6.2*	-13.9 ± 5.8†	-16.2 ± 6.2
Transverse, %	27.2 ± 14.9	23.3 ± 17.0*	22.4 ± 17.2‡	23.8 ± 16.2
PSSAX				
Circumferential, %	-19.6 ± 5.2	-16.8 ± 7.1*	-18.9 ± 7.2†	-14.5 ± 6.6
Radial	36.8 ± 17.2	25.2 ± 13.9*	23.6 ± 14.1‡	26.2 ± 14.1

Tableau 2 : Valeurs moyennes des différentes composantes de déformation.

* p <0.001 versus control subjects, † p <0.05 versus patients with asymmetrical HCM,

‡ p ns versus patients with asymmetrical HCM, PSSAX = parasternal short axis view

Concernant l'analyse segmentaire, les résultats des déformations longitudinale et transverse sont présentés dans le **Tableau 3**. Chez les sujets contrôles, la déformation longitudinale augmentait significativement de la base à l'apex. Chez les patients MCH, la déformation longitudinale basale était significativement plus faible que la déformation apicale. Il n'y avait pas de différence significative observée pour la déformation transverse.

Si l'on comparait la déformation du segment septal basal chez les patients ayant une MCH aux autres segments basaux, la déformation septale basale était significativement plus faible : $-9.2 \pm 4.7\%$ versus $-12.7 \pm 7.1\%$ ($p=0.001$). En analyse par sous-groupe, cette différence restait significative uniquement chez les patients ayant une MCH asymétrique avec une valeur de déformation septale de $-9.3 \pm 5.2\%$ versus $-13.6 \pm 5.9\%$ pour les autres parois ($p=0.002$). La déformation septale transverse n'était pas significativement différente des autres segments ($p=0.06$).

Strain	Controls (n=45)	HCM (n=26)
Longitudinal		
Base, %	-18.0 ± 5.5	-11.5 ± 5.7
Mid-LV, %	-19.9 ± 5.3*	-13.5 ± 5.1†
Apex, %	-23.8 ± 7.6*	-21.5 ± 8.1*
Transverse		
Base, %	29.9 ± 18.4	24.7 ± 19.4
Mid-LV, %	26.3 ± 14.1†	21.8 ± 15.9‡
Apex, %	25.2 ± 13.1†	23.5 ± 15.5‡

Tableau 3 : Valeurs de déformation longitudinale et transverse.

* p < 0.001 versus basal segments, † p < 0.05 versus basal segments, ‡ p = ns versus basal segments, HCM = hypertrophic cardiomyopathy, LV = left ventricular

Lorsque l'on comparait l'analyse de la déformation longitudinale en DTI et en STE (Tableau 4), les valeurs moyennes sur 3 cycles consécutifs étaient comparables. Cependant, il y avait plus de variation entre les cycles avec le DTI : 18% versus 11% pour le STE.

	Base IS	Mid IS	Sept Ap	Lat Ap	Mid AL	Basal AL	Averages
Mean (%)							
TDI strain	-19.9	-18.3	-25.3	-16.1	-16.8	-18.3	-19.1
2D strain	-16.3	-19.4	-23.8	-18.2	-19.2	-16.7	-18.9
SD (%)							
TDI strain	3.2	4.2	2.9	2.7	2.5	4.7	3.4
2D strain	1.4	1.4	2.1	2.9	2.5	2.7	2.2

Tableau 4 : Comparaison entre les valeurs de déformation longitudinale en DTI et en STE : valeurs moyennes et dérivations standards sur 3 cycles cardiaques consécutifs pour chaque technique.

2D = two-dimensional, AL = anterolateral, IS = inferoseptal, Lat Ap = latero-apical, Sept AP = septo-apical

Reproductibilité : La variabilité inter- et intra-observateur des différents paramètres de déformation et la comparaison entre DTI et STE sont présentées dans les **Tableaux 5 et 6**, respectivement.

	Longitudinal	Transverse	Circumferential	Radial	Average
Interobserver, %	7.5	14.3	10.0	13.5	11.0
Intraobserver, %	7.9	12.7	10.9	12.5	11.3

Tableau 5 : Variabilités inter- et intra-observateur des différentes composantes de déformation en STE.

	Longitudinal 2D Strain (STE)	Longitudinal TDI Strain
Interobserver, %	7.5	13.7
Intraobserver, %	7.9	14.5

Tableau 6 : Variabilités inter- et intra-observateur de la déformation longitudinale en STE et en DTI.

Discussion

Ce travail a montré l'intérêt de l'analyse des déformations en STE chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique qu'elle soit asymétrique ou non. Nous avons observé une bonne reproductibilité des mesures chez les sujets contrôles comme chez les patients ayant une MCH. Les déformations étaient globalement diminuées chez les patients ayant une MCH par rapport aux sujets contrôles. Par ailleurs, la déformation longitudinale septale basale était significativement réduite en comparaison aux autres parois chez les patients avec une MCH asymétrique.

La comparaison entre analyse de la déformation longitudinale en DTI et en STE a montré une variabilité inter-cycle moins importante en STE et les variabilités intra- et interobservateur des mesures en STE étaient plus reproductibles qu'en DTI (10 à 15%) (33,83,136).

Nous avons observé un gradient base-apex croissant des valeurs de déformation longitudinale chez le sujet sain, contrairement aux vitesses myocardiques qui décroissent (33,94) comme cela avait déjà été décrit. Leitman (17) comme Bogaert (13) retrouvaient les mêmes constatations alors que certains travaux en DTI étaient discordants (33,137). L'impact de l'âge doit toutefois être considéré puisque avec l'âge croissant, il apparaît une réduction des déformations apicales plus importante que pour les segments basaux notamment en longitudinal (138).

Les déformations circonférentielle, transverse et radiale accessibles également en STE ont fait l'objet de moins d'investigations que la déformation longitudinale, en partie par leur accessibilité limitée en DTI à l'analyse à certaines parois. Des valeurs de référence ont toutefois été établies pour la déformation transverse ou radiale : de l'ordre de 35% à 48% d'après les analyses IRM et Doppler, respectivement (13,137). De même pour la déformation radiale des valeurs entre -19.5% et -31.9% ont été rapportées par différents investigateurs (13,139).

Notre travail est le premier à avoir caractérisé les 3 composantes de déformations chez les patients porteurs d'une MCH. Ces dernières étaient altérées par rapport aux sujets sains contrôles malgré une FEVG normale. Cela suggère l'existence d'une dysfonction systolique infra-clinique dans la MCH. Des études en DTI et en IRM, ont montré une altération des déformations longitudinale et circonférentielle chez ces patients

(139,140). Mishiro et al (141) ont rapporté la présence d'altérations aussi bien dans les zones hypertrophiées que dans les zones non hypertrophiées. Ainsi, l'analyse des déformations en STE apparaît comme un index de fonction myocardique globale plus sensible que l'analyse standard de la fonction VG et du degré d'épaississement de la paroi, soulignant la nature diffuse de la maladie.

En analyse segmentaire, le strain longitudinal septal était plus sévèrement touché que les autres segments VG. Cette différence n'était significative qu'en présence d'une MCH asymétrique. Dans les premiers travaux en DTI, Yang et al (32) ont montré une réduction significative de la déformation longitudinale septale en comparaison avec les sujets contrôles (-10.3% versus -19.4%).

Limitations de notre étude : Les possibles variations de précharge et de postcharge sont à prendre en compte, comme nous l'avons vu précédemment, car elles sont des déterminants de la contraction myocardique. Ainsi, la possibilité qu'une réduction de la déformation puisse être due à une élévation de la contrainte pariétale ne peut pas être complètement exclue. Toutefois, les premières études hémodynamiques ont montré que la postcharge est souvent réduite chez les patients porteurs d'une MCH. Les dimensions télédiastoliques du VG étaient comparables dans les deux groupes, ce qui suggère une précharge comparable. Aussi, même si le strain est dépendant des conditions de charge, des conditions de charge anormales n'ont pas dû avoir un impact majeur sur nos résultats.

Conclusion : Du fait de sa rapidité d'obtention, l'analyse échocardiographique des déformations devrait devenir un outil échocardiographique d'usage courant permettant, dans des pathologies comme la myocardiopathie hypertrophique avec FEVG normale, d'identifier une dysfonction systolique globale infra-clinique. D'autres applications potentielles incluent la différenciation entre MCH et hypertrophie ventriculaire gauche adaptative du sportif (142) ou avec la cardiomyopathie hypertensive, le monitoring des traitements de la MCH et éventuellement le dépistage de formes pré-cliniques dans les cas familiaux.

4) Application à la fibrillation auriculaire paroxystique

Introduction

La fibrillation auriculaire (FA) paroxystique isolée est la plus fréquente des arythmies cardiaques. Elle consiste en une dépolarisation avec contraction anormale des oreillettes qui entraîne une conduction rapide et irrégulière des ventricules. On parle de FA isolée quand aucune pathologie cardiaque ou extra-cardiaque pouvant l'expliquer n'a été mise en évidence. La FA paroxystique isolée est communément associée à une dysfonction diastolique du VG mais avec une fonction systolique normale d'après la mesure de la FE (143) alors que la FA persistante ou permanente peut être responsable d'une cardiomyopathie induite par la tachycardie avec une FEVG altérée (144,145).

Récemment, nous avons démontré que l'ablation de la FA par cathéter radiofréquence pouvait améliorer la fonction diastolique VG des patients avec une FEVG normale (146). Ce traitement améliore également la fonction systolique significativement chez les patients avec une FEVG altérée (147). Aussi, nous avons cherché à savoir si l'analyse des déformations myocardiques en STE pouvait nous aider à détecter des anomalies infra-cliniques de la fonction systolique VG par l'analyse des 3 composantes de déformation chez les patients faisant de la FA paroxystique isolée et avec FEVG normale en comparaison à des sujets contrôles. Nous avons également suivi l'évolution de ces anomalies au cours des 12 mois suivant la procédure d'ablation de la FA par cathéter radiofréquence.

Matériel et méthode

Population : De février 2006 à avril 2007, 30/280 patients consécutifs (24 hommes; âgés de 56.8 ± 12.7 ans; entre 34 et 79 ans) adressés à l'Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque (Bordeaux, France) dans le service des Pr Clémenty et Haissaguerre pour FA paroxystique isolée symptomatique évoluant depuis en moyenne 9.2 ± 9.0 ans, ont nécessité une ablation par cathéter radiofréquence en raison de l'absence de réponse thérapeutique à l'association d'au moins 3 molécules anti-arythmiques.

Définitions : La FA isolée était définie par l'absence d'insuffisance mitrale modérée à sévère (>grade II) et/ou de rétrécissement valvulaire mitral, de calcifications de l'anneau mitral, de coronaropathie, de pathologie pulmonaire chronique, d'hypertension artérielle systémique (>140/90 mmHg), de dysfonction thyroïdienne et de diabète. Les patients porteurs d'un pace maker ont été exclus.

Le caractère isolé de la FA était confirmé par un examen clinique, une échocardiographie transthoracique, un Holter-électrocardiogramme des 24 heures, une radiographie thoracique, un test électrocardiogramme d'effort et un bilan biologique (marqueurs de la fonction thyroïdienne, glycémie à jeun et ionogramme sanguin).

Le caractère paroxystique de la FA était défini selon les recommandations de l'ACC/AHA/ESC (148).

La récurrence de FA était définie comme un ou plusieurs épisodes d'arythmie durant >30 secondes et n'est pas systématiquement considérée comme un échec de la procédure d'ablation. Dans l'expérience de l'équipe du service du Pr Haissaguerre qui est spécialisée dans l'ablation radiofréquence, les patients avec des battements ectopiques peuvent être parfois mal classifiés si ce cut-off est utilisé. Les spécialistes considèrent une durée de palpitation >3 minutes comme un critère plus sûr de récurrence, particulièrement concernant le risque de complications thrombo-emboliques.

Un succès thérapeutique complet était défini par l'absence de récurrence symptomatique ou asymptomatique. Un succès thérapeutique partiel était défini par des récurrences avec une réduction de la durée et/ou de la fréquence (<70% versus avant ablation) et une amélioration de la qualité de vie. L'échec de l'ablation était défini comme des récurrences avec une durée et/ou une fréquence $\geq 70\%$ versus avant ablation et par l'absence d'amélioration clinique.

Protocole de suivi : Une première échocardiographie était réalisée pour obtenir les paramètres de base, en rythme sinusal pour chaque patient, la veille de la procédure d'ablation. Les traitements anti-arythmiques avaient été stoppés 5 demi-vies avant l'ablation pour améliorer les chances de localiser les foyers initiateurs des arythmies. Après la procédure d'ablation, le suivi était effectué à 1 jour, 1 mois, 6 mois et 12 mois

en incluant une étude échocardiographique, un recueil des informations cliniques, un électrocardiogramme, un Holter-électrocardiogramme des 24 heures et un test électrocardiogramme d'effort afin de dépister les récurrences. L'échocardiographie finale, à 12 mois de suivi de la procédure d'ablation, était comparée aux valeurs de base. Chaque patient a donné son consentement oral et écrit avant de participer à l'étude.

Procédure d'ablation radiofréquence de la FA : Un cathéter diagnostique de 6F (Xtrem, Ela Medical) était positionné au niveau du sinus coronaire pour la stimulation et l'enregistrement électrique. L'oreillette gauche (OG) et les veines pulmonaires étaient accédées par voie transeptale. Les veines pulmonaires étaient investiguées par un cathéter circonférentiel Lasso (Biosense Webster) et isolées électriquement avec un cathéter irrigué de 4-mm (Celsius Thermocool, Biosense Webster) avec un débit (0.9% saline via Cool Pump, Biosense Webster) titré pour atteindre la puissance désirée. L'objectif final de la procédure était l'isolation de chacune des 4 veines pulmonaires. L'ablation de l'isthme cavo-tricuspidé était réalisée pour tous les patients afin d'obtenir un bloc isthmique complet. Des lésions linéaires additionnelles étaient réalisées en cas de persistance de l'arythmie après isolation des 4 veines pulmonaires et consistaient en l'ablation de l'isthme mitral (situé entre l'anneau mitral et l'ostium de la veine pulmonaire inférieure gauche) et/ou le toit de l'OG (connectant les 2 veines pulmonaires supérieures).

Echocardiographies : Toutes les échocardiographies ont été réalisées sur un appareil de type VIVID7 (General Electric Medical Systems, Horten, Norway) à l'aide d'un capteur de 4-MHz. Les images bidimensionnelles de l'OG et du VG ont été obtenues en incidences standard parasternale grand-axe, parasternale petit-axe, apicales 4-, 2- et 3-cavités en imagerie de seconde harmonique. Les gains Doppler ont été optimisés. Toutes les mesures ont été acquises en rythme sinusal et stockées pour une analyse de post-traitement avec le logiciel Echopac (General Electric Medical Systems). La surface et les volumes de l'OG en télésystole ont été mesurés dans les 3 incidences apicales selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (20). Afin

d'évaluer la fonction mécanique de l'OG, les volumes de l'OG au niveau de l'onde P et en télédiastole (LA PV et LAEDV) ont été calculés à l'aide du signal électrocardiogramme (149). La fraction de remplissage active $[(LA\ PV - LAEDV)/LA\ PV]$ était ensuite dérivée (150). La fraction de remplissage de l'OG était obtenue à partir du flux de remplissage mitral en Doppler pulsé: $[ITV\ de\ l'onde\ A / ITV\ mitrale]$. (ITV = intégrale temps-vitesse)

La FEVG était mesurée par méthode de Simpson biplan (20).

Afin d'évaluer la fonction diastolique VG, l'analyse du flux de remplissage mitral en Doppler pulsé (61), le DTI à l'anneau mitral (62,63), la vitesse de remplissage mitral en TM-couleur (V_p) (65,66) et les critères combinés (E/E' et E/V_p) ont été recueillis (64,66). Les pics diastoliques de vitesse précoce (E) et tardif (A) ont été mesurés à partir de l'incidence apicale 4-cavités, avec l'échantillon Doppler placé à l'extrémité des feuillets mitraux pour calculer le rapport E/A. Le temps de décélération de l'onde E était également mesuré. Les mesures de DTI pulsé du mouvement de l'anneau mitral ont été effectuées en incidence apicale des 4-cavités, avec une fenêtre d'échantillonnage positionnée au niveau septal et latéral de l'anneau mitral. Les pics de vitesses diastoliques précoce (E') et tardif (A') ont été enregistrés. En utilisant le Doppler couleur, nous avons positionné le curseur de M-mode sur le flux de remplissage mitral pour l'enregistrement de la vitesse de propagation du remplissage mitral (V_p), mesurée comme la pente du premier aliasing durant le remplissage mitral jusque 4 cm en distalité vers l'apex du VG. Les critères combinés (E/E' et E/V_p) ont été calculés. La sévérité de l'insuffisance mitrale était appréciée selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (151).

Pour l'analyse en STE, le protocole d'acquisition était le même que dans les autres études précédemment décrites dans cette thèse, avec une cadence image ajustée entre 70 et 80 Hz. Le VG était divisé en 16 segments. Les déformations longitudinale, transverse, circonférentielle et radiale ont été recueillies. Les mesures, effectuées sur 3 cycles cardiaques consécutifs, étaient moyennées.

Analyse statistique: L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel Stat-EL (Ad science, Paris, France). Les mesures étaient exprimées sous forme de moyenne \pm

dérivation standard. Le test *t* de Student pairé, l'ANOVA et le test de Friedman étaient utilisés pour comparer les différentes mesures pour chaque patient aux différentes étapes du suivi post-ablation et en comparaison aux sujets contrôles. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques cliniques : Les caractéristiques cliniques des patients faisant de la FA sont listées dans le **Tableau 1**. Trente patients ont été inclus dans l'étude et ont tous eu le protocole de suivi complet. Vingt-cinq (83%) patients ont été traités avec succès par une seule procédure d'ablation sans récurrence de FA. Les 5 patients avec récurrence étaient traités avec succès après une seconde procédure d'ablation. Durant les 6 mois avant l'intervention, 14 patients (47%) étaient sous β -bloqueurs, 13 (43%) étaient sous amiodarone et 10 (33%) étaient sous flecainide; 13 (43%) avaient une combinaison de 2 de ces traitements. Durant les premiers 6 mois après l'ablation, 17 patients ont continué à avoir des traitement médicamenteux. La plupart de ces patients avaient des β -bloqueurs, fréquemment utilisés pour couvrir la période de cicatrisation après ablation: 13 (43%) étaient sous β -bloqueurs, 2 (7%) étaient sous amiodarone et 5 (17%) étaient sous flecainide. Trois patients (10%) étaient sous une association de 2 traitements anti-arythmiques. Toutefois, les patients n'étaient pas sous traitement lors de l'évaluation à l'état de base la veille de l'ablation (depuis 5 demi-vies) et à 6 mois après la procédure. Par conséquent, tous les traitements étaient interrompus depuis plusieurs mois lors de l'évaluation finale (à 12 mois après l'ablation) et ne pouvaient pas avoir d'effet sur les mesures effectuées à l'état de base, à 6 mois et à 12 mois.

	Controls (n=30)	AF D-1 (n=30)	AF M+12 (n=30)
Age, y	56.3±11.7	56.8±12.7	
Sex, M/F	24/6	24/6	
Duration of AF, y		9.2±9.0	
LA ES area, cm²	15.0±3.4	20.5±5.0**	18.3±3.5**†
LA PV, mL	24.9±11.5	53.5±18.8**	43.2±15.0**†
LA EDV, mL	13.7±6.7	35.5±16.2**	27.2±11.1**†
LA EF, %	44±10	32±17*	38±9
LA Filling Fraction, %	36±10	28±13*	31±12
Peak E wave, cm/s	73±18	74±19	73±15
Peak A wave, cm/s	70±17	58±30	59±18
E wave DT, ms	196±56	194±51	214±44
E/A	1.1±0.4	1.3±1.3	1.2±0.4
E' TDI lateral, cm/s	10.7±3.1	9.9±2.6	11.3±2.8†
A' TDI lateral, cm/s	10.2±3.7	8.7±4.1	9.2±3.4
E/E'	7.1±1.8	7.9±3.0	6.7±1.8†
Vp, cm/s	50±15	44±12*	56±20†
E/Vp	1.5±0.4	1.7±0.4*	1.4±0.3†
LV EDD, mm	49.3±4.8	55.4±4.6**	53.1±4.9*†
LV ESD, mm	31.9±3.6	36.2±4.5**	34.2±3.9**†
LV EDV, mL	78.8±20.2	91.3±20.9*	81.6±18.9††
LV ESV, mL	28.6±8.3	36.1±10.1**	31.1±10.4††
LV EF, %	64.0±3.6	61.7±6.5	63.0±6.0
MR Grade	0.28±0.36	0.66±0.38**	0.33±0.31†

Tableau 1. Caractéristiques à J-1 et à M+12 de l'ablation de FA en comparaison avec les volontaires sains.

*p <0.05, **p <0.01 vs controls; †p <0.05, ††p <0.01 M+12 vs D-1

M = males, F = females, AF = atrial fibrillation, LA ES area = left atrial end-systolic area, LA PV = left atrial volume at P wave, LA EDV = left atrial end-diastolic volume, LA EF = left atrial emptying fraction, DT = deceleration time, TDI = tissue Doppler imaging, Vp = mitral propagation velocity, LV EDD = left ventricular end-diastolic diameter, LV ESD = left ventricular end-systolic diameter, LV EDV = left ventricular end-diastolic volume, LV ESV = left ventricular end-systolic volume, LV EF = left ventricular ejection fraction, MR = mitral regurgitation

Reproductibilité du STE : La variabilité moyenne des mesures de déformations en STE était de 7% et 8% pour le strain longitudinal (LS), de 8% et 10% pour le strain circonférentiel (CS) et entre 11% et 15% pour le strain radial (RS) et le strain transverse (TS).

Mesures échocardiographiques avant l'ablation : Les mesures de base de l'OG et des fonctions diastolique et systolique VG chez les patients en FA en comparaison aux volontaires sains sont présentées dans le **Tableau 1**. A l'état de base (J-1), les dimensions de l'OG étaient significativement plus élevées chez les patients faisant de la FA ($p < 0.01$). Les paramètres diastoliques étaient différents des sujets contrôles. La FEVG n'était pas significativement réduite (p ns). La moyenne des déformations radiale et transverse n'était pas significativement différente des sujets contrôles (**Tableau 2**). Par contre, les déformations longitudinale globale (GLS) et circonférentielle globale (GCS) étaient significativement plus faibles en comparaison aux contrôles ($-17.7 \pm 2.4\%$ vs $-21.5 \pm 2.0\%$, $p < 0.01$ et $-16.0 \pm 2.9\%$ vs $-20.7 \pm 3.4\%$, $p < 0.01$, respectivement). La réduction de la déformation longitudinale était plus prononcée sur les segments apicaux : -18% vs -13% au niveau des segments médians et -12% au niveau des segments basaux (**Figure 1**).

	Controls (n=30)	AF D-1 (n=30)	AF M+12 (n=30)
GRS, %	42.8±15.4	41.5±17.5	44.0±13.5
GCS, %	-20.7±3.4	-16.0±2.9**	-18.5±3.1†
GTS, %	30.4±7.2	28.3±8.6	30.8±10.5
GLS, %	-21.5±2.0	-17.7±2.4**	-20.8±2.6††

Tableau 2. Déformations ventriculaires gauches chez les patients faisant de la FA et chez les sujets contrôles.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs controls; † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$ M+12 vs D-1 (J-1)

GLS = global longitudinal strain, GCS = global circumferential strain, GRS = global radial strain, GTS = global transverse strain.

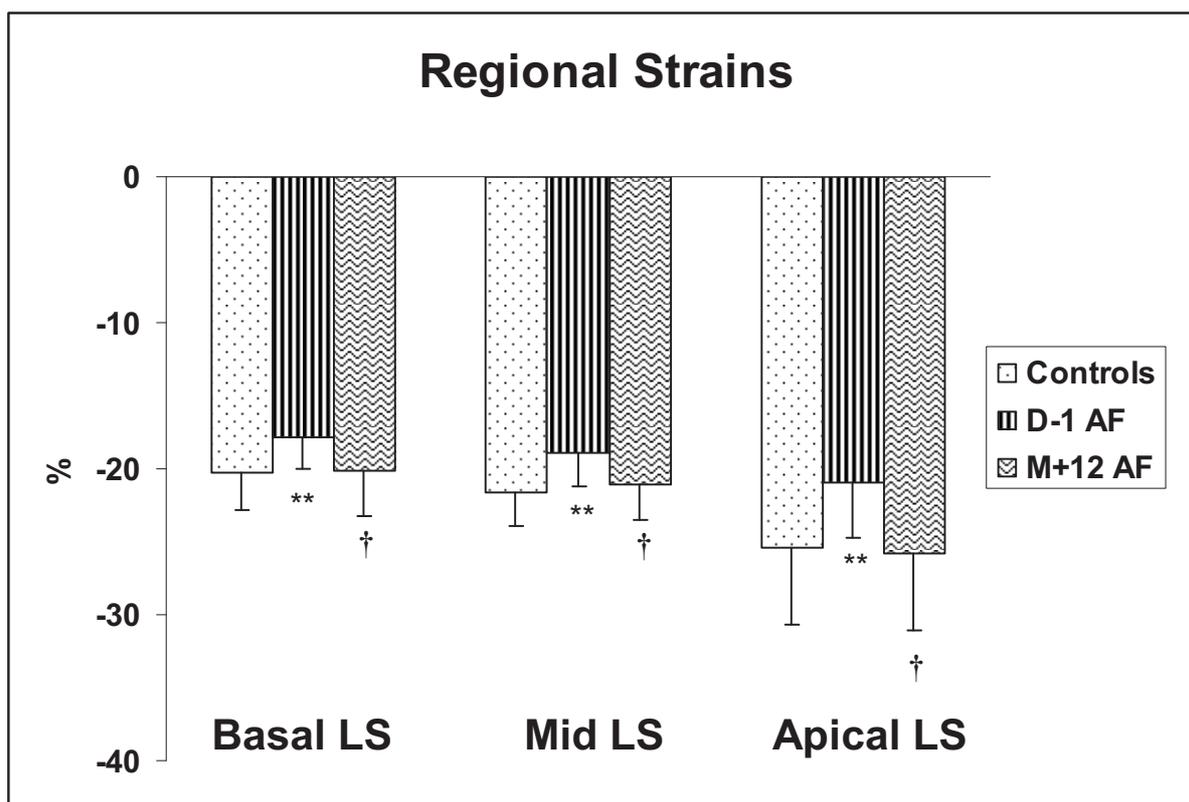


Figure 1. Evolution des déformations longitudinales régionales après ablation des patients FA à M+12 et en comparaison aux contrôles.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs controls; † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$ M+12 vs D-1

Mesures échocardiographiques après ablation : Après ablation de FA, les dimensions de l'OG ont diminué significativement et progressivement dans chaque incidence ($p < 0.05$)(Tableau 1). La fraction de remplissage active de l'OG n'a pas varié significativement de même que la fraction de remplissage. Avant ablation, le rapport E/A moyen était normal toutefois, 5 patients avaient un profil restrictif ($E/A > 2$), 3 patients avaient un profil pseudo-normal et 10 patients avaient un trouble de la relaxation ($E/A < 1$). A l'échographie finale (M+12), le rapport E/A moyen n'a pas changé significativement, mais seulement 1 patient avait un profil restrictif, aucun n'avait un profil pseudo-normal et 10 avaient une anomalie de la relaxation. Le grade de fonction diastolique s'est amélioré de 1.1 ± 1.1 à 0.33 ± 0.5 à M+12 ($p < 0.01$). Le pic de vitesse E' a augmenté de +14% ($p < 0.05$) et la Vp a augmenté de +27% ($p < 0.05$). Le rapport E/E' latéral s'est réduit de -15% ($p < 0.05$) de même que le rapport E/Vp de -20% ($p < 0.05$), témoignant d'une amélioration significative des pressions de remplissage VG (Tableau 1).

La FEVG a augmenté mais de manière non significative. Les VTD et VTS VG se sont réduits significativement ($p < 0.01$).

Au cours du suivi, la déformation radiale globale et la déformation transverse globale n'étaient pas significativement différentes des valeurs de base (p ns) (**Figure 2**). Le strain longitudinal global (GLS) et le strain circonférentiel global (GCS) ont augmenté progressivement et significativement à 1 mois de la procédure (M+1) (**Figure 2**). A 12 mois (M+12), le GLS était significativement amélioré de $-17.6 \pm 2.4\%$ à $-20.8 \pm 2.6\%$ ($p < 0.01$) et n'était plus significativement différent de celui des sujets contrôles ($-21.5 \pm 2.2\%$, p ns). Le GCS était également significativement amélioré ($-18.4 \pm 3.1\%$ à 12 mois vs $-16 \pm 2.9\%$ à J-1) mais à un degré plus faible que le GLS et restait significativement inférieur aux valeurs observées chez les sujets contrôles ($-20.7 \pm 3.4\%$, p ns). En analyse régionale, tous les LS étaient normalisés à 12 mois, mais pas les CS (**Table 2, Figure 1**). La **Figure 3** montre un exemple d'amélioration du LS régional et global à 12 mois après ablation pour FA paroxystique.

Vingt-sept patients avaient une insuffisance mitrale légère (grade 0.5 to 1) avant ablation et 1 patient avait une insuffisance mitrale de grade 2. Après ablation, le degré de l'insuffisance mitrale a été significativement réduit ($p < 0.05$).

A l'examen final, la taille de l'OG avait diminué partiellement mais restait plus grosse que chez les sujets contrôles; le LS global et régional n'était pas significativement différent des contrôles mais les CS restait inférieur aux contrôles (**Tableaux 1 et 2**).

Il n'y avait pas de corrélation significative entre les pourcentages de variation des volumes VG et l'amélioration des LS et CS.

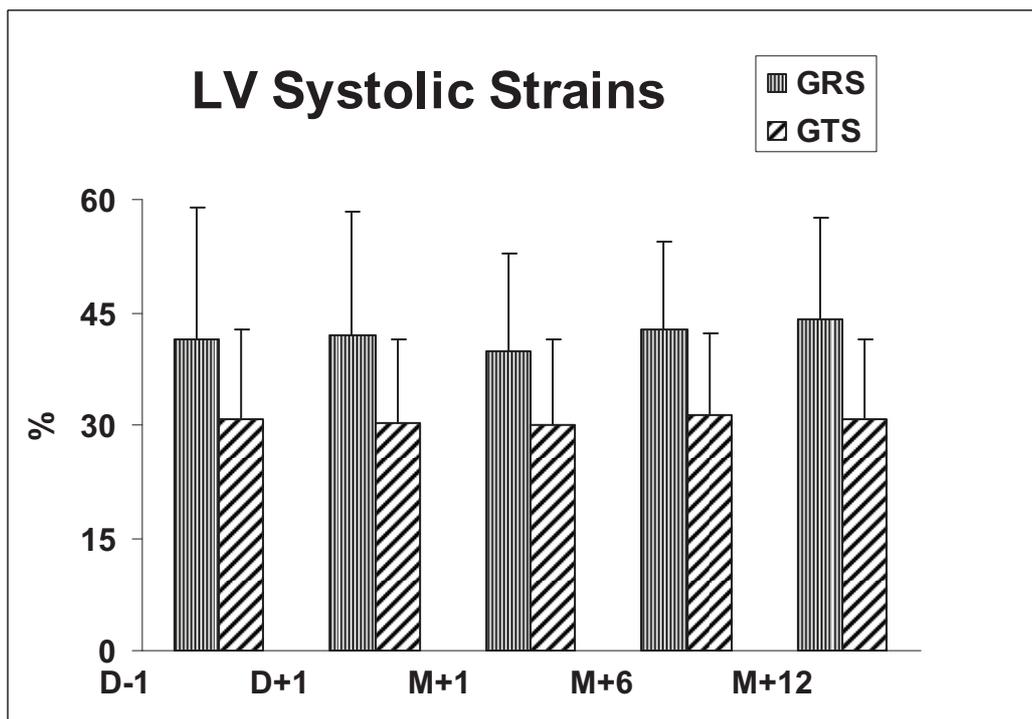
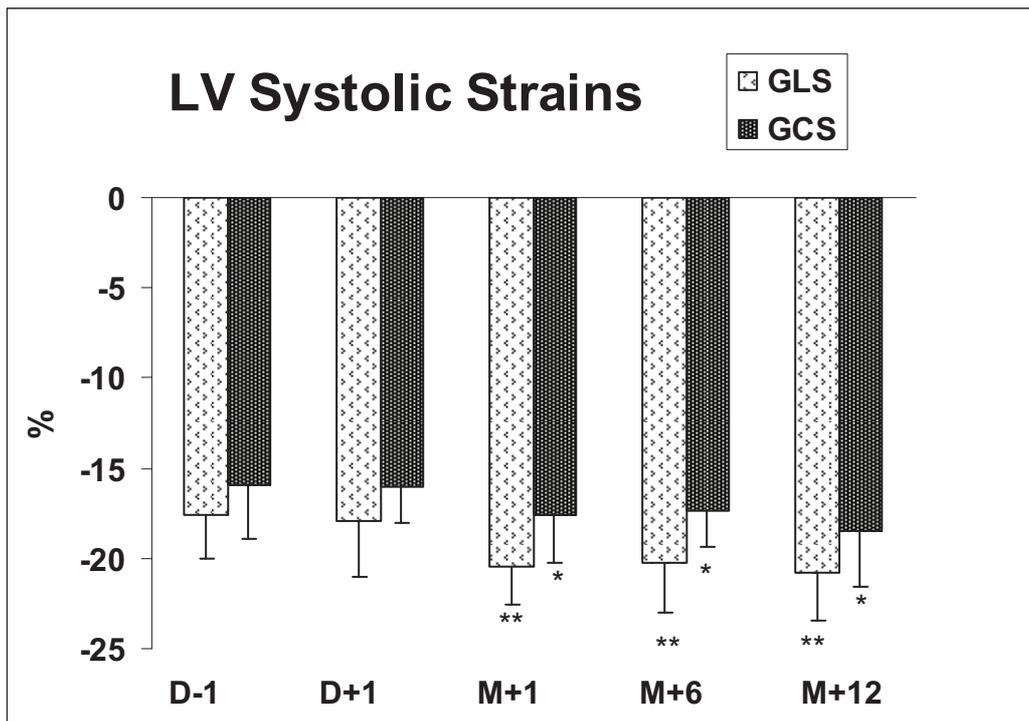
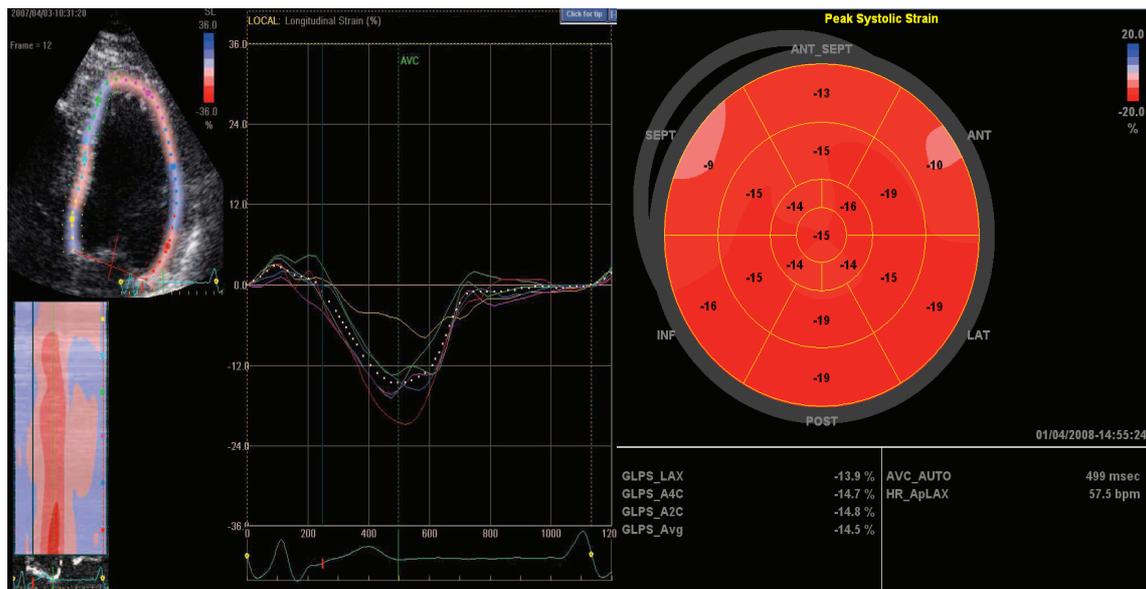


Figure 2. Evolution du GLS et du GCS (a), du GRS et du GTS (b) au cours du suivi.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, GRS = global radial strain, GTS = global transverse strain, GLS = global longitudinal strain, GCS = global circumferential strain.

BEFORE: GLS = -14.5%



AT 12 MONTHS: GLS = -21.3%

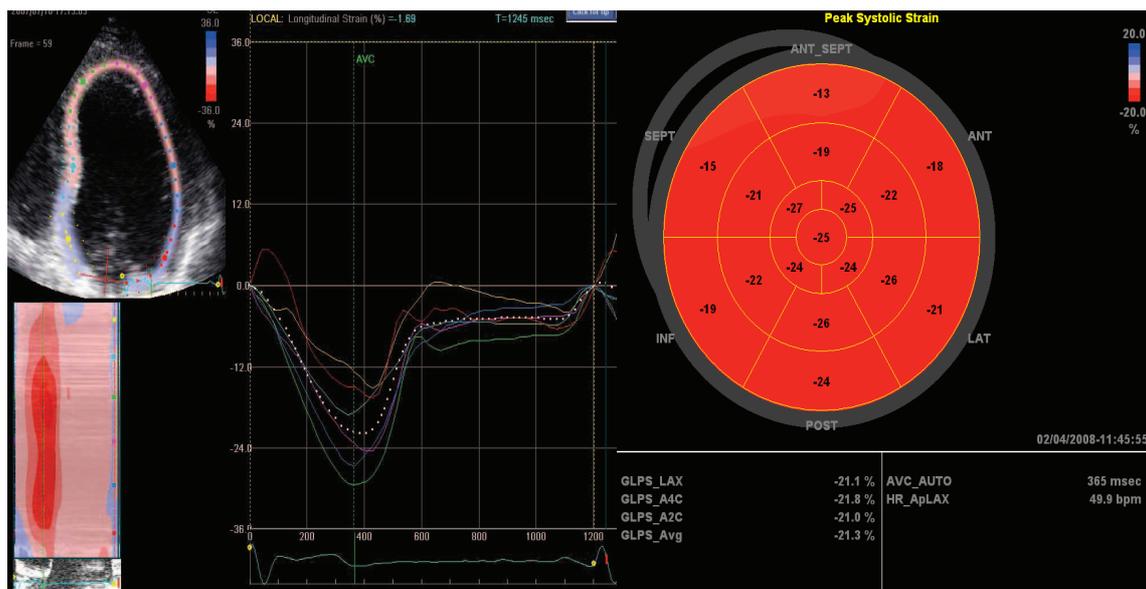


Figure 3. Exemple d'amélioration de la déformation longitudinale globale ventriculaire gauche à 12 mois après ablation de FA paroxystique.

Discussion

Cette étude prospective est la première à investiguer les différentes composantes de déformation myocardique chez les patients faisant de la FA paroxystique isolée et à suivre leur évolution après suppression de la FA par ablation radiofréquence. Elle confirme les premières observations des effets délétères de la FA en terme d'élargissement de l'OG et de dysfonction diastolique mais avec fonction radiale et FEVG normale. Toutefois, c'est la première fois que l'on met en évidence dans cette pathologie une dysfonction longitudinale et circonférentielle systolique comme signe précoce, infraclinique, de dysfonction systolique VG. Au cours du suivi de 12 mois après la procédure, nous avons observé une amélioration progressive anatomique et fonctionnelle de l'OG et du VG avec une réduction significative des dimensions de l'OG, une amélioration de la fonction diastolique VG associée à une réduction des pressions de remplissage et une amélioration de la fonction systolique longitudinale et circonférentielle, documentant un remodelage post-thérapeutique grâce au STE.

Plusieurs autres études récentes ont comparé les paramètres échocardiographiques des patients faisant de la FA paroxystique à des sujets contrôles. Jais a observé chez 28 patients en FA isolée que les paramètres échocardiographiques systoliques de fonction VG étaient apparemment normaux (143). Dans notre étude, la FEVG n'était pas significativement différente des sujets contrôles mais les déformations longitudinale et circonférentielle, appréciées en STE, étaient significativement diminuées témoignant de premiers signes de dysfonction systolique. D'autres études récentes dans différents modèles cliniques (diabète, MCH, hypertension artérielle, rétrécissement aortique serré asymptomatique, ischémie myocardique,...) ont montré que la fonction longitudinale est altérée plus précocement que la fonction radiale (45,152-154). Chez les patients présentant de l'hypertension artérielle systémique, la fibrose interstitielle et périvasculaire touche préférentiellement le sous-endocarde. Les fibres longitudinales, du fait de leur localisation principalement sous-endocardique, sont plus sensibles et vulnérables à la fibrose et à la surcharge hémodynamique. Aussi, la fonction longitudinale sous-endocardique est altérée plus précocement que la fonction radiale et cela promeut la fonction longitudinale et/ou circonférentielle comme marqueur potentiel de dysfonction VG précoce dans différentes entités pathologiques.

Cette étude montre une réduction significative et progressive des volumes VG et une amélioration des pics de déformation systolique longitudinaux et circonférentiels après ablation de FA paroxystique. La fonction diastolique VG s'est également significativement améliorée, comme précédemment reporté (146). Hsu et al ont étudié la FEVG à 1, 3, 6 et 12 mois après ablation de FA chez 58 patients avec insuffisance cardiaque (FEVG <45%)(147). Ils ont montré une amélioration de celle-ci, maximale au cours des 3 premiers mois suivant l'ablation. De manière similaire, dans notre étude, les GLS et GCS étaient significativement améliorés à 1 mois après la procédure. Tous ces résultats soulignent l'importante contribution de la suppression de la FA par ablation radiofréquence, tout particulièrement sur l'amélioration de la fonction diastolique et systolique VG. La dysfonction peut donc être au moins partiellement attribuée à la FA.

Limitations de l'étude: Une des limitations de cette étude est la possibilité que l'énergie radiofréquence elle-même ait pu induire une détérioration des fonctions atriale et ventriculaire et introduire un biais dans l'interprétation des résultats. Toutefois, les paramètres échocardiographiques n'étaient pas significativement modifiés immédiatement après la procédure. L'inclusion de patients avec une FA isolée adressés en centre spécialisé dans l'ablation radiofréquence peut avoir introduit un biais de sélection. Cette analyse longitudinale non-randomisée a des limitations par interférence possible des thérapeutiques médicamenteuses avec les résultats échocardiographiques. Ces traitements ont pu diminuer le nombre de survenue d'épisodes de FA, augmenté les intervalles de survenue entre les épisodes et potentiellement modifié la fonction VG au cours des 6 premiers mois. Toutefois, les patients étaient totalement "démaquillés" de tout traitement à J-1 de l'ablation et à 12 mois, de la procédure, rendant l'effet des médicaments sur les résultats des mesures échocardiographiques peu probables.

Conclusion : Ce travail montre que l'analyse des déformations en STE peut permettre de détecter les effets délétères précoces de la FA paroxystique sur la fonction systolique (longitudinale et circonférentielle) VG alors même que la FE est normale, de permettre un suivi évolutif et de mettre en évidence un effet positif du traitement en terme d'amélioration de la fonction systolique.

4) Application à l'étude de la viabilité myocardique chez les patients ayant une cardiopathie ischémique

Introduction

Suite à un infarctus du myocarde, l'existence de tissu myocardique viable résiduel représente 50% des segments ventriculaires (155) et un enjeu majeur autant sur le plan thérapeutique que pronostic de récupérabilité fonctionnelle (156-166). L'analyse quantitative des déformations trouve ainsi ici une autre potentielle application ; améliorer et quantifier la détection de la viabilité myocardique (167-170).

Plusieurs travaux expérimentaux (107,129,171-174) et cliniques (33,48,122,175-181) utilisant l'analyse des vitesses ou des déformations myocardiques en DTI au repos et/ou sous faibles doses de dobutamine ont montré la faisabilité de l'étude de la viabilité myocardique.

Récemment, l'analyse des déformations en STE a été proposée comme une nouvelle approche pour l'étudier et caractériser le tissu cicatriciel après infarctus du myocarde (182). L'intérêt de l'analyse des déformations par rapport à l'étude des vitesses, réside dans le fait qu'elle permet de discriminer la cicatrice fibreuse nécrotique du myocarde viable (182-184).

Nous avons voulu, par le biais de ce dernier travail, évaluer la faisabilité de l'analyse simultanée des trois composantes de déformation myocardique (longitudinale, circonférentielle et radiale (ou transverse)) au repos et sous faibles doses de dobutamine en comparaison à l'étude visuelle du mouvement pariétal (wall motion score (WMS)) et de la caractériser chez les patients ayant des anomalies de la cinétique segmentaire secondaire à une coronaropathie. Ces résultats ont été confrontés à ceux réalisés sur une population de sujets sans anomalie segmentaire au repos et sans coronaropathie connue. Nous avons également caractérisé les segments viables pour les différencier des segments non viables.

Matériel et méthode

Population : Nous avons investigué au repos et sous faibles doses de dobutamine, 30 patients consécutifs présentant des anomalies de la cinétique segmentaire au repos en échocardiographie, secondaire à une ischémie VG. En parallèle, nous avons étudié 15 patients ne présentant pas d'anomalie de la cinétique segmentaire en analyse visuelle au repos et ayant une échocardiographie de stress négative permettant d'exclure une coronaropathie significative. Ont été exclus les sujets pour lesquels > 2 segments myocardiques étaient mal visualisés et nécessitant un examen en échographie de contraste pour une analyse segmentaire fiable au repos et sous dobutamine. Ont été également exclus les patients ayant des antécédents de tachycardie supra-ventriculaire, implantés d'un pace maker, aux antécédents de chimiothérapie ou non « démaquillés » de tout traitement anti-ischémique depuis au moins 72h. Pour chaque patient, un consentement oral et écrit était recueilli.

Paramètres cliniques : Les paramètres cliniques recueillis étaient la pression artérielle systolique et diastolique, la fréquence cardiaque, le poids, la taille, l'âge, le sexe, les antécédents et lésions coronaires objectivées lors d'une coronarographie datant de moins de 6 mois (vaisseaux présentant une lésion sténosante >70%, ou >50% pour le tronc coronaire commun), les thérapeutiques actuelles (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, aspirine, diurétiques, molécules hypolipémiantes) et celles interrompues 72h avant l'examen (bétabloqueurs, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés,...), l'existence, d'une hypercholestérolémie, d'un diabète, d'une hypertension artérielle systémique, d'un tabagisme.

Protocole échocardiographique de repos: Une analyse échocardiographique bidimensionnelle transthoracique standard était réalisée sur un appareil de type Vivid7 (General Electric Medical System, Horten, Norway) avec un capteur ultrasonore de 4-MHz, incluant les acquisitions bidimensionnelles, TM et Doppler permettant de mesurer les dimensions du VG (diamètres en incidence parasternale grand-axe, volumes par méthode de Simpson biplan en incidence apicale) (20), le VTS biplan de l'OG (67), la

quantification d'une valvulopathie et notamment d'une insuffisance mitrale par la méthode de la PISA (151). Les boucles enregistrées comportaient 3 cycles cardiaques consécutifs afin de moyenniser les résultats. Une analyse Doppler tissulaire pulsée était réalisée au niveau de l'anneau mitral septal et latéral ainsi que sur le segment basal de la paroi latérale du ventricule droit afin de recueillir les vitesses pariétales systolique (S') et diastolique (E' et A'). Les mesures étaient moyennées sur 3 cycles cardiaques consécutifs, de même que les mesures effectuées à partir du flux de remplissage mitral en Doppler pulsé à l'extrémité des valves, que le flux Doppler dans la chambre de chasse VG en incidence apicale des 5-cavités et le Doppler continu trans-valvulaire aortique. Le flux de régurgitation mitrale était recueilli en Doppler continu pour une mesure de la $+dP/dt_{max}$ en présence d'une insuffisance mitrale suffisamment significative (60). D'autres mesures standard étaient également recueillies comme l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (à partir du flux d'insuffisance tricuspide en Doppler continu et des variations respiratoires de la veine cave inférieure) et le diamètre de la chambre de chasse VG.

A partir des boucles noir et blanc enregistrées dans les 3 incidences apicales, était effectuée une analyse du score visuel d'épaississement pariétal (WMS), par un investigateur expérimenté en échocardiographie de stress, pour chacun des 17 segments myocardiques (19). Nous avons choisi un score à 4 points mais en dissociant plusieurs degrés de sévérité en terme d'hypokinésie afin d'être plus précis dans l'analyse: 1 = cinétique normale, 1.5 = hypokinésie discrète, 2 = hypokinésie modérée, 2.5 = hypokinésie sévère, 3 = akinésie, 4 = dyskinésie.

Des enregistrements bidimensionnels noir et blanc en optimisant au maximum les réglages de l'appareil avec une cadence image entre 50 et 100 Hz étaient effectués en incidence parasternale petit-axe et en incidences apicales 4-, 2- et 3-cavités pour une analyse régionale sur 17 segments et globale des différentes composantes de déformation myocardique en STE sur le logiciel Echopac, (General Electric-Vingmed). Les coupes parasternales petit-axe au niveau du segment moyen du VG étaient utilisées pour quantifier les déformations circonférentielle et radiale (sur 6 segments) alors que les incidences apicales servaient à recueillir les paramètres de déformation longitudinale et transverse (sur 17 segments). Le délai entre le pic du QRS et la fermeture de la valve

aortique était mesuré pour définir la télésystole. Le temps, entre le pic du QRS et l'ouverture de la valve mitrale, était également recueilli. Cela permettait de mesurer pour chaque segment le pic de déformation télésystolique ainsi que le pic maximal de déformation.

Paramètres analysés sous infusion de dobutamine : Sous faibles doses de dobutamine entraînant au maximum une accélération de la fréquence cardiaque de repos de 10 battements, étaient recueillis, la pression artérielle systolique et diastolique, la fréquence cardiaque, la dose maximale de dobutamine (5, 10, 15 ou 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en vue de l'appréciation de la viabilité, le flux Doppler pulsé au niveau de la chambre de chasse ventriculaire gauche, le flux Doppler pulsé au sommet de l'entonnoir valvulaire mitral, le Doppler tissulaire pulsé au niveau de la partie septale et de la partie latérale de l'anneau mitral, la $+dP/dt_{\text{max}}$ en cas d'insuffisance mitrale significative et les boucles pour l'analyse en STE. Les mêmes paramètres analysés au repos à l'aide de ces enregistrements étaient effectués sous faibles doses de dobutamine et moyennés sur trois cycles consécutifs. Le score visuel (WMS) était réitéré pour chacun des 17 segments myocardiques de même que l'analyse en STE.

Caractérisation de la viabilité myocardique au niveau segmentaire : Nous avons individualisé parmi les segments avec un WMS >1.0 , les segments sans amélioration voire avec aggravation du WMS sous faibles doses de dobutamine (groupe 1), les segments avec une amélioration de 0.5 point de WMS (viabilité légère = groupe 2) et ceux avec une amélioration de ≥ 1.0 du WMS (viabilité franche = groupe 3). Les segments avec une valeur de WMS à 1 au repos ont été exclus de l'analyse de viabilité.

Caractérisation de la viabilité myocardique globale : A l'échelle ventriculaire globale, nous avons conclu à une viabilité sur la base d'une amélioration significative du WMS sous dobutamine (de 1.0 point sur au moins 4 segments (156,172) ou de 0.5 points sur au moins 8 segments) et/ou d'une FEVG augmentant de $\geq 5\%$ d'unité en valeur absolue (169,181).

Reproductibilité : Une analyse indépendante intra- et inter-observateur a été effectuée chez 20 sujets avec cardiopathie ischémique afin de déterminer le degré de variabilité des différentes composantes de déformation dans cette population. Les analyses en STE étaient réalisées par un second opérateur ne connaissant pas les résultats du premier observateur pour 10 patients, cela correspondait à 170 segments (longitudinal et transverse) et 60 segments (circonférentiel et radial). La variabilité intra-observateur était calculée en moyennant la différence entre les 10 mesures réalisées. La variabilité inter-observateur était calculée comme la différence absolue divisée par la moyenne des 2 observations pour chaque mesure.

Analyse statistique : L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel Stat-EL (Ad science, Paris, France). Les mesures étaient exprimées en moyennes \pm dérivation standard. Le test *t* de Student, l'ANOVA, le test de Friedman et le test non paramétrique de Kruskal-Wallis étaient utilisés pour comparer les différents paramètres quantitatifs au repos et sous dobutamine (dosage maximal sans accélération de la fréquence cardiaque de > 10 battements) et pour caractériser les groupes selon le WMS et selon l'existence d'une viabilité. Le test du X^2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. La différence entre les 3 groupes de segments (groupe 1 = non viable, groupe 2 = viabilité légère et groupe 3 = viabilité franche) a été testée par l'ANOVA ou le test non paramétrique de Kruskal-Wallis quand cela était nécessaire. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques de la population : Trente patients ayant une cardiopathie ischémique avec anomalies de la cinétique segmentaire au repos (27 hommes, âge moyen 63.1 ± 12 ans) et 15 patients sans anomalie de la cinétique segmentaire au repos et ayant une échocardiographie de stress négative (contrôles, 9 hommes, âge moyen 55.3 ± 9.7 ans) ont été inclus dans l'étude. Le **Tableau 1** présente les caractéristiques cliniques des 2 groupes de sujets et le **Tableau 2** leurs paramètres échocardiographiques standards au repos et sous dobutamine. Les patients ischémiques étaient significativement plus âgés

que les sujets contrôles. L'épaisseur pariétale VG télédiastolique, les dimensions cavitaires, la FEVG et les amplitudes de vitesses en Doppler tissulaire étaient significativement différentes entre les 2 groupes.

	Contrôles (n=15)	Ischémiques (n=30)
Age, ans	55.3 ± 9.7	63.1 ± 11.9*
Sexe, H/F	9/6	27/3
Poids, kg	72.2 ± 12.4	78.1 ± 15.8
Taille, cm	165.9 ± 6.8	169 ± 6.4
Surface corporelle, m²	1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.2
Index de masse corporelle	26.1 ± 3.2	27.3 ± 5.2
Hypertension artérielle	8 (53%)	16 (53%)
Diabète	4 (27%)	9 (30%)
Hypercholestérolémie	10 (67%)	14 (47%)
Tabagisme	2 (13%)	9 (30%)
Statine	4 (26%)	17 (57%)
Inh. enzyme de conversion	1 (6,5%)	19 (63%)*
ARA II	0	4 (13%)
Diurétique	0	17 (57%)*
Coronarographie <3 mois	0	21
Monotronculaire	NC	1
Bitronculaire	NC	8
Tritronculaire	NC	12
Dose max dobu viabi (g/kg/min)	12.0±4.1	11.8±4.2

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population.

* p < 0.05 vs contrôles, NC = non connu

	Contrôles Repos	Contrôles Dobutamine	Ischémiques Repos	Ischémiques Dobutamine
PA systolique, mmHg	140 ± 26	145 ± 20	130 ± 22	131 ± 24
PA diastolique, mmHg	79 ± 13	78 ± 10	72 ± 12	70 ± 13*
Fréquence cardiaque, bpm	70.8 ± 11	70.7 ± 9.6	70.4 ± 13.3	73.8 ± 14.6†
Epaisseur septale, mm	7.7 ± 1.4	NF	9.6 ± 2.0*	NF
DTD VG, mm	50.1 ± 5.2	NF	57.2 ± 8*	NF
DTS VG, mm	32.1 ± 2.9	NF	41.1 ± 12*	NF
VTD VG, ml	79.8 ± 18.8	75.0 ± 20	120.6 ± 54*	118.9 ± 48*
VTS VG, ml	24.5 ± 5.7	21.7 ± 9.0	70.3 ± 45*	62.2 ± 40†*
FEVG biplan, %	68.9 ± 4.9	71.8 ± 6.5	45.1 ± 13*	51.2 ± 13†*
ITV sous-aortique, cm	23.8 ± 4.2	26.3 ± 4.8	12.7 ± 4.8*	21.6 ± 5.9†*
SOR IM, mm ²	2.8 ± 2.4	NF	6.4 ± 7.9	NF
dP/dt max, mmHg/s	1850 ± 675	2856 ± 442†	1095 ± 627*	1727 ± 1288†
E mitral, cm/s	88 ± 15	90 ± 18	74.5 ± 17*	77 ± 22
A mitrale, cm/s	83 ± 22	86 ± 26	79 ± 28	84 ± 21
Volume OG TS biplan, ml	39.1 ± 13.3	NF	59.4 ± 21.6*	NF
PAPS, mmHg	27.8 ± 4.6	NF	29.6 ± 9.2	NF
WMSI	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.78 ± 0.4*	1.66 ± 0.4†*
S' latéral VG DTI, cm/s	9.0 ± 2.0	11.3 ± 3.1†	6.6 ± 2.1*	8.7 ± 3.5†*
S' septal VG DTI, cm/s	8.3 ± 1.6	12.1 ± 4.7†	6.2 ± 1.7*	8.5 ± 2.4†*
S' latéral VD DTI, cm/s	13.3 ± 1.9	15.9 ± 3.8†	10.6 ± 3.4*	14.8 ± 3.9†

Tableau 2 : Paramètres standards évalués au repos et sous faibles doses de dobutamine.

* p < 0.05 vs contrôles

† p < 0.05 dobutamine vs repos

PA = pression artérielle, DTD = diamètre télédiastolique, DTS = diamètre télésystolique, VTD = volume télédiastolique, VTS = volume télésystolique, FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche, ITV = intégrale temps-vitesse, SOR = surface de l'orifice régurgitant par la méthode de la PISA, IM = insuffisance mitrale, PAPS = pression artérielle pulmonaire systolique, VG = ventriculaire gauche, VD = ventriculaire droit, NF = non fait.

Faisabilité et reproductibilité de l'analyse des déformations en STE : Le **Tableau 3** reporte le pourcentage de faisabilité de l'analyse des déformations chez les sujets contrôles et les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, au repos et sous dobutamine. L'analyse longitudinale était plus souvent faisable que l'analyse transverse, radiale ou circonférentielle.

Les variabilités intra- et inter-observateur moyennes chez les patients avec cardiopathie ischémique au repos étaient de 11% et 13% pour les mesures de déformation longitudinale, de 33% et 50% pour la déformation circonférentielle, de 28% et 30% pour la déformation transverse, de 20% et 57% pour la déformation radiale.

Faisabilité	Contrôles Repos	Contrôles Dobu	Contrôles Repos et Dobu	Isch. Repos	Isch. Dobu	Isch. Repos et Dobu
WMS	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Strain longitudinal	99%	99%	99%	99%	97%	97%
Strain transverse	59%	61%	43%	78%	82%	80%
Strain circonférentiel	65%	65%	65%	72%	84%	66%
Strain Radial	77%	77%	77%	81%	74%	66%

Tableau 3 : Faisabilité de l'analyse de déformation au repos et sous dobutamine.
Isch. = sujets avec cardiopathie ischémique, Dobu = dobutamine

Analyse de la déformation en STE chez les sujets non ischémiques : Le **Tableau 4** présente les valeurs (télésystolique et pic maximal) de déformation myocardique chez les sujets contrôles non coronariens d'un point de vue global et par niveau dans le ventricule. On retrouvait ainsi le gradient de déformation croissant de la base vers l'apex. Sous faibles doses de dobutamine, on n'observait pas de variation significative des déformations circonférentielle, transverse et radiale contrairement à la déformation longitudinale globale qui augmentait significativement.

Strain	Strain Ts-R	Strain Ts-D	Pic Strain-R	Pic strain-D
Longitudinal Apical, %	-27.9 ± 4.9	-29.1 ± 5.5	-28.2 ± 4.9	-30.3 ± 5.4†
Longitudinal Médian, %	-22.0 ± 1.9	-22.8 ± 2.6†	-22.3 ± 1.8	-23.4 ± 2.4†
Longitudinal Basal, %	-18.9 ± 2.0	-19.3 ± 3.0	-20.4 ± 1.9	-21.3 ± 2.7
Longitudinal Moyen, %	-22.6 ± 2.1	-23.4 ± 3.2†	-23.4 ± 2.1	-24.7 ± 2.9†
Transverse Apical, %	36.3 ± 13.0	38.9 ± 15.2	36.3 ± 13.1	41.2 ± 16.6
Transverse Médian, %	34.5 ± 13.3	34.3 ± 15.2	34.4 ± 13.0	37.1 ± 14.8
Transverse Basal, %	26.3 ± 9.3	29.0 ± 17.1	31.8 ± 7.0	37.5 ± 16.6
Transverse Moyen, %	33.9 ± 8.8	35.9 ± 14.6	34.3 ± 8.7	39.7 ± 15.4
Circonférentiel Médian, %	-21.7 ± 3.9	-22.4 ± 5.2	-22.4 ± 3.9	-23.4 ± 4.7
Radial Médian, %	57.8 ± 16.0	51.2 ± 18.6	59.6 ± 16.4	56.1 ± 19.2

Tableau 4 : Valeurs moyennes de déformations chez les sujets contrôles.

† p <0.05 dobutamine (D) vs repos (R), Ts = télésystolique, Pic = pic max

Analyse de la déformation en STE en cas de cardiopathie ischémique : Concernant, les sujets avec cardiopathie ischémique, nous avons classé les segments par valeur de WMS (de 1 à 4) et présenté les valeurs de déformation moyennes pour chaque valeur de WMS au repos. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 5**. Il n'y avait qu'un seul segment apical dyskinétique (WMS = 4) aussi l'avons nous exclus des résultats. Les segments considérés comme normaux chez les ischémiques, avec un WMS à 1, avaient des valeurs moyennes de déformation significativement inférieures aux contrôles comme le montre la **Figure 1** qui présente les comparaisons des valeurs de déformations entre contrôles et ischémiques sur la base du WMS. Comme on pouvait s'y attendre, plus le WMS était élevé, plus la déformation était faible. Les différences entre chaque groupe de WMS n'étaient cependant significatives (p <0.05) que pour la déformation longitudinale et, entre certains groupes, pour la déformation transverse.

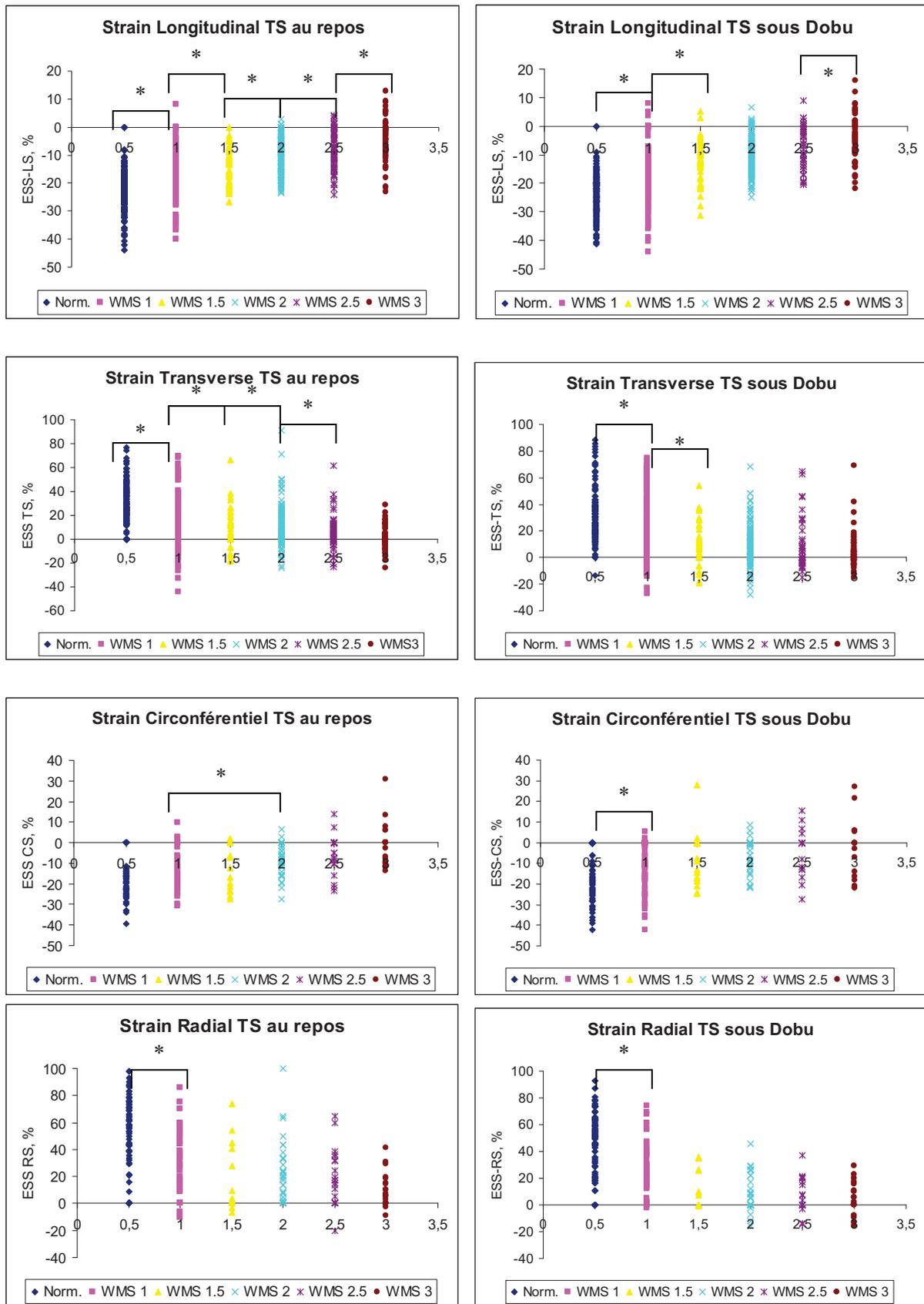


Figure 1 : Comparaisons entre mesures de déformation télé-systolique (Ts) selon le WMS. * $p < 0.05$

WMS	n	LS-Ts	Pic LS	n	TS-Ts	Pic TS
1 (n=191)	179	-17.3 ± 7.4	-19.0 ± 6.5	151	17.9 ± 20.8	24.4 ± 18.5
1.5 (n=48)	48	-13.8 ± 6.4	-16.1 ± 5.4	33	11.6 ± 17.8	18.6 ± 15.1
2 (n=131)	128	-10.6 ± 6.3	-12.9 ± 5.2	102	12.1 ± 18.0	17.8 ± 15.9
2.5 (n=71)	71	-8.2 ± 7.0	-10.9 ± 5.7	64	5.5 ± 14.4	12.3 ± 12.5
3 (n=68)	67	-4.6 ± 7.3	-8.7 ± 5.9	53	2.0 ± 10.3	8.1 ± 11.1

WMS	n	CS-Ts	Pic CS	n	RS-Ts	Pic RS
1 (n=191)	42	-15.2 ± 8.9	-16.6 ± 7.3	43	33.2 ± 22.4	37.4 ± 20.0
1.5 (n=48)	13	-15.7 ± 10.3	-17.2 ± 8.8	11	22.5 ± 27.2	30.4 ± 24.5
2 (n=131)	33	-9.2 ± 7.4	-11.1 ± 8.2	30	26.2 ± 22.3	30.8 ± 22.9
2.5 (n=71)	14	-8.2 ± 10.6	-12.7 ± 8.3	17	24.6 ± 19.8	33.1 ± 24.2
3 (n=68)	16	-0.6 ± 11.6	-6.6 ± 6.1	17	12.1 ± 12.9	17.4 ± 9.8

Tableau 5 : Valeurs moyennes de déformation segmentaire au repos, chez les ischémiques selon le wall motion score.

LS = strain longitudinal, TS = strain transverse, CS = strain circonférentiel, RS = strain radial, Ts = télésystolique, Pic = pic maximal

Caractérisation de la viabilité au niveau segmentaire : *Au repos*, il y avait une différence significative concernant le WMS entre le groupe 1 de segments (non viables, n=175), le groupe 2 (viabilité légère, n=92) et le groupe 3 (viabilité franche, n=49) mais pas concernant les paramètres de déformation.

Sous faibles doses de dobutamine, le WMS était significativement différent entre les 3 groupes. La déformation longitudinale télésystolique et la déformation transverse télésystolique étaient significativement différentes ($p < 0.05$) entre les groupe 1 et 2 et entre les groupes 1 et 3 mais pas entre le groupe 2 et le groupe 3. En analysant les pics, les 3 groupes étaient différents en terme de déformation longitudinale mais il n'y avait pas de différence concernant la déformation transverse. Il n'y avait pas de différence significative non plus entre les 3 groupes concernant la déformation circonférentielle et la déformation radiale mais le nombre de mesures était plus faible en raison de la limitation de l'étude aux segments médio-ventriculaires.

Le **Tableau 6** présente les résultats des valeurs moyennes segmentaires par groupe. Les sujets du groupe 3 comme ceux du groupe 2 présentaient une amélioration de leurs déformations longitudinale et transverse sous faibles doses de dobutamine par rapport au repos, contrairement aux patients du groupe 1 (sans viabilité). Il existait sous dobutamine des différences significatives entre les 3 groupes mais pas concernant la déformation radiale et la déformation circonférentielle.

	Groupe 1 (R) (n=175)	Groupe 1 (D) (n=175)	Groupe 2 (R) (n=92)	Groupe 2 (D) (n=92)	Groupe 3 (R) (n=49)	Groupe 3 (D) (n=49)
WMS	2.3 ± 0.5‡	2.4 ± 0.5*†‡	2.1 ± 0.5	1.6 ± 0.5*	2.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4*\$
Strain longitudinal Ts	-8.6 ± 7.1	-8.8 ± 7.7†‡	-9.8 ± 7.5	-11.1 ± 7.9*	-10.6 ± 7.3	-13.2 ± 7.1*
Strain longitudinal Pic	-11.5 ± 6.0	-12.3 ± 5.3*†‡	-12.6 ± 6.0	-13.8 ± 6.4*	-12.8 ± 5.5	-15.7 ± 5.4*\$
Strain transverse Ts	9.1 ± 16.6	9.5 ± 16.7†‡	6.8 ± 15.2	14.5 ± 16.4*	6.6 ± 14.2	16.3 ± 19.5*
Strain transverse Pic	15.0 ± 14.9	16.3 ± 15.3	12.7 ± 14.7	21.0 ± 16.5*	14.5 ± 11.0	20.5 ± 15.9*

Tableau 6 : Valeurs de fonction segmentaire au repos (R) et sous faibles doses de dobutamine (D) selon que : absence de viabilité en terme de WMS (Groupe 1), viabilité légère (Groupe 2), viabilité franche (Groupe 3).

* p <0.05 dobutamine (D) versus repos (R) ; † p <0.05 groupe 1 versus groupe 3 ; ‡ p <0.05 groupe 1 versus groupe 2 ; \$ p <0.05 groupe 2 versus groupe 3
Ts = télésystolique, Pic = pic max

Caractérisation de la viabilité au niveau ventriculaire global : A l'échelle ventriculaire globale, nous avons retenu 18 patients sur les 30 comme présentant une viabilité. Sur l'ensemble de la population, on observait une bonne corrélation entre le pourcentage de variation de la FEVG sous dobutamine et celui du strain longitudinal global télésystolique (moyenné sur les 17 segments du ventricule) et entre le pourcentage de variation de la FEVG et le WMS index (WMSI) (**Figure 2**).

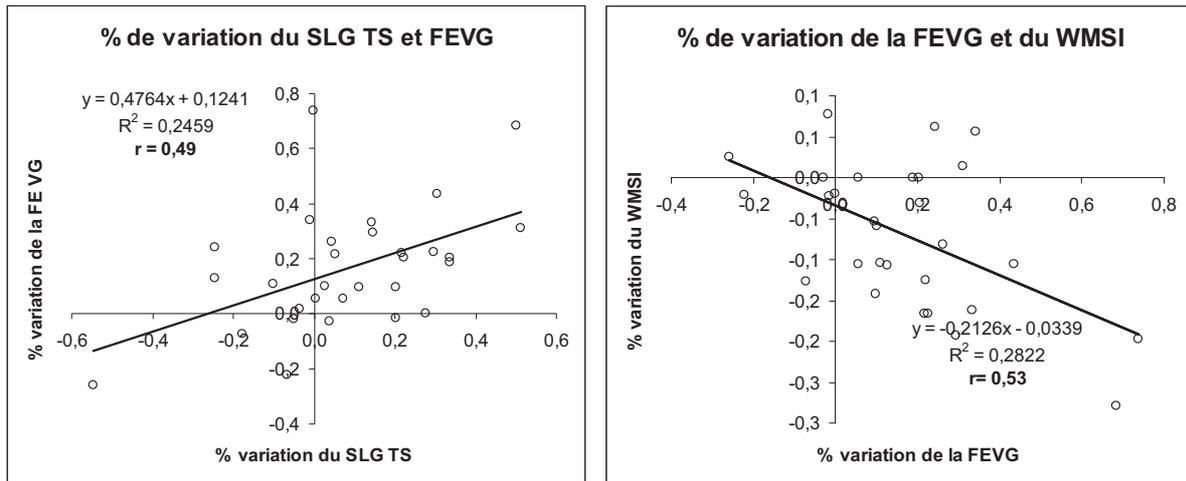


Figure 2 : Corrélations entre les pourcentages de variations, entre repos et dobutamine, des principaux paramètres de fonction globale.

Les sujets qui présentaient une réponse positive en terme de viabilité avaient au repos des valeurs de pic de vitesse S' en DTI sur la paroi latérale VG plus faibles que les sujets considérés sans viabilité (5.7 ± 1.1 vs 8.0 ± 2.5 cm/s, $p < 0.01$), de même pour la déformation longitudinale globale téléstolique (-10.3 ± 3.9 vs -15.0 ± 5.0 , $p < 0.01$), la déformation circonférentielle globale maximale (-12.2 ± 3.6 vs -16.6 ± 5.2 , $p < 0.05$) et la FEVG ($40.7 \pm 11.9\%$ vs $51.8 \pm 12.5\%$, $p < 0.05$) et le WMSI était significativement plus élevé (1.9 ± 0.4 vs 1.6 ± 0.4 , $p < 0.05$).

Sous faibles doses de dobutamine, les paramètres qui s'amélioraient significativement chez les patients avec viabilité (au contraire des sujets sans viabilité) étaient la déformation longitudinale globale téléstolique et son pic maximal, le WMSI, le pic de vitesse S' en DTI sur la paroi septale VG et la FEVG (**Figure 3**).

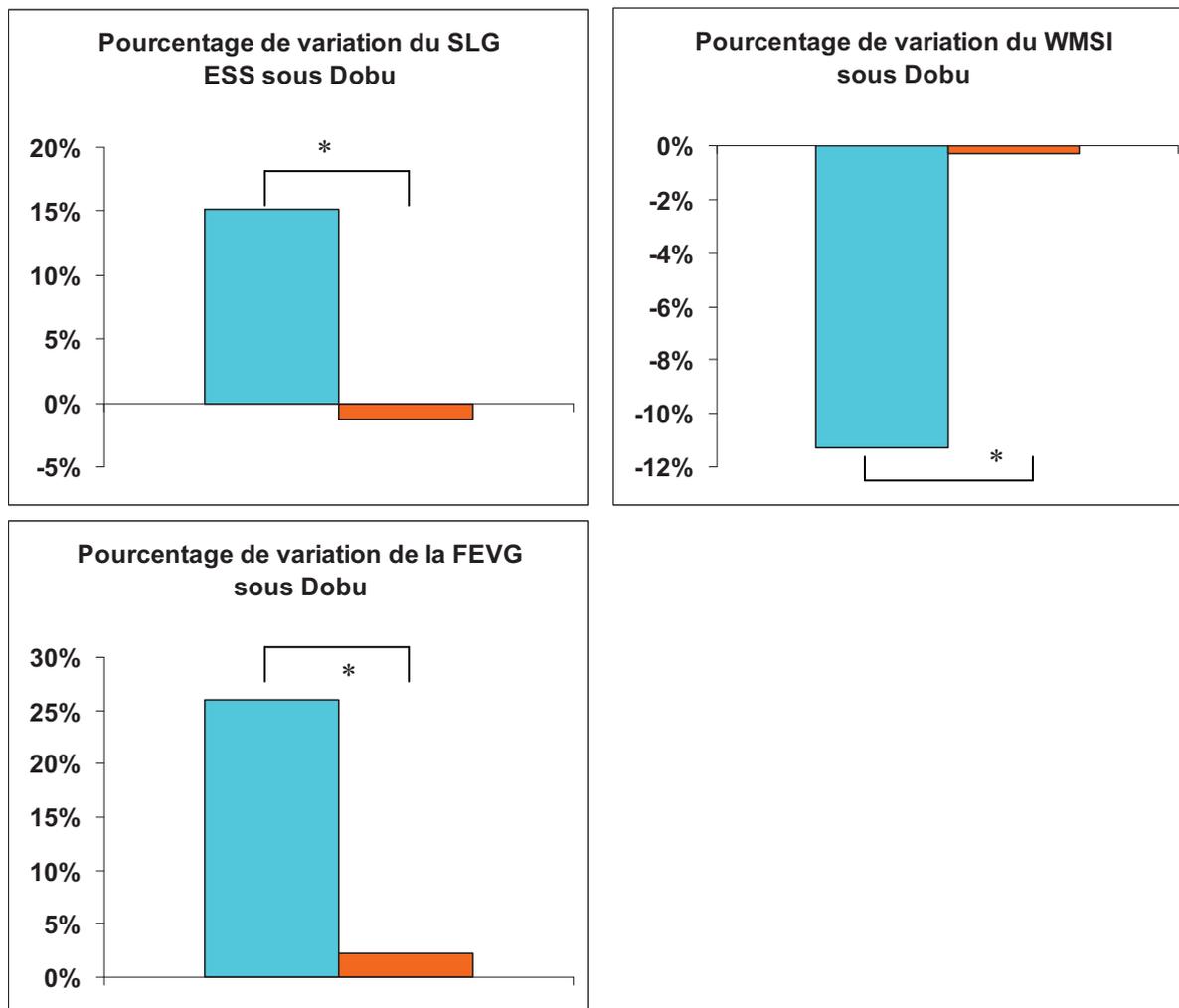


Figure 3 : Pourcentage de variation des paramètres globaux sous dobutamine chez les patients avec viabilité (en bleu) et chez les patients sans viabilité (en orange). * p < 0.05

Discussion

Dans le domaine de la cardiopathie ischémique aigue ou chronique, l'existence d'une viabilité myocardique résiduelle en zone séquellaire présente un intérêt majeur autant sur le plan thérapeutique que pronostique de récupérabilité fonctionnelle (153-163).

De nombreux travaux, expérimentaux (107,129,171-174) et cliniques (33,48,122,175-181) utilisant l'analyse des vitesses ou des déformations myocardiques en DTI au repos et/ou sous dobutamine ont montré la faisabilité de la quantification de la viabilité.

Si l'échocardiographie n'est pas la seule technique appréhendant la viabilité puisque la scintigraphie isotopique, la TEP et l'IRM avec temps de passage tardif le permettent également, elle reste une des techniques les plus facilement réalisable au lit du malade et avec un meilleur rapport coût/efficacité qui peut encore être amélioré par une quantification plus précise.

Analyse quantitative échocardiographique de la viabilité au repos : En utilisant l'échocardiographie en mode DTI, Derumeaux et al ont montré expérimentalement que l'analyse du gradient de vitesse transmural en TM couleur peut permettre de différencier l'infarctus transmural de l'infarctus non transmural (107). De même, Voigt et al (33) ont montré cliniquement que les paramètres de déformations dérivés du DTI (strain et strain rate) peuvent permettre de quantifier plus précisément la fonction des régions normales et infarctées de manière chronique.

Récemment, l'analyse des déformations myocardiques en STE a été proposée pour étudier la viabilité et caractériser le tissu cicatriciel après infarctus du myocarde (182). Becker et al ont déterminé par ce moyen qu'une valeur cut-off de déformation radiale de 16.5% permettait de différencier l'infarctus transmural de l'infarctus non transmural en se basant sur l'IRM comme référence (182,183).

Un autre travail utilisant le STE a établi une valeur cut-off de -4.5% de la déformation longitudinale segmentaire au repos pour attester de l'absence de viabilité en comparaison à l'IRM avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 82% (184).

Enfin, Park YH. et al (185) ont ajouté une valeur pronostique à la mesure de la déformation après infarctus du myocarde en terme de remodelage VG (valeur cut off de déformation longitudinale de -10.2%) et d'événements cardiaques (valeur cut off de déformation longitudinale de -6.4%).

Analyse quantitative échocardiographique de la viabilité sous dobutamine faibles doses : Sous faibles doses de dobutamine, Hanekom et al (181) ont montré que la mesure du strain et du strain rate en DTI était possible et permettait d'améliorer l'analyse visuelle du WMS en améliorant la sensibilité et la spécificité de l'analyse de

viabilité sous dobutamine et permettant ainsi de mieux prédire la récupérabilité fonctionnelle après revascularisation.

Enfin, une autre étude plus récente s'est intéressée à la déformation circonférentielle en STE au repos et sous 20µg/kg/min de dobutamine (186). Ce travail a montré une différence significative en terme d'amélioration de la déformation circonférentielle sous dobutamine dans un groupe de patients avec une FEVG <40% en comparaison avec ceux ayant une FEVG >40%. La déformation circonférentielle est passée de -10.6% à -14.7% contre de -16.8% à -21.1% dans l'autre groupe.

Discussion sur nos résultats : Notre travail a combiné une analyse quantitative des déformations myocardiques en STE en comparaison au WMS, au repos et sous faibles doses de dobutamine. Les patients avec cardiopathie ischémique, avaient des valeurs de déformation plus faibles que les sujets non-ischémiques y compris pour les segments avec un WMS à 1. Cela peut s'expliquer en partie par des dimensions ventriculaires différentes et la plus grande fréquence d'une hypertension artérielle ou d'un diabète associés. Par ailleurs, les ischémiques avaient plus souvent des médicaments connus pour avoir un effet sur les conditions de charge VG (baisse de la précharge en particulier) que les contrôles. Globalement, au repos il était difficile de prédire la viabilité, sur l'analyse seule des déformations.

Par contre, sous faibles doses de dobutamine, les patients avec viabilité amélioraient plus franchement leurs déformations longitudinale et transverse, régionales et globales ainsi que leur FEVG. Il n'y avait cependant pas de corrélation entre le pourcentage d'amélioration du WMS et celui des déformations. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la variation de la déformation circonférentielle sous dobutamine et la viabilité cependant le nombre de segments analysés en circonférentiel ici était moindre que dans le travail de Govind (186).

Faisabilité et variabilité des mesures de déformation chez les patients avec cardiopathie ischémique : La faisabilité était bonne, notamment en longitudinal, comme chez les non-ischémiques. La variabilité des mesures était acceptable concernant la déformation longitudinale. Les autres composantes de déformations

étaient nettement moins reproductibles et donc à interpréter avec précaution dans cette population de patients avec cardiomyopathie ischémique.

Limitations de l'étude : Afin de caractériser la viabilité nous nous sommes basé uniquement sur le WMS ; nous n'avons pas utilisé de méthode de référence plus robuste comme l'IRM ou la PET. De plus, il n'y a pas eu de suivi des patients et donc pas d'analyse à visée pronostique.

Conclusions et implications cliniques : Il s'agissait d'une étude préliminaire descriptive montrant la capacité de l'analyse des composantes de déformation en STE à quantifier la viabilité myocardique sous faibles doses de dobutamine. Des études à plus large échelle et comparant l'analyse des déformations myocardiques en échocardiographie à des méthodes telles que l'IRM nécessitent d'être réalisées.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les résultats de cette thèse viennent de souligner certains atouts et certaines limites de l'analyse bidimensionnelle des déformations myocardiques.

Dans un premier temps, nous avons confirmé la bonne corrélation de cette nouvelle technique échocardiographique à la méthode de référence invasive. Elle permet en effet une quantification des différentes composantes de la contraction cardiaque globale et segmentaire en s'affranchissant de la contrainte de l'angle observée avec le DTI. Toutefois, la quantification de la déformation longitudinale apparaît plus souvent réalisable, plus reproductible et plus fiable que la déformation circonférentielle et la déformation radiale. Par ailleurs, l'analyse des déformations ventriculaires gauches est à interpréter en fonction des potentielles modifications des conditions de charge.

Nous avons ensuite montré expérimentalement que l'analyse des déformations peut permettre de quantifier et de détecter des anomalies de la fonction longitudinale alors que la fonction radiale reste préservée. L'exemple le plus démonstratif est celui de l'ischémie myocardique touchant en premier lieu les couches sous-endocardiques. Expérimentalement, le STE permet de détecter l'ischémie myocardique en révélant précocement une atteinte de la déformation longitudinale en rapport avec l'architecture fibreuse sous-endocardique.

Les retombées cliniques sont directes avec la possibilité de détecter des anomalies plus précoces de la fonction myocardique dans diverses cardiopathies comme nous l'avons montré à travers ces quelques exemples. Nos résultats méritent cependant d'être confirmés par des études à plus large échelle. Enfin, une des limites de l'approche bidimensionnelle des déformations est la sortie du plan de coupe de certains marqueurs acoustiques en partie due au mouvement tridimensionnel de torsion/rotation du myocarde au cours du cycle cardiaque.

Les progrès technologiques ainsi qu'une meilleure connaissance physiopathologique des phénomènes permettront d'outrepasser les limites actuelles de l'analyse bidimensionnelle des déformations. De grands espoirs se portent vers le 3D strain qui devrait résoudre cette dernière contrainte. Par ailleurs, la fusion des informations apportées par les différentes techniques d'imagerie (échographie, scanner, IRM,

scintigraphie isotopique, cartographie électrique..) devrait également permettre améliorer le dépistage des myocardopathies et la compréhension des liens étroits entre activation électrique, anatomie, fonction et perfusion myocardique.

REFERENCES

1. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):666-669.
2. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):330-336.
3. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(9):1021-1041.
4. Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res.* 1969;24(3):339-347.
5. Greenbaum RA, Gibson DG. Regional non-uniformity of left ventricular wall movement in man. *Br Heart J.* 1981;45(1):29-34.
6. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J.* 1981;45(3):248-263.
7. Gallagher KP, Osakada G, Hess OM, Koziol JA, Kemper WS, Ross J Jr. Subepicardial segmental function during coronary stenosis and the role of myocardial fiber orientation. *Circ Res.* 1982;50(3):352-359.
8. Arts T, Veenstra PC, Reneman RS. Epicardial deformation and left ventricular wall mechanisms during ejection in the dog. *Am J Physiol.* 1982;243(3):H379-H390.
9. Waldman LK, Nosan D, Villarreal F, Covell JW. Relation between transmural deformation and local myofiber direction in canine left ventricle. *Circ Res.* 1988;63(3):550-562.
10. Villarreal FJ, Lew WY, Waldman LK, Covell JW. Transmural myocardial deformation in the ischemic canine left ventricle. *Circ Res.* 1991;68(2):368-381.

11. Rijcken J, Bovendeerd PH, Schoofs AJ, van Campen DH, Arts T. Optimization of cardiac fiber orientation for homogeneous fiber strain during ejection. *Ann Biomed Eng.* 1999;27(3):289-297.
12. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):301-319. Review.
13. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(2):H610-H620.
14. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, Khandheria BK. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1988-2001. Review.
15. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol.* 1989;64(1):66-75.
16. Gorcsan J 3rd, Deswal A, Mankad S, Mandarino WA, Mahler CM, Yamazaki N, Katz WE. Quantification of the myocardial response to low-dose dobutamine using tissue Doppler echocardiographic measures of velocity and velocity gradient. *Am J Cardiol.* 1998;81(5):615-623.
17. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1021-1029.
18. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, Portnay EL, Marshalko SJ, Radford MJ, Krumholz HM. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(4):736-742.
19. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A

statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(1):539-542.

20. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-367. Review.
21. Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation*. 1979;59(5):1024-1034.
22. Guth B, Savage R, White F, Hagan A, Samtoy L, Bloor C. Detection of ischemic wall dysfunction: comparison between M-mode echocardiography and sonomicrometry. *Am Heart J*. 1984;107(3):449-457.
23. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J*. 1990;63(4):215-220.
24. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2446-2452.
25. Ogiwara F, Koyama J, Ikeda S, Kinoshita O, Falk RH. Comparison of the strain Doppler echocardiographic features of familial amyloid polyneuropathy (FAP) and light-chain amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):538-540.
26. Weidemann F, Eyskens B, Mertens L, Di Salvo G, Strotmann J, Buyse G, Claus P, D'hooge J, Bijnsens B, Gewillig M, Sutherland GR. Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes in Friedreich's ataxia. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):622-626.
27. Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Nunez DJ, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation*. 2000;102(11):1276-1282.

28. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003;108(11):1299-1301.
29. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107(15):1978-1984.
30. Palka P, Lange A, Fleming AD, Donnelly JE, Dutka DP, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, Fox KA. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):760-768.
31. Kato TS, Izawa H, Komamura K, Noda A, Asano H, Nagata K, Hashimoto S, Oda N, Kamiya C, Kanzaki H, Hashimura K, Ueda HI, Murohara T, Kitakaze M, Yokota M. Heterogeneity of regional systolic function detected by tissue Doppler imaging is linked to impaired global left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94(10):1302-1306.
32. Yang H, Sun JP, Lever HM, Popovic ZB, Drinko JK, Greenberg NL, Shiota T, Thomas JD, Garcia MJ. Use of strain imaging in detecting segmental dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(3):233-239.
33. Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hübbert L, Kukulski T, Hatle L, Sutherland GR. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(6):588-598.
34. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2004;110(5):558-565.
35. Voigt JU, von Bibra H, Daniel WG. New techniques for the quantification of myocardial function: acoustic quantification, color kinesis, tissue Doppler and "strain rate imaging" *Z Kardiol*. 2000;89 Suppl 1:97-103. Review.

36. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Gewillig M, Bijmens B, Sutherland GR, Mertens L. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol.* 2007;99(7):974-977.
37. Bruch C, Stypmann J, Grude M, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T. Tissue Doppler imaging in patients with moderate to severe aortic valve stenosis: clinical usefulness and diagnostic accuracy. *Am Heart J.* 2004;148(4):696-702.
38. Chen J, Liu W, Zhang H, Lacy L, Yang X, Song SK, Wickline SA, Yu X. Regional ventricular wall thickening reflects changes in cardiac fiber and sheet structure during contraction: quantification with diffusion tensor MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(5):H1898-907.
39. Sedmera D. Form follows function: developmental and physiological view on ventricular myocardial architecture. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 ;28(4):526-528. Review.
40. Criscione JC, Rodriguez F, Miller DC. The myocardial band: simplicity can be a weakness. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(2):363-364.
41. Buckberg GD, Mahajan A, Jung B, Markl M, Hennig J, Ballester-Rodes M. MRI myocardial motion and fiber tracking: a confirmation of knowledge from different imaging modalities. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S165-77.
42. Zhukov L, Barr AH. Heart-muscle fiber reconstruction from diffusion tensor MRI. *Proceedings of the 14th IEEE Visualization 2003:*597-602.
43. Rankin JS, McHale PA, Arentzen CE, Ling D, Greenfield JC Jr, Anderson RW. The three-dimensional dynamic geometry of the left ventricle in the conscious dog. *Circ Res.* 1976;39(3):304-313. Review.
44. McCulloch AD, Sung D, Wilson JM, Pavelec RS, Omens JH. Flow-function relations during graded coronary occlusions in the dog: effects of transmural location and segment orientation. *Cardiovasc Res.* 1998;37(3):636-45.
45. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1175-1181.

46. LeWinter MM, Kent RS, Kroener JM, Carew TE, Covell JW. Regional differences in myocardial performance in the left ventricle of the dog. *Circ Res.* 1975;37(2):191-199.
47. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB, Belohlavek M. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):163-72.
48. Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U, Nixdorff U, Flachskampf FA, Daniel WG. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(5):415-423.
49. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;59(7):23C-30C.
50. Gallagher KP, Osakada G, Matsuzaki M, Kemper WS, Ross J Jr. Myocardial blood flow and function with critical coronary stenosis in exercising dogs. *Am J Physiol.* 1982;243(5):H698-707.
51. Bache RJ, McHale PA, Greenfield JC Jr. Transmural myocardial perfusion during restricted coronary inflow in the awake dog. *Am J Physiol.* 1977;232(6):H645-651.
52. Meissner A, Morgan JP. Contractile dysfunction and abnormal Ca²⁺ modulation during postischemic reperfusion in rat heart. *Am J Physiol.* 1995;268(1 Pt 2):H100-11.
53. Kentish JC. The effects of inorganic phosphate and creatine phosphate on force production in skinned muscles from rat ventricle. *J Physiol.* 1986;370:585-604.
54. Opie LH. Myocardial metabolism in ischemia. In Heusch, G. (ed.): *Pathophysiology and rational therapy of myocardial ischemia.* Darmstadt, Steinkopff Verlag. 1990:37-57
55. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):48-55.
56. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during

- coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33(1):87-94.
57. Maes A, Flameng W, Nuyts J, Borgers M, Shivalkar B, Ausma J, Bormans G, Schiepers C, De Roo M, Mortelmans L. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. Correlation with PET findings. *Circulation.* 1994;90(2):735-745.
58. vom Dahl J, Eitzman DT, al-Aouar ZR, Kanter HL, Hicks RJ, Deeb GM, Kirsh MM, Schwaiger M. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation.* 1994;90(5):2356-2366.
59. Wong ND, Gardin JM, Kurosaki T, Anton-Culver H, Sidney S, Roseman J, Gidding S. Echocardiographic left ventricular systolic function and volumes in young adults: distribution and factors influencing variability. *Am Heart J.* 1995;129(3):571-577.
60. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, Raisaro A, de Servi S, Valdes-Cruz LM, Sahn DJ, Tronconi L. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation.* 1989;80:1287-1292.
61. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:426-440.
62. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:474-480.
63. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1527-1533.
64. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:448-454.

65. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JL. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:420-432.
66. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:201-208.
67. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-1463.
68. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002;105:1387-1393.
69. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation.* 1998;97:473-483.
70. Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan M, Ohmori K, DeMaria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:262-269.
71. Lafitte S, Matsugata H, Peters B, Togni M, Strachan M, Kwan OL, DeMaria AN. Comparative value of dobutamine and adenosine stress in the detection of coronary stenosis with myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 2001;103(22):2724-2730.
72. Lima JA, Jeremy R, Guier W, Bouton S, Zerhouni EA, McVeigh E, Buchalter MB, Weisfeldt ML, Shapiro EP, Weiss JL. Accurate systolic wall thickening by nuclear

- magnetic resonance imaging with tissue tagging: correlation with sonomicrometers in normal and ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(7):1741-1751.
73. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988;169(1):59-63.
74. Ingels NB Jr, Daughters GT 2nd, Davies SR, Macdonald IB. Stereo photogrammetric studies on the dynamic geometry of the canine left ventricular epicardium. *J Biomech*. 1971;4(6):541-550.
75. Arts T, Reneman RS. Measurement of deformation of canine epicardium in vivo during cardiac cycle. *Am J Physiol*. 1980;239(3):H432-H437.
76. Sabbah HN, Marzilli M, Stein PD. The relative role of subendocardium and subepicardium in left ventricular mechanics. *Am J Physiol*. 1981;240(6):H920-H926.
77. Waldman LK, Fung YC, Covell JW. Transmural myocardial deformation in the canine left ventricle. Normal in vivo three-dimensional finite strains. *Circ Res*. 1985;57(1):152-163.
78. Prinzen FW, Arts T, van der Vusse GJ, Coumans WA, Reneman RS. Gradients in fiber shortening and metabolism across ischemic left ventricular wall. *Am J Physiol*. 1986;250(2 Pt 2):H255-264.
79. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154-170. Review.
80. Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart*. 2003;89 Suppl 3:iii9-iii17.
81. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(7):788-802. Review.
82. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1313-1327. Review.

83. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(3):207-214. Review.
84. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(3):234-243. Review.
85. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *nt J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(5):479-491. Review.
86. Artis NJ, Oxborough DL, Williams G, Pepper CB, Tan LB. Two-dimensional strain imaging: a new echocardiographic advance with research and clinical applications. *Int J Cardiol.* 2008;123(3):240-248.
87. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25 Suppl 1:9-22. Review.
88. Zagzebski JA. Essentials of ultrasound physics. *Doppler Implement* 1996;5:90.
89. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum.* 2000;36:197-202.
90. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11(11):1013-1019.
91. Belohlavek M, Bartleson VB, Zobitz ME. Real-time strain rate imaging: validation of peak compression and expansion rates by a tissue-mimicking phantom. *Echocardiography.* 2001;18(7):565-571.
92. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000;102(10):1158-1164.
93. Edvardsen T, Urheim S, Skulstad H, Steine K, Ihlen H, Smiseth OA. Quantification of left ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography: added value of measuring pre- and postejection velocities in ischemic myocardium. *Circulation.* 2002;105(17):2071-2077.
94. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate

- echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-56.
95. Herbots L, Maes F, D'hooge J, Claus P, Dymarkowski S, Mertens P, Mortelmans L, Bijmens B, Bogaert J, Rademakers FE, Sutherland GR. Quantifying myocardial deformation throughout the cardiac cycle: a comparison of ultrasound strain rate, grey-scale M-mode and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2004;30(5):591-598.
96. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-310.
97. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, Sukmawan R, Koyama Y, Watanabe N, Tamano S, Shinomura R, Komuro I, Yoshida K. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(12):1234-1238.
98. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, Abraham TP, Belohlavek M. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1247-53.
99. Langeland S, D'hooge J, Claessens T, Claus P, Verdonck P, Suetens P, Sutherland GR, Bijmens B. RF-based two-dimensional cardiac strain estimation: a validation study in a tissue-mimicking phantom. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(11):1537-1546.
100. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, Sutherland GR. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation*. 2005;112:2157-62.
101. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789-93.

102. Gallagher KP, Osakada G, Matsuzaki M, Miller M, Kemper WS, Ross J Jr. Nonuniformity of inner and outer systolic wall thickening in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1985;249(2 Pt 2):H241-H248.
103. Myers JH, Stirling MC, Choy M, Buda AJ, Gallagher KP. Direct measurement of inner and outer wall thickening dynamics with epicardial echocardiography. *Circulation.* 1986;74(1):164-172.
104. Matsuzaki M, Tanaka N, Toma Y, Miura T, Katayama K, Ozaki M, Ono S, Yano M, Kohno M, Kusukawa R. Effect of changing afterload and inotropic states on inner and outer ventricular wall thickening. *Am J Physiol.* 1992;263(1 Pt 2):H109-H116.
105. Matre K, Fanneløp T, Dahle GO, Heimdal A, Grong K. Radial strain gradient across the normal myocardial wall in open-chest pigs measured with doppler strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(10):1066-1073.
106. Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, Pontier G, André-Fouet X, Cribier A. Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium. *Circulation.* 2000;101(12):1390-1395.
107. Derumeaux G, Loufoua J, Pontier G, Cribier A, Ovize M. Tissue Doppler imaging differentiates transmural from nontransmural acute myocardial infarction after reperfusion therapy. *Circulation.* 2001;103(4):589-596.
108. Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH. The relationship between myocardial blood flow and contraction by myocardial layer in the canine left ventricle during ischemia. *Circ Res.* 1981;48(3):430-438.
109. Bolli R, Patel BS, Hartley CJ, Thornby JI, Jeroudi MO, Roberts R. Nonuniform transmural recovery of contractile function in stunned myocardium. *Am J Physiol.* 1989;257(2 Pt 2):H375-H385.
110. Wang J, Urheim S, Korinek J, Abraham TP, McMahon EM, Belohlavek M. Analysis of postsystolic myocardial thickening work in selective myocardial layers during progressive myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(9):1102-1111.

111. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, Ovize M, Derumeaux G. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr.* 2009.
112. Andersen NH, Terkelsen CJ, Sloth E, Poulsen SH. Influence of preload alterations on parameters of systolic left ventricular long-axis function: a Doppler tissue study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(9):941-947.
113. Frank O. Zur dynamik des herzmuskels. *Z. Biol.* 1895;32:450-457
114. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation.* 1989;80(1):87-98. Review.
115. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Chin H, Dunlap R, Ryan C, Myler RK. Supine bicycle stress echocardiography versus tomographic thallium-201 exercise imaging for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 1993;6(2):177-185.
116. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation.* 1991;83(5):1605-1614.
117. Marwick T, Willemart B, D'Hondt AM, Baudhuin T, Wijns W, Detry JM, Melin J. Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and ^{99m}Tc-MIBI single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1993;87(2):345-354.
118. Previtali M, Lanzarini L, Fétiqueau R, Poli A, Ferrario M, Falcone C, Mussini A. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993;72(12):865-870.
119. Severi S, Picano E, Michelassi C, Lattanzi F, Landi P, Distante A, L'Abbate A. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circulation.* 1994;89(3):1160-1173.

120. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Büchi M, Knüsel PR, Marincek B, Lüscher TF, von Schulthess GK. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*. 2001;103(18):2230-2235.
121. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der Meer P, Tries HP, Gianfagna P, Fioretti P, Bax JJ, Katz MA, Erbel R, Hanrath P. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J*. 2002;23(10):821-829.
122. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation*. 2003;107:2120-2126.
123. Lafitte S, Reant P, Labrousse L, Bordachar P, Tariosse L, Beauvoit B, Serri K, Bonoron-Adèle S, Roudaut R, Dos Santos P. Effects of right, left, and biventricular pacing on myocardial perfusion in ischemic conditions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1121-1128.
124. Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, Ay T, Roelants V, D'hondt AM, Melin JA, Vanoverschelde JL. Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography. Comparison with technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):257-264.
125. Gaibazzi N, Reverberi C, Squeri A, De Iaco G, Ardissino D, Gherli T. Contrast stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with chest pain but without acute coronary syndrome: incremental value of myocardial perfusion. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):404-410.
126. Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan GM, Ohmori K, DeMaria AN. Comparative value of dobutamine and adenosine stress in the detection of coronary stenosis with myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 2001;103:2724-2730.

127. Glenny RW, Bernard S, Brinkley M. Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *J Appl Physiol.* 1993;74(5):2585-2597.
128. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):2026-2033.
129. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, De Scheerder I, Bijmens B, Rademakers FE. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(2):H792-H799.
130. Weidemann F, Dommke C, Bijmens B, Claus P, D'hooge J, Mertens P, Verbeken E, Maes A, Van de Werf F, De Scheerder I, Sutherland GR. Defining the transmural extent of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging: implications for identifying intramural viability: an experimental study. *Circulation.* 2003;107(6):883-888.
131. Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation.* 2002;105:987-992.
132. Marwick TH, Brunken R, Meland N, Brochet E, Baer FM, Binder T, et al. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine practice: comparison with wall motion and technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography. The Nycomed NC100100 Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1260-1269.
133. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, et al. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:741-747.
134. Korosoglou G, Dubart AE, DaSilva KG Jr, Labadze N, Hardt S, Hansen A, et al. Real-time myocardial perfusion imaging for pharmacologic stress testing: added

- value to single photon emission computed tomography. *Am Heart J.* 2006;151:131-138.
135. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation.* 1995;92(7):1680-1692. Review.
136. Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, Pislaru C, Khandheria B, Seward JB, Pellikka PA. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1531-1537.
137. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'hooge J, Weidemann F, Rademakers F, Bijmens B, Hatle L, Sutherland GR. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(8):1087-1097.
138. Fonseca CG, Oxenham HC, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA. Aging alters patterns of regional nonuniformity in LV strain relaxation: a 3-D MR tissue tagging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(2):H621-H630.
139. Ennis DB, Epstein FH, Kellman P, Fananapazir L, McVeigh ER, Arai AE. Assessment of regional systolic and diastolic dysfunction in familial hypertrophic cardiomyopathy using MR tagging. *Magn Reson Med.* 2003;50(3):638-642.
140. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, Iwase M, Murohara T, Yokota M. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation.* 2004;110(25):3808-3814.
141. Mishiro Y, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Yamada H, Abe M, Onose Y, Ito S, Nishitani H, Harada M, Taoka Y. Regional left ventricular myocardial contraction abnormalities and asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy evaluated by magnetic resonance spatial modulation of magnetization myocardial tagging. *Jpn Circ J.* 1999;63(6):442-446.
142. Richand V, Lafitte S, Reant P, Serri K, Lafitte M, Brette S, Kerouani A, Chalabi H, Dos Santos P, Douard H, Roudaut R. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer

- players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100(1):128-132.
143. Jaïs P, Peng JT, Shah DC, Garrigue S, Hocini M, Yamane T, Haïssaguerre M, Barold SS, Roudaut R, Clémenty J. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:623-625
144. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med.* 2003;114:51-5.
145. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:709-715. Review.
146. Reant P, Lafitte S, Jaïs P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, Pillois X, Clémenty J, Haïssaguerre M, Roudaut R. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112:2896-2903.
147. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2373-2383.
148. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J.* 2006;27:1979-2030.
149. Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1983;51:336-340.

150. Mattioli AV, Castelli A, Andria A, Mattioli G. Clinical and echocardiographic features influencing recovery of atrial function after cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998;82:1368-1371.
151. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:777-802.
152. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2007;93:155-158.
153. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond).* 2004;106:53-60.
154. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, Roudaut R. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:414-419.
155. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, Macfarlane PW, Murray GD, Mule JD, Vered Z, Lahiri A; Carvedilol hibernating reversible ischaemia trial: marker of success investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9377):14-21.
156. Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation.* 1993;88(2):430-436.
157. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversibly dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):617-626.
158. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;91(3):663-670.

159. Nagueh SF, Vaduganathan P, Ali N, Blaustein A, Verani MS, Winters WL Jr, Zoghbi WA. Identification of hibernating myocardium: comparative accuracy of myocardial contrast echocardiography, rest-redistribution thallium-201 tomography and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):985-993.
160. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med.* 1998;339(3):173-181. Review.
161. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, Oh JK, Zoghbi WA, Marwick TH. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):921-926.
162. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation.* 1979;60(6):1259-1269.
163. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-677.
164. Abraham WT, Bristow MR. Specialized centers for heart failure management. *Circulation.* 1997;96(9):2755-2757.
165. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1451-1460.
166. Sicari R, Picano E, Cortigiani L, Borges AC, Varga A, Palagi C, Bigi R, Rossini R, Pasanisi E; VIDA (Viability Identification with Dobutamine Administration) Study Group. Prognostic value of myocardial viability recognized by low-dose dobutamine echocardiography in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1263-1266.
167. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der Meer P, Tries HP, Gianfagna P, Fioretti P, Bax JJ, Katz MA, Erbel R, Hanrath P.

- Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J.* 2002;23(10):821-829.
168. Cain P, Khoury V, Short L, Marwick TH. Usefulness of quantitative echocardiographic techniques to predict recovery of regional and global left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91(4):391-396.
169. Gorcsan J 3rd. Echocardiographic strain imaging for myocardial viability: an improvement over visual assessment? *Circulation.* 2005;112(25):3820-3822.
170. Hoffmann R. Tissue Doppler and innovative myocardial-deformation imaging techniques for assessment of myocardial viability. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21(5):438-442. Review.
171. Jamal F, Szilard M, Kukulski T, Liu XS, D'hooge J, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Descheerder I, Sutherland GR. Changes in systolic and postsystolic wall thickening during acute coronary occlusion and reperfusion in closed-chest pigs: Implications for the assessment of regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(7):691-697.
172. Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, Kukulski T, D'hooge J, Bijnens B, Van de Werf F, De Scheerder I, Sutherland GR. Noninvasive quantification of the contractile reserve of stunned myocardium by ultrasonic strain rate and strain. *Circulation.* 2001;104(9):1059-1065.
173. Jamal F, Kukulski T, Sutherland GR, Weidemann F, D'hooge J, Bijnens B, Derumeaux G. Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional myocardial function after an acute infarction? An ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(7):723-730.
174. Lyseggen E, Skulstad H, Helle-Valle T, Vartdal T, Urheim S, Rabben SI, Opdahl A, Ihlen H, Smiseth OA. Myocardial strain analysis in acute coronary occlusion: a tool to assess myocardial viability and reperfusion. *Circulation.* 2005;112(25):3901-3910.
175. Meluzin J, Cigarroa CG, Brickner ME, Cerny J, Spinarova L, Frelich M, Stetka F, Groch L, Grayburn PA. Dobutamine echocardiography in predicting

- improvement in global left ventricular systolic function after coronary bypass or angioplasty in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol.* 1995;76(12):877-880.
176. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):595-606. Review.
177. Nishino M, Tanouchi J, Tanaka K, Ito T, Kato J, Iwai K, Tanahashi H, Hori M, Yamada Y, Kamada T. Dobutamine stress echocardiography at 7.5 mg/kg/min using color tissue Doppler imaging M-mode safely predicts reversible dysfunction early after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1999;83(3):340-344.
178. Yuan D, Kühl H, Nowak B, Kleinhans E, Kaiser HJ, Franke A, Büll U, Hanrath P, Hoffmann R. Pulsed tissue Doppler imaging to assess myocardial viability by quantification of regional myocardial functional reserve. *Echocardiography.* 2001;18(8):657-664.
179. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Heussen N, Kühl H, Kaiser HJ, Büll U, Hanrath P. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(3):443-449.
180. Zhang Y, Chan AK, Yu CM, Yip GW, Fung JW, Lam WW, So NM, Wang M, Wu EB, Wong JT, Sanderson JE. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction: a validation study using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(5):864-871.
181. Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L, Case C, Mundy J, Hawley C, Marwick TH. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization. *Circulation.* 2005;112(25):3892-3900.
182. Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kühl H, Neizel M, Katoh M, Kramann R, Wildberger J, Kelm M, Hoffmann R. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1473-1481.

183. Becker M, Hoffmann R, Kühl HP, Grawe H, Katoh M, Kramann R, Bücken A, Hanrath P, Heussen N. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural extent in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2560-2566.
184. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2009;104(3):312-317.
185. Park YH, Kang SJ, Song JK, Lee EY, Song JM, Kang DH, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):262-267.
186. Govind SC, Gopal AS, Netyö A, Nowak J, Brodin LA, Patrianakos A, Ramesh SS, Saha S. Quantification of low-dose dobutamine stress using speckle tracking echocardiography in coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(5):607-612.

ANNEXE

(ARTICLES PUBLIES)

Experimental Validation of Circumferential, Longitudinal, and Radial 2-Dimensional Strain During Dobutamine Stress Echocardiography in Ischemic Conditions

Patricia Reant, MD,*† Louis Labrousse, MD,*† Stephane Lafitte, MD, PhD,*† Pierre Bordachar, MD,*† Xavier Pillois, PhD,* Lilliane Tariosse, MS,* Simone Bonoron-Adele, MS,* Philippe Padois, MS,* Claude Deville, MD,† Raymond Roudaut, MD,† Pierre Dos Santos, MD, PhD*†
Bordeaux, France

Objectives	The aim of this study was to assess and validate 2-dimensional (2D) strain for the detection of ischemia during dobutamine stress echocardiography (DSE).
Background	Evaluation of abnormalities of left ventricular (LV) function from wall thickening during DSE is unsatisfactory and requires a high level of expertise.
Methods	In 10 open-chest anesthetized pigs, myocardial deformation was studied before and during dobutamine infusion, under control and ischemic conditions produced by various degrees of coronary artery constriction: 2 of nonflow-limiting stenoses (NFLS) of increasing severity reducing left anterior descending artery hyperemic flow by 40% and 70% and 2 flow-limiting stenoses (FLS) reducing resting coronary flow by 25% and 50%. Agreement between 2D strain echocardiography and sonomicrometry (reference method) was evaluated by linear regression and Bland-Altman analysis.
Results	Good correlation and agreement were observed between 2-dimensional strain and sonomicrometry at rest and during dobutamine infusion; longitudinal strain: $r = 0.77$, $p < 0.001$ and $r = 0.80$, $p < 0.001$; radial strain: $r = 0.57$, $p < 0.05$ and $r = 0.63$, $p < 0.05$; and circumferential strain: $r = 0.74$, $p < 0.001$ and $r = 0.58$, $p < 0.001$. Circumferential and longitudinal strains in the risk area were significantly decreased at rest in the presence of FLS and during dobutamine infusion in the presence of NFLS. By contrast, radial strain was significantly decreased in the presence of severe FLS only during dobutamine infusion.
Conclusions	The 2D strain provides accurate assessment of LV regional function. Evaluation of circumferential and longitudinal strains during DSE has real potential for quantitative evaluation of LV deformation in the routine assessment of ischemia. (J Am Coll Cardiol 2008;51:149–57) © 2008 by the American College of Cardiology Foundation

Evaluation of ischemia is essential to the diagnosis of coronary artery disease. The evaluation of abnormalities of left ventricular (LV) function by qualitative estimation of wall thickening (WT) during dobutamine stress echocardiography (DSE) is somewhat subjective and requires a high level of expertise to obtain correct readings (1).

Tissue Doppler imaging and derived strain and strain rate measurements have been proposed to better quantify regional contraction abnormalities at rest or during DSE. However,

these techniques depend on Doppler angle and lack reproducibility, which limit their clinical application (2–8).

See page 158

More recently 2-dimensional (2D) strain, a new echocardiographic technique based on speckle tracking, enables simultaneous evaluation of the 3 components of myocardial deformation (i.e., circumferential strain [CS], longitudinal strain [LS], and radial strain [RS]) by automatic tracking of myocardial segments. The tracking system is based on gray-scale B-mode images. The deformation data are obtained by automatic measurement of the distance between 2 pixels of a LV segment during the cardiac cycle and are

From *INSERM U828 and IFR4, University of Bordeaux 2, and the †Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France. Dr. Reant was supported by the French Federation of Cardiology.

Manuscript received May 24, 2007; revised manuscript received June 28, 2007, accepted July 10, 2007.

Abbreviations and Acronyms

2D	= two-dimensional
CA	= control area
CS	= circumferential strain
DSE	= dobutamine stress echocardiography
ICC	= intraclass correlation coefficient
LAD	= left anterior descending coronary artery
LS	= longitudinal strain
LV	= left ventricle
RA	= risk area
RS	= radial strain
WT	= wall thickening

independent of angle. Radial and longitudinal myocardial deformations are analyzed in the apical view, and RS and CS are simultaneously obtained from the parasternal short-axis view. The software tracks a large number of small regions of the LV wall during the contraction cycle and averages their motions with spline interpolation before extracting regional motion curves. Two-dimensional strain has been shown to be accurate in the detection of contraction changes during ischemia, dobutamine infusion, and increase in afterload (9–12).

On the basis of these considerations, we explored the potential of 2-dimensional strain for the detection of ischemia during DSE in pigs.

Methods

Animal preparation. The experimental protocols complied with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (13). Ten male York pigs, weighing between 30 and 45 kg (38 ± 3 kg) and free of clinically evident disease, were used for this study. Each animal was sedated with an intramuscular injection of 20 mg/kg ketamine hydrochloride plus acepromazine (1 ml) and anesthetized with sodium pentobarbital (10 mg/kg). A slow intravenous infusion of saline maintained hydration throughout the surgery, and anesthesia was maintained by continuous intravenous perfusion of ketamine (500 mg/h). Rectal temperature was monitored and kept constant at 37.5°C to 38.6°C using a fluid-filled heating pad. The trachea was intubated through a midline cervical incision for connection to a respirator (Servo B, Siemens Medical Solutions, Saint-Denis, France). The pigs were then ventilated using room air supplemented with oxygen. Arterial blood gases were monitored periodically (Radiometer, Copenhagen, Denmark), and ventilatory parameters were adjusted to maintain blood gases within physiologic ranges. A fluid-filled catheter was advanced into the proximal aorta via the left carotid artery for continuous monitoring of systemic arterial pressure. A sternotomy was performed. The heart was suspended in a pericardial cradle, and the left anterior descending (LAD) coronary artery was isolated proximal to the first or second diagonal branch. An ultrasonic flow probe (Transonic Systems Inc., Ithaca, New York) was positioned around the LAD coronary artery for continuous measurement of mean coronary flow. A screw occluder was then placed around the LAD coronary artery, immediately downstream of the ultrasonic flow probe. Heparin (100 IU/kg) was injected intravenously. The chest incision was covered with moistened gauze to avoid desic-

cation and provide thermal insulation. The pigs were then allowed to stabilize for 20 min after the surgical preparation and before experimentation.

Assessment of contraction by sonomicrometry. For the sonomicrometric measurements, a Sonometrics digital ultrasonic measurement system (Sonometrics Corp., London, Ontario, Canada) was used. Three pairs of segment-length ultrasonic crystals (2 mm) were inserted via a small scalpel incision in the LV anterior wall.

To investigate RS, a first pair of crystals was placed and sutured, 1 crystal in the inner layer (placed obliquely to avoid damage to the myocardium under study) and another crystal in the outer layer of the LV anterior wall. To analyze LS, a second pair of crystals was positioned parallel to the long axis of the LV. For CS assessments, a third crystal pair was placed perpendicular to the long axis of the LV. The longitudinal, circumferential, and radial peak systolic strains were obtained by calculation of the instantaneous distance between crystals normalized to the end-diastolic length. Sonomicrometric data were acquired immediately before the echocardiographic data and then switched off during echocardiographic data acquisition.

Assessment of contraction by echocardiography. A Vivid 7 (GE Medical Systems, Horten, Norway) was used to acquire echocardiographic data with a 4-MHz transducer placed directly on the epicardium. The transducer was fixed in a saline-filled latex bag. B-mode second harmonic images (mean frame rate = 75 Hz) were recorded in parasternal, apical 4-chamber, apical 2-chamber, and apical 3-chamber views. The imaging planes were matched to the crystal positions by direct echocardiographic visualization of the crystals inserted into the wall. The data were stored and transferred to a computer for postprocessing analyses. The recordings were analyzed with Echopac software (GE Medical Systems). The CS, RS, and WT were obtained in the parasternal short-axis view. Apical views were used to measure LS in the risk (RA, anterior wall) and control areas (CAs) (inferolateral wall). Echocardiographic analysis consisted of measurement of the peak of strain in the end-systolic phase within the RA and the CA. Figure 1 shows an example of peak CS in RA and in CA in the absence (panel A) and presence of coronary stenosis (panel B).

Experimental protocol. Figure 2 shows the different stages of the protocol. After baseline evaluation, 4 stages of ischemia of increasing severity were applied: 2 stages of nonflow-limiting stenoses (NFLS) and 2 stages of flow-limiting stenoses (FLS). The NFLS were set to obtain reductions of LAD flow in hyperemia (obtained by 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ adenosine infusion) by 40% and 70%, respectively. FLS were set to obtain reductions of LAD baseline resting flow by 25% and 50%, respectively. Aortic pressure, LAD flow, and sonomicrometric and echocardiographic data were obtained for each stage (baseline and

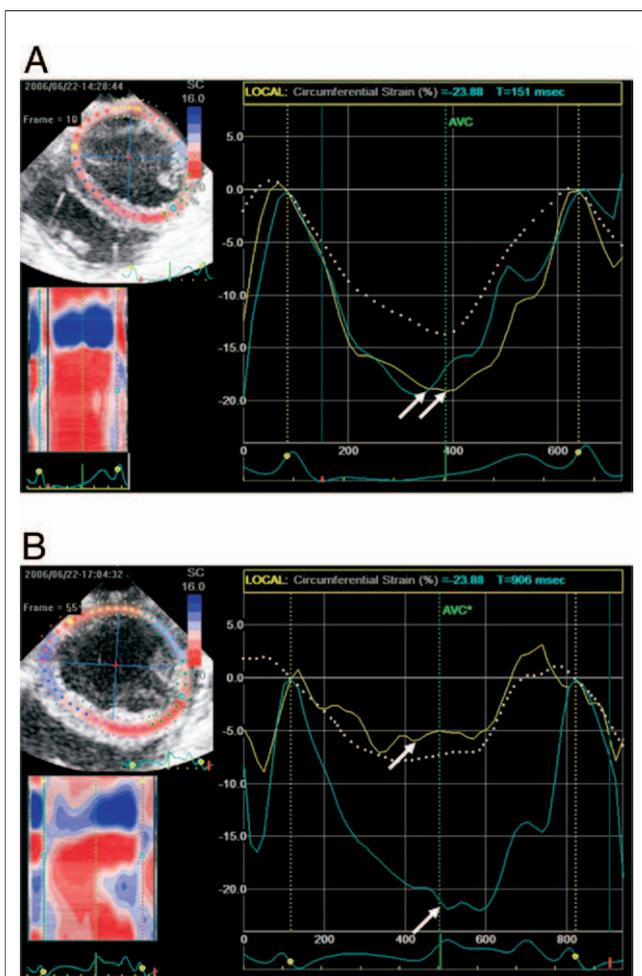


Figure 1 Example

Quantification of peaks (white arrows) in circumferential strain in end systole in risk areas (yellow curve) and control areas (blue curve) in the (A) absence of coronary stenosis and (B) presence of flow-limiting stenosis 25%.

the 4 ischemia stages) before and after a 15-min period of continuous intravenous dobutamine infusion (30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

After the end of dobutamine infusion, the animals were allowed to return to resting conditions (30 min). The animals were sacrificed at the end of the experiment while they were under deep anesthesia.

Statistical analysis. Data were expressed as means \pm standard deviation. Statistical analysis was performed with StatEl software (ad Science, Paris, France). The agreement between sonomicrometry and 2D strain was assessed by linear regression analysis and the Bland and Altman method (14). The intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated as a measure of consistency between the 2D strain and sonomicrometry. Hemodynamic and echocardiographic measurements were compared by a paired Student *t* test and when necessary by the Mann and Whitney test. A *p* value of <0.05 was considered significant.

Intraobserver and interobserver variability was measured by calculating the ratio of the mean difference between 2 measurements over the mean of those measurements.

Results

Hemodynamic data. Basic hemodynamic parameters obtained during the experimental conditions are summarized in Table 1. Induction of NFLS or FLS did not induce any significant changes in heart rate or blood pressure. Infusion of dobutamine was systematically followed by a significant increase in heart rate (mean, approximately +24%, $p < 0.05$) and systolic blood pressure (approximately +17%, $p = \text{NS}$), and this effect occurred to the same extent with or without coronary artery stenosis. Dobutamine also induced a significant increase in coronary flow, but this effect was more pronounced in the absence than in the presence of coronary artery stenosis (+100%, +92%, +60%, +62%, and +48% in the absence and in the presence of NFLS 40%, NFLS 70%, FLS 25% and FLS 50%, respectively).

Validation of 2D strain. The data obtained under all experimental conditions were pooled to evaluate the agreement between the 2 techniques, 2D strain and sonomicrometry. Figures 3 to 5 display linear regression analyses (panels A, C, and E) and Bland and Altman analyses (panels B, D, and F) between 2D strains and sonomicrometry for LS, RS, and CS pooled (at rest + during dobutamine infusion), at rest and during dobutamine infusion. Good correlation and agreement were observed between the 2D strain echocardiographic and sonomicrometric data pooled at rest + during dobutamine infusion, at rest, and during dobutamine infusion for LS ($r = 0.81$, $p < 0.001$, ICC = 0.95; $r = 0.77$, $p < 0.001$, ICC = 0.96 and $r = 0.80$, $p < 0.001$, ICC = 0.93, respectively), RS ($r = 0.61$, $p < 0.01$, ICC = 0.98; $r = 0.57$, $p < 0.05$, ICC = 0.98 and $r = 0.63$, $p < 0.05$, ICC = 0.98, respectively), and CS ($r = 0.69$, $p < 0.001$, ICC = 0.62; $r = 0.74$, $p < 0.001$, ICC = 0.73 and $r = 0.58$, $p < 0.001$, ICC = 0.50, respectively).

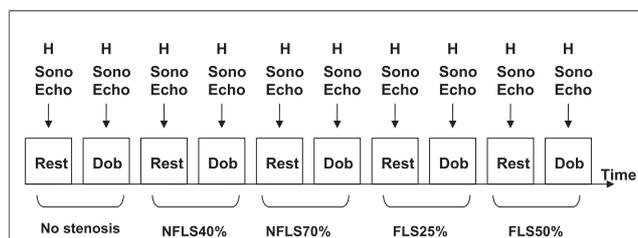


Figure 2 Experimental Protocol

Hemodynamic data, echocardiographic measurements, and sonomicrometry were recorded during control and ischemic conditions, at rest, and during dobutamine infusion. Stabilization periods of 15 min was defined for dobutamine stress measurements and 30 min after the end of the dobutamine infusion to return to resting condition. Dob = dobutamine; FLS 25% = flow-limiting stenosis with 25% reduction in LAD resting flow; H = hemodynamic measurements; LAD = left anterior descending coronary artery mean; NFLS 40% = nonflow-limiting stenosis with 40% reduction in LAD hyperemic flow.

Table 1 Hemodynamic Parameters	No Stenosis						NFLS 40%		NFLS 70%		FLS 25%		FLS 50%																		
	Rest		Dobutamine		Rest		Dobutamine		Rest		Dobutamine		Rest		Dobutamine																
	HR	DBP	SBP	DBP	LADBF	HR	DBP	SBP	DBP	LADBF	HR	DBP	SBP	DBP	LADBF	HR	DBP	SBP	DBP	LADBF											
	120 ± 11	153 ± 13†	123 ± 15	102 ± 28	29.7 ± 6.6	122 ± 17	105 ± 33	69 ± 34	67 ± 35	57.1 ± 16.4†	150 ± 14†	123 ± 51	70 ± 37	46.9 ± 16.1*	29.3 ± 7.5	119 ± 21	102 ± 31	67 ± 30	22.5 ± 5.9†*	144 ± 12†	122 ± 49	72 ± 34	36.5 ± 14.9†*	114 ± 18	107 ± 35	77 ± 33	14.4 ± 6.2*	139 ± 19†	123 ± 45	83 ± 37	21.3 ± 17*

*p < 0.05 versus no stenosis; †p < 0.05 versus rest.

DBP = diastolic blood pressure (mm Hg); FLS 25% = flow-limiting stenosis with 25% reduction in LAD resting flow; HR = heart rate (beats per min); LAD = left anterior descending coronary artery mean; LADBF = left anterior descending coronary artery blood flow (ml/min); NFLS 40% = nonflow-limiting stenosis with 40% reduction in LAD hyperemic flow; SBP = systolic blood pressure (mm Hg).

Effects of ischemia and dobutamine on strain. Figure 6 summarizes the measurements of myocardial strain obtained by 2D strain and WT evaluation in RA and CA before and after infusion of dobutamine with and without ischemia.

During control conditions (no ischemia), dobutamine infusion significantly increased CS by $16.5\% \pm 18\%$, LS by $23\% \pm 21\%$, RS by $55\% \pm 45\%$, and WT by $44\% \pm 13\%$, and these same effects were seen in the sonomicrometric measurements.

At rest, induction of NFLS 40% and NFLS 70% tended to reduce CS and LS in RA without reaching significance. FLS 25% significantly reduced LS (approximately -27% , $p < 0.05$), and FLS 50% reduced CS (approximately -26% , $p < 0.05$). RS was not significantly reduced at rest.

Dobutamine stress echocardiography detected abnormalities in strain in RA during ischemic conditions. The effects of coronary artery stenosis on the different strains were more pronounced during dobutamine infusion. The NFLS 40% did not induce any significant changes in the different strains, NFLS 70% induced significant reduction in LS (approximately -17% , $p < 0.05$) and CS (approximately -17% , $p < 0.05$) but not in RS. FLS 50% significantly decreased LS (approximately -39% , $p < 0.01$), CS (approximately -26% , $p < 0.05$), RS (approximately -28% , $p < 0.05$), and WT (approximately -29% , $p < 0.05$).

In summary, decreases in LS and CS were observed at an earlier stage of ischemia than those in RS.

Reproducibility. The intraobserver and interobserver variabilities for the different 2-dimensional strain values are listed in Table 2. The largest difference was observed for RS during dobutamine infusion.

Discussion

This experimental study was designed to find out if assessment of 2D strain could detect contraction abnormalities induced by ischemia. The ultimate aim was to determine its potential for diagnosis of coronary artery disease in man. We investigated the effects of acute coronary artery constriction in pigs subjected to dobutamine-induced stress. Our main findings were 2D strain was as reliable as sonomicrometry for detection of myocardial contraction abnormalities under both baseline and ischemic conditions at rest and during dobutamine infusion and CS and LS detected coronary stenoses at an earlier stage than did RS both at rest and during dobutamine challenge.

Over the past decade, dobutamine echocardiography has become an essential tool in the management of patients with suspected coronary artery disease. Its reliability is comparable to that of nuclear magnetic investigation with a higher access level and at a lower cost (15). However, this technique requires considerable experience, as demonstrated by differences in sensitivity and specificity between novices and experienced operators (1). This real limitation stems from the fact that this method is based on a qualitative analysis of

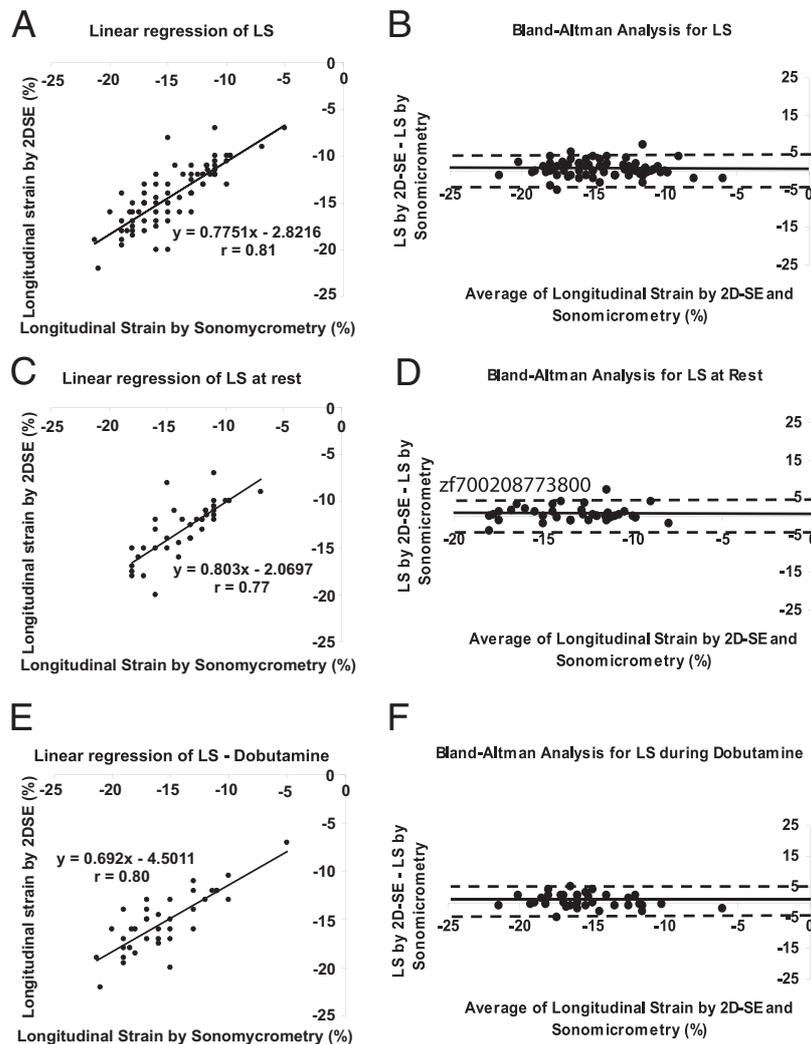


Figure 3 Comparison of Longitudinal 2D Strain With Sonomicrometry Under Control and Ischemic Conditions at Rest and After an Intravenous Infusion of 30 µg/kg/min Dobutamine

(A) Linear regression analysis of pooled data (at rest + after intravenous infusion of 30 µg/kg/min dobutamine). (B) Bland-Altman analysis of pooled data (at rest + after infusion of dobutamine). (C) Linear regression analysis at rest. (D) Bland-Altman analysis at rest. (E) Linear regression analysis after dobutamine infusion. (F) Bland-Altman analysis after dobutamine infusion.

wall contraction abnormalities. The reliability and reproducibility of stress echocardiography has been improved by the advent of quantitative techniques. For instance, the speckle tracking method automatically obtains deformation measurements in the 3 main axes based on pure gray-scale ultrasound imaging.

In the present study, good agreement was found between 2-dimensional strain and sonomicrometric data. LS, CS, and RS components were estimated almost simultaneously and compared between rest and stress situations. Several experimental studies have validated 2D strain echocardiographic techniques (with sonomicrometry) during dobutamine infusion (9,11) or during ischemia (10–12). However, in these studies, the ischemia consisted of an acute coronary occlusion and not coronary stenoses of different severities as

in the present study, and dobutamine was not infused during the ischemic condition but was evaluated separately.

In clinical studies, 2D strain has been evaluated for distinguishing transmural from nontransmural infarction (16,17). More recently Ingul et al. (18) investigated myocardial deformation during DSE in 197 patients by automated analysis and concluded that this technique was feasible and accurate and could enhance sensitivity in the hands of expert investigators. Automated deformation was based on velocity gradient and segment length methods of measuring longitudinal motion within a region of interest tracked through the cardiac cycle. Both methods had comparable sensitivities and specificities that were superior to conventional reading. To our knowledge, the present experimental study is the first to simultaneously assess the 3

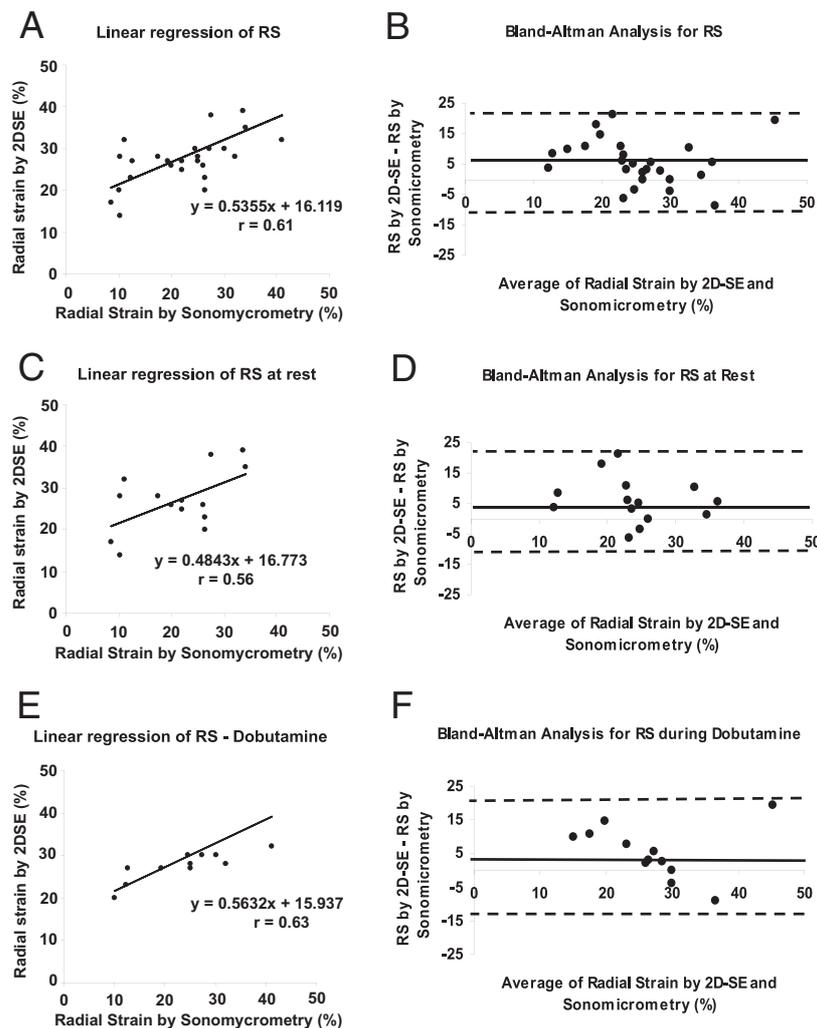


Figure 4 Comparison of Radial 2D Strain With Sonomicrometry Under Control and Ischemic Conditions at Rest and After an Intravenous Infusion of 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Dobutamine

(A) Linear regression analysis of pooled data (at rest + after intravenous infusion of 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dobutamine). (B) Bland-Altman analysis of pooled data (at rest + after infusion of dobutamine). (C) Linear regression analysis at rest. (D) Bland-Altman analysis at rest. (E) Linear regression analysis after dobutamine infusion. (F) Bland-Altman analysis after dobutamine infusion.

different strain components during stress echocardiography in the presence of different extents of coronary stenosis.

We feel that 2D strain represents a better parameter than WT for early detection of myocardial contraction abnormalities during DSE. The 2D strain can evaluate longitudinal or circumferential abnormalities, which precede the decrease in radial deformation in ischemia. Since subendocardial myocardial fibers, which are mainly longitudinally oriented, are more susceptible to ischemia, it might be expected that the longitudinal function is altered earlier than the radial function (as assessed by the WT parameter) (19,20). This could explain why LS decreased at lower degrees of coronary constriction and probably at lower doses of dobutamine than did RS. The distribution of myocardial fibers within the wall has clinical implications for quantifying

inducible ischemia during DSE. Myocardial deformations should perhaps be explored independently in the different LV myocardial layers (subepicardial, midendocardial, and subendocardial).

Study limitations. In this study, the acute induction of a coronary artery constriction is not truly representative of the chronic progression of coronary artery disease in humans, in which adaptive processes such as LV remodeling, collateral flow, and angiogenesis take place. Nevertheless, changes in LV deformation were assessed under dobutamine-induced stress in a manner similar to that employed in routine clinical practice. Although such differences might have affected the extent of the stress-induced modifications, they were unlikely to have affected the sonomicrometric and 2D strain measurements differently.

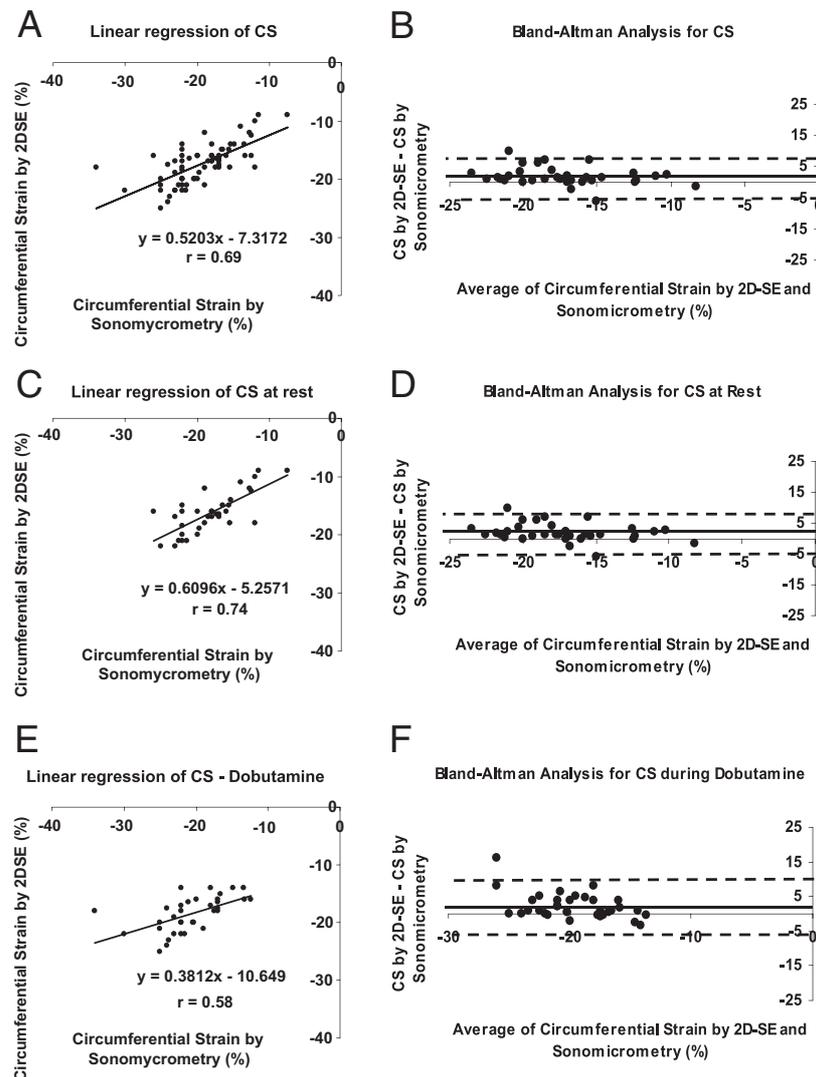


Figure 5 Comparison of Circumferential 2D Strain With Sonomicrometry Under Control and Ischemic Conditions at Rest and After an Intravenous Infusion of 30 µg/kg/min Dobutamine

(A) Linear regression analysis of pooled data (at rest + after intravenous infusion of 30 µg/kg/min dobutamine). (B) Bland-Altman analysis of pooled data (at rest + after infusion of dobutamine). (C) Linear regression analysis at rest. (D) Bland-Altman analysis at rest. (E) Linear regression analysis after dobutamine infusion. (F) Bland-Altman analysis after dobutamine infusion.

Stage levels were defined by coronary flow reduction, which could be different than myocardial perfusion. However, our model has been previously validated using microspheres (21).

There are significant changes in regional and global mechanics after opening the pericardium. The numeric values and the pattern of changes may be different in closed-chest models and humans.

The frame rate used for the ultrasound data was 70 to 80 Hz. A high temporal resolution is required for high heart rates, such as during DSE. This could explain why the intraobserver and interobserver variabilities were lower during the dobutamine infusion, when heart rate increased to 150 to 155 beats/min.

The reproducibility of 2D RS was lower than that for LS or CS, as previously observed (22). This could be partly explained by the larger amplitude of this strain compared with the other 2 and possibly also by the capacity of the software in this axis.

The number of comparative values was less for RS than for LS or CS, as we have found it more difficult to obtain a good signal for the sonomicrometric evaluation of RS (Figs. 2 to 4). Such difficulties have also been noted by Korinek *et al.* (10).

Although variations between echocardiographic evaluation and sonomicrometry could be partly explained by misalignment between the ultrasound plane and the crystals, we took care to keep the ultrasound crystals

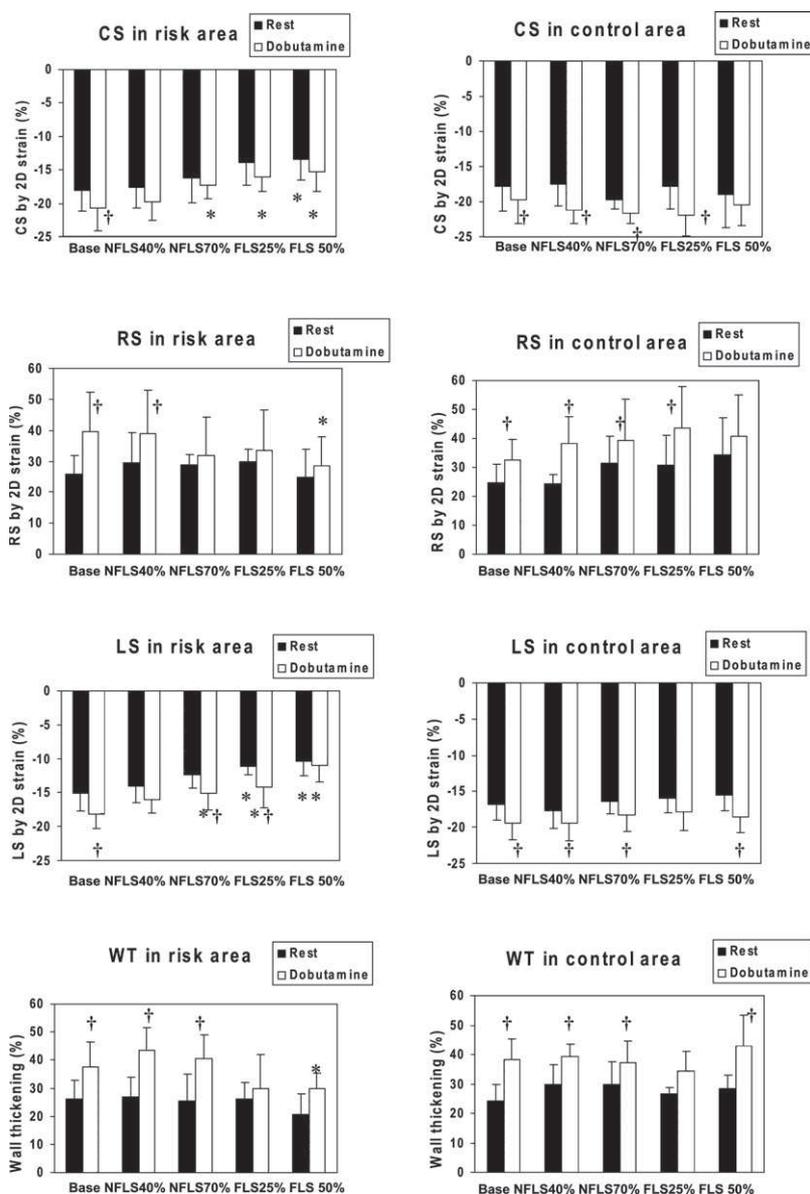


Figure 6 Myocardial Strains Measured by 2D Strain in RA and CA at Rest and During Dobutamine Stress

*p < 0.05 versus no stenosis (base); †p < 0.05 versus rest. CS = circumferential strain (in %); LS = longitudinal strain (in %); RS = radial strain (in %); WT = wall thickening (in %); other abbreviations as in Figure 2.

Table 2 Variabilities of Myocardial Strain Measurement by 2-Dimensional Strain

	Longitudinal Strain	Circumferential Strain	Radial Strain	Mean Strain Variation
Intraobserver				
Rest	7.9%	9%	11%	10%
Dobutamine	10%	11%	15%	13%
Interobserver				
Rest	7.5%	10%	13.5%	11%
Dobutamine	11.5%	12%	15.5%	13.5%

There was higher variability for radial than for longitudinal or circumferential strains and more variability during dobutamine infusion than under resting conditions.

within the echocardiographic view throughout the data acquisitions.

Conclusions

The 2D strain is a new technique with real potential for quantitative evaluation of myocardial function. During DSE under ischemic conditions, abnormalities in CS and LS were detected before radial dysfunction, and thus they provide an earlier indication of coronary stenosis. Clinical studies with 2-dimensional strain during DSE are needed to confirm these experimental findings.

Reprint requests and correspondence: Dr. Stephane Lafitte, Hopital Cardiologique, Haut-Leveque, Avenue de Magellan, 33604 Pessac, France. E-mail: stephane.lafitte@chu-bordeaux.fr.

REFERENCES

1. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:666–9.
2. Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, et al. Noninvasive quantification of the contractile reserve of stunned myocardium by ultrasonic strain rate and strain. *Circulation* 2001;104:1059–65.
3. Weidemann F, Dommke C, Bijmens B, et al. Defining the transmural of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging: implications for identifying intramural viability: an experimental study. *Circulation* 2003;107:883–8.
4. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120–6.
5. Støylen A, Heimdal A, Bjørnstad K, et al. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:1053–64.
6. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102:1158–64.
7. Voigt JU, Nixdorff U, Bogdan R, et al. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:1517–25.
8. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:726–30.
9. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, et al. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1234–8.
10. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1247–53.
11. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005;112:2157–62.
12. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789–93.
13. Institute of Laboratory Animal Resources; Commission on Life Sciences; National Research Council. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington, DC: National Academy Press, 1996.
14. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
15. Thanigaraj S, Nease RF Jr., Schechtman KB, Wade RL, Loslo S, Perez JE. Use of contrast for image enhancement during stress echocardiography is cost-effective and reduces additional diagnostic testing. *Am J Cardiol* 2001;87:1430–2.
16. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of sub-endocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2026–33.
17. Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural infarction in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2560–6.
18. Ingul CB, Støylen A, Slordahl SA, Wiseth R, Burgess M, Marwick TH. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiographic validation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1651–9.
19. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 1990;63:215–20.
20. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981;45:248–63.
21. Lafitte S, Reant P, Labrousse L, et al. Effect of right, left, and biventricular pacing in myocardial perfusion in ischemic conditions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1121–8.
22. Serri K, Reant P, Lafitte M, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175–81.

Quantitative Analysis of Function and Perfusion during Dobutamine Stress in the Detection of Coronary Stenoses: Two-Dimensional Strain and Contrast Echocardiography Investigations

Patricia Reant, MD*†#; Louis Labrousse, MD*†#; Stephane Lafitte, MD, PhD*†#;

Lilianne Tariosse*; Simone Bonoron-Adele, PhD*; Philippe Padois, PhD*;

Raymond Roudaut, MD†#; Pierre Dos Santos, MD, PhD*†#; Anthony DeMaria, MD, FACC[§]

* Inserm U828, IFR4, Pessac, France; † University Bordeaux 2, France; # C-H-U of Bordeaux,
Bordeaux-Pessac, France; § UCSD, San Diego, California

Brief title: 2D strain versus MCE during stress echo

Words count: 5448 (5814 with Tables and Figures (366))

Conflicts of interest or financial statement to disclose: none.

Address all correspondence to:

Dr Stephane Lafitte

Hopital Cardiologique Haut-Leveque

Avenue de Magellan

33604 Pessac, France

Tel: +33 5 57 65 64 85

Fax: +33 5 57 65 60 12

Email: stephane.lafitte@chu-bordeaux.fr

Abstract

Background: The recent development of accurate methods to measure two-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography has reactivated the debate as to the respective value of myocardial perfusion versus myocardial function assessment in detecting coronary stenoses. The aim of our study was to compare the effects of progressive coronary constrictions on two-dimensional strain and myocardial contrast echocardiography parameters during stress conditions. **Methods:** Nine open-chest pigs were studied in the setting of various degrees of coronary constrictions. Two-dimensional strain and myocardial contrast echocardiography with Flash refilling sequence acquisitions were obtained at rest and during dobutamine infusion. Values of longitudinal strain (LS), circumferential strain (CS), radial strain (RS) and wall thickening as well as myocardial perfusion parameter (A.b) were then calculated. **Results:** At rest, accuracy for detecting coronary stenosis was higher for CS, LS, and A.b (74%, 67%, and 69%, respectively) than for RS or wall thickening (62% and 64%, respectively). Dobutamine stress echocardiography increased the accuracy of A.b and LS to 77% and to 73%, respectively. Sensitivity during stress was higher for CS (93%) and A.b (77%) whereas specificity was higher for LS (89%) than for other parameters. Combined evaluations (CS+A.b, CS+LS, and LS+A.b) during dobutamine stress echocardiography improved both sensitivity and accuracy for detecting coronary stenosis. **Conclusion:** Quantitative evaluation of contraction by longitudinal and circumferential strain analysis and perfusion (A.b) during stress echocardiography resulted in similar accuracy levels whereas the radial component was less accurate. Maximal sensitivities and accuracies were obtained by combined evaluations during stress.

Key words: stress ■ contrast echocardiography ■ strain ■ dobutamine ■ heart function

Abbreviation List

Circumferential strain	CS
Longitudinal strain	LS
Radial strain	RS
Myocardial blood flow	A.b
Wall thickening	WT
Receiving operating characteristics	ROC
Risk area	RA
Control area	CA
Non-flow-limiting stenosis	NFLS
Flow-limiting stenosis	FLS

Identification of coronary stenosis by qualitative assessment of left ventricular wall thickening (WT) during dobutamine stress echocardiography is still highly dependent on the expertise of the interpreter.¹ According to the ischemic cascade theory, perfusion abnormalities should be detected at lesser degrees of coronary stenosis than radial function abnormalities.² It has therefore been hypothesized that evaluation of perfusion may improve the detection of coronary artery disease. Myocardial contrast echocardiography using a real-time Flash-refilling sequence has been validated for the detection of perfusion defects.³⁻⁶ Comparison of quantitative myocardial contrast echocardiography with radial contraction evaluated by M-mode confirmed the superiority of myocardial perfusion assessment in detecting coronary stenosis both at rest and during stress.⁶

A recently developed ultrasonic technique to measure two-dimensional strain based on speckle tracking allows for simultaneous assessment of circumferential, longitudinal, and radial myocardial deformations. This technique overcomes the angle-dependent limitations of strain assessment by tissue Doppler by analyzing greyscale B-mode images independently, yielding a more robust dataset for quantifying myocardial contractility. In both experimental⁷⁻¹¹ and clinical studies¹²⁻¹³, two-dimensional strain has been shown to be feasible and accurate in the detection of contraction changes during ischemia under control conditions and during dobutamine infusion.

The availability of enhanced myocardial contrast echocardiography and strain techniques has rekindled the debate as to the respective value of assessing myocardial perfusion versus myocardial function in detecting coronary stenosis during stress echocardiography. This experimental open chest study conducted in piglets was designed to assess the effects of progressive coronary artery constriction on myocardial contraction assessed using WT and two-dimensional strain, and to analyze these effects in relation with myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography.

METHODS

Animal Preparation

The experimental protocols were handled in compliance with the *Guiding Principles in the Use and Care of Animals* (National Institutes of Health, No.85-23, revised 1996). Nine male York pigs, weighing 40±3kg, were sedated with ketamine hydrochloride (20mg/kg) plus acepromazine (1mL) and anesthetized with sodium pentobarbital (10mg/kg) and ketamine (500mg/h) during surgery. Following tracheal intubation, the pigs were ventilated with a respirator (Siemens Servo B, room air supplemented with oxygen, Siemens, Erlangen, Germany). Two fluid-filled catheters were advanced: one into the proximal aorta *via* the left carotid artery for monitoring systemic arterial pressure, and one into the right jugular vein for drug and fluid infusions. After sternotomy, the heart was suspended in a pericardial cradle, and the left anterior descending coronary artery was isolated proximally to the first diagonal branch. An ultrasonic flow probe (Transonic Systems Inc., USA) was positioned around the coronary artery for measuring mean coronary blood flow, and a screw-occluder was then placed around.

Assessment of Contraction by Echocardiography

Echocardiographic data were acquired with a Vivid 7 (General Electric Medical System[®], Horten, Norway) using a 4-MHz transducer placed directly on the epicardium. The transducer was fixed in a saline-filled latex bag. For speckle-tracking strain analysis, routine B-mode gray-scale images (mean frame rate 75±5Hz) were recorded in parasternal and apical views by manual application of the transducer. The recordings were analyzed offline using Echopac PC software (General Electric Medical System[®]). Segmental circumferential and end-systolic radial strains as well as WT were quantified in the parasternal mid-level short-axis view. Apical views were used to measure LS in risk area (RA, anterior wall) and in control area (CA, inferior wall). The initial contour of endocardial border was manually delineated in end-systole and automatically tracked frame by frame with myocardial wall. The quality of the tracking could be verified by the operator, and both the contour and the region of interest were readjusted for optimal evaluation.

Assessment of Myocardial Perfusion by Contrast Echocardiography

Myocardial contrast echocardiography was performed using a HP Sonos 5500 (Philips® Healthcare, 5680 DA Best, the Netherlands) capable of low energy real-time imaging. Short-axis midpapillary muscle images were obtained with the transducer fixed on a saline-filled latex bag positioned on the left ventricular antero-lateral wall. Sonovue® (Bracco Mano, Switzerland) was continuously infused at a rate of 1mL/min. Flash sequences were performed consisting of 10 high energy (1.7 mechanical index) consecutive pulses which produced bubble destruction, followed by low energy (0.1 mechanical index) image acquisition of 20 cardiac cycles which enabled visualization of subsequent refilling. End-systolic images were selected for subsequent quantitative analysis. Perfusion sequences were analyzed using QLAB® software (Philips). Two regions of interest were manually traced in the mid-wall myocardium in short-axis view in RA and CA. Myocardial contrast echocardiography quantification parameters were obtained from the analysis of the refilling sequence according to the fitted exponential function: $y=A(1-\exp^{-bt})+C$ (A: peak plateau amplitude or myocardial blood volume, b: rate constant of signal intensity increase or red blood cell velocity). The product of A and b (A.b) provides a measure of myocardial blood flow, which well correlated with microsphere evaluation in previous studies.^{6,14,15}

Experimental Protocol

After baseline recordings, four grades of coronary artery constriction of increasing severity were applied: two stages of non-flow-limiting stenosis at rest (NFLS) and two stages of flow-limiting stenosis at rest (FLS). NFLS were applied to obtain a 40% and 70% reduction in coronary artery flow during hyperemia produced by 140µg/kg/min adenosine infusion. FLS were calibrated to induce 25% and 50% reductions in coronary artery baseline resting flow. Mean left anterior descending coronary artery flow was measured at rest and during hyperemia induced by adenosine infusion. Adenosine infusion was only used to cause hyperemia and to augment flow in order to calibrate NFLS, and not as a diagnostic stress test. The dose of adenosine was adjusted to maximize hyperemia without causing systemic hypotension. The four grades of coronary constriction of increasing severity were done in the same sequence in order to avoid myocardial preconditioning which could have modified the results. Aortic pressure and echocardiographic data was obtained at baseline and during the four constriction conditions both before and after a 15-min period of continuous intravenous dobutamine infusion at a rate of 30µg.kg⁻¹.min⁻¹. Dobutamine was then stopped during 30min to allow for full recovery of function and perfusion. Coronary perfusion area was determined in the left ventricle short-axis as the myocardial area devoid of opacification after contrast infusion during complete left anterior descending coronary artery occlusion, and corresponded to anterior and antero-septal walls. The animals were sacrificed under deep anesthesia.

Statistical Analysis

Summary data are expressed as means ± SD. SPSS version 11.5 and Statal software (ad Science, Paris, France) were used for statistical analysis. Hemodynamic and echocardiographic measurements were compared using the Mann-Whitney test. $P<0.05$ was considered significant. Normal values were obtained during baseline measurements. We defined baseline stage as normal state and considered all stages of coronary stenosis abnormal. The optimal value for detecting coronary constriction by strain, WT, and A.b measurements was determined from receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis. The optimal cut-off point was chosen as the whole value giving the best composite of specificity and sensitivity. Area under the ROC curves was used to compare the accuracies of tested modalities using the Hanley and McNeil method.¹⁶⁻¹⁷ Accuracy was calculated as the total number of true positive and true negative tests divided by the total number of measurements. Intra- and interobserver variability of two-dimensional strain was measured at rest and during dobutamine stress. To reduce intraobserver variations, the main interpreter performed all measurements twice. To reduce interobserver variations, all measurements were performed separately by a second blinded interpreter.

RESULTS

Hemodynamic Data

The basic hemodynamic parameters obtained during all experimental conditions are summarized in Table 1. Creation of NFLS or FLS did not induce any significant changes in heart rate or arterial blood pressure. Infusion of dobutamine was followed by a significant increase in heart rate (mean +29%, $P<0.01$), and this effect was observed to the same extent both in the absence and presence of left anterior descending coronary artery constriction.

Effects of Ischemia on Absolute Values of Strain observed at Rest

Figure 1 summarizes the measurements of two-dimensional strains and WT in RA and CA, before and during dobutamine infusion, in the absence (base) and presence of coronary constrictions.

At rest, NFLS40% and NFLS70% did not induce any significant change in function. FLS25% significantly reduced LS and CS at rest in the RA compared to the CA (-26% and -30%, respectively, $P<0.05$), whereas WT and RS were significantly reduced by the more severe degree of constriction (FLS50%). In CA, baseline values for strain were similar to those of RA, and we did not observe any change in response to any level of constriction. Figure 2A further illustrates the changes in A.b, LS, CS, and RS in RA observed at rest for each coronary constriction level compared to “base”.

Effects of Dobutamine on Absolute Changes in Strain in Conditions of Coronary Artery Constriction

Compared to values observed at rest in the absence of coronary artery stenosis, dobutamine infusion increased CS by 16%, LS by 11%, RS by 35%, and WT by 40%. The effects of coronary constriction on individual strain parameters were more pronounced during dobutamine-induced pharmacologic stress than at rest, and occurred at a lower magnitude of coronary artery constriction. A significant reduction in LS and CS was observed at NFLS70% (-12% and -14%, respectively, $P<0.05$), while a significant decrease in absolute RS and WT did not occur until the FLS50% was imposed ($P<0.05$). (Figure 1) Figure 2B summarizes percent changes in A.b, LS, CS, and RS in RA during dobutamine infusion for each level of coronary artery constriction in comparison to baseline.

Effects of Coronary Constriction on Myocardial Perfusion (A.b)

Figure 3A summarizes the measurements of A.b in RA, before and during dobutamine, in the absence and presence of coronary constriction. At rest in the RA, A.b was 6.3 ± 0.9 , increasing to 11.7 ± 2.2 during dobutamine infusion (+86%, $P<0.01$). FLS25% significantly reduced A.b parameter compared to baseline (no coronary constriction) (4.8 ± 0.5 vs. 6.3 ± 2.7 , $P<0.05$). During dobutamine infusion, NFLS70% significantly reduced A.b from 11.7 ± 2.2 to 7.5 ± 1.6 ($P<0.01$). Figure 2 shows the percent change of A.b induced by each coronary artery constriction level compared to baseline, at rest (panel A) and during dobutamine infusion (panel B). The effects of coronary artery constriction on individual perfusion parameters were more pronounced during dobutamine infusion than at rest, and occurred at a lower magnitude of constriction. Figure 3B summarizes the measurements of A.b RA/CA ratio at rest and during dobutamine infusion. At rest, the values started to decline when FLS25% was imposed, whereas during dobutamine infusion, NFLS70% was sufficient to induce a significant decrease in ratio values (-25% compared to baseline, $P<0.05$).

Comparison of the Different Parameters in the Diagnosis of Ischemia

Table 2 shows area under ROC curves allowing determination of optimal cut-off values for sensitivity, specificity, and accuracy for each parameter in detecting ischemia at rest and during dobutamine stress echocardiography. At rest, the area under ROC curve values for A.b, LS, CS, RS, and WT were 0.66, 0.66, 0.76, 0.53, and 0.55, respectively (Table 2, Figure 4A). Area under ROC curve of RS was

significantly lower than for CS ($P<0.05$). Optimal cut-off value was 5.7 for A.b, -13.5% for LS, -22% for CS, 43% for RS, and 47% for WT. Based on these optimal cut-off values, sensitivity was higher for CS (77%) than for the other parameters. Specificity was higher for LS (89%) than for A.b (75%), CS (71%), or radial parameters. Accuracy was 69% for A.b, 67% for LS, and 74% for CS. The combinations of CS+A.b and CS+LS provided higher sensitivities (88% and 85%, respectively) and accuracies (83% and 80%, respectively) (Table 3).

During dobutamine stress, higher areas under ROC curves were observed for A.b, CS, and LS (0.83, 0.79 and 0.77, respectively) than for radial parameters (Table 2, Figure 4B). Area under ROC curve of RS was significantly different from those of LS, CS, and A.b ($P<0.05$). The optimal cut-off value was 9.2 for A.b, -16.5% for LS, -25.5% for CS, 64% for RS, and 60% for WT. Sensitivity was higher for CS (93%) and A.b (77%), whereas specificity was higher for LS (89%). Accuracy was 77% for A.b, 73% for LS, and 74% for CS. The combinations of CS+A.b, LS+A.b and CS+LS afforded sensitivities of 96%, 85% and 93%, and accuracies of 84%, 83% and 84%, respectively.

Reproducibility

The intra- and interobserver variabilities for the different two-dimensional strain values are reported in Table 4. The largest difference was observed for RS and during dobutamine infusion.

DISCUSSION

The aim of this experimental study was to compare quantitative analysis of myocardial function using two-dimensional echocardiographic strain with myocardial perfusion using myocardial contrast echocardiography in the detection of coronary stenosis. Our main findings were: 1) At rest, abnormalities of contraction, identified by longitudinal and circumferential strains and perfusion (A.b) analysis, occurred at an earlier stage of coronary artery constriction than radial dysfunction; 2) During dobutamine infusion, perfusion and contraction abnormalities (LS and CS) were both observed at NFLS70%; 3) Analysis of individual strain components demonstrated substantial heterogeneity in the presence of stenosis. Whereas LS and CS exhibited abnormalities at the same degree of constriction as perfusion, RS was depressed only at the most severe level of stenosis; and 4) Strain and perfusion yielded similar diagnostic accuracy during dobutamine stress, with the exception of radial strain. Combination of CS+A.b, LS+A.b, and CS+LS increased both sensitivities and accuracies in detecting coronary stenosis during dobutamine stress.

Strain Analysis Accuracy during Dobutamine Stress Echocardiography

Two-dimensional strain is a new echocardiographic technique based on speckle tracking, which allows accurate quantification of myocardial function and improves coronary stenosis detection at rest and during dobutamine stress echocardiography. Several prior experimental studies have validated the accuracy of two-dimensional echocardiographic strain techniques compared to sonomicrometry during dobutamine infusion^{7,9} or during ischemia.⁸⁻¹⁰ However, these studies consisted of acute total coronary occlusion and not progressive coronary constriction. In addition, dobutamine was not infused during the stenosis but was evaluated separately. We have previously established the correlation between strain measurements by speckle tracking and sonomicrometry in the presence of progressive coronary constrictions at rest and during dobutamine.¹¹ The present experimental study simultaneously assesses the three different strain components during dobutamine stress echocardiography. We observed a more important increase in RS (+35%) during dobutamine infusion comparatively to LS (+11%) and CS (+16%). Our results are comparable to previous studies. Increase in RS during dobutamine infusion varied between +24% to +50%,^{7,18,19} whereas increase in LS was less pronounced, i.e., +11 to +15%.²⁰⁻²¹ Dobutamine infusion is known to induce an increase in left ventricular afterload, and as recently shown by Donal *et al*, increased afterload induces a different response in longitudinal and radial functions; longitudinal function was early impaired, whereas radial function remained preserved.²² Longitudinal fibers seemed to be more sensitive to this increase, whereas radial function remained preserved. This observation could partly account for the lower increase in LS than in RS in

response to dobutamine infusion. This hypothesis is sustained by the fact that, in a clinical setting of chronic afterload increase such as aortic stenosis, LS is altered earlier than RS.²³ Moreover, mechanical constraints could have probably partly participated to explain this observation with a more important limitation for fibers compression than for fibers expansion.

In the presence of various severity grades of coronary artery stenosis, we found that abnormalities of longitudinal and circumferential strain precede the decrease in radial deformation, confirming a previous hypothesis.^{24,25} Effectively, it has been argued that because fibers are mostly oriented longitudinally in subendocardial layers, circumferentially in mid layers, and radially in subepicardial layers,²⁴ and as subendocardial layers are more susceptible to ischemia,²⁵ hence longitudinally and circumferential functions might be altered while radial function is still preserved.⁹ A recent study by Chan *et al.* confirmed the utility of assessing myocardial deformation heterogeneity in the detection of ischemia. Whereby RS was reduced in transmural infarct segments and relatively preserved in subendocardial infarct segments, CS was decreased in transmural as compared to subendocardial infarcts and normal myocardium, while LS was reduced in all infarcts irrespective of their extent.²⁶

Perfusion versus Function Analysis in Ischemia Detection

According to the ischemic cascade theory, perfusion abnormalities should be detected at lesser degrees of coronary stenosis than abnormalities of function identified by WT.² Prior experimental comparison between quantitative myocardial contrast echocardiography and radial myocardial contraction evaluation by M-mode (radial WT) confirmed the superiority of myocardial perfusion over contraction assessment, both at rest and during dobutamine infusion, in detecting coronary artery stenosis⁶. It has been thought that the enhanced sophistication of strain analysis of tissue deformation would improve the detection of coronary artery stenosis compared to standard analysis of WT. Our study demonstrates that perfusion abnormalities can be accurately detected at a lesser degree of coronary stenosis than contractile abnormalities defined by abnormal WT on two-dimensional echo. However, abnormal tissue deformation detected by assessment of CS and LS appeared at a similar grade of coronary stenosis as the perfusion decrease during stress. These data demonstrates that recording of individual deformation components by more specific techniques such as two-dimensional strain is more sensitive than conventional radial analysis (WT) in the detection of coronary stenosis. At rest, the evaluation of function by CS yielded a slightly greater area under the ROC curves than A.b, LS, RS, or WT. However, during dobutamine stress echocardiography, the area under the curve was slightly greater for myocardial contrast echocardiography (A.b) than for LS and CS. Assuming clinical recordings comparable to those obtained in this experimental study, one would anticipate that assessment of perfusion, CS, and LS should yield slightly better results in identifying coronary artery stenoses than radial function evaluation.

Perfusion and Function: Combined Analysis in Detection of Ischemia

Although increasing the magnitude of coronary artery stenosis produced more pronounced alterations of perfusion than strain, the combined analysis of function and perfusion provided improved sensitivity and accuracy. In a previous clinical study using SPECT and dobutamine stress echocardiography, Marwick *et al.* showed that the combination of wall motion and myocardial contrast echocardiography assessments provided the best compromise between sensitivity and specificity.²⁷ Shimoni *et al.* showed that the combination of myocardial contrast echocardiography and wall motion evaluation, during bicycle and treadmill exercise echocardiography, provided the correlation with SPECT and the optimal compromise between sensitivity and specificity, with the highest accuracy (86%).²⁸ Elhendy *et al.* showed that sensitivity of myocardial contrast echocardiography during dobutamine stress was higher than that of wall motion analysis at maximal stress (91% vs 70%). However, specificity was lower for myocardial contrast echocardiography than for wall motion (51% vs 74%). Overall accuracy was higher for myocardial contrast echo than for wall motion analysis (81% vs 71%).²⁹ Korosoglou *et al.* demonstrated that assessment of myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography added value to wall motion analysis during conventional stress by increasing the sensitivity (85% sensitivity and 85% accuracy for myocardial contrast echocardiography vs. 75% sensitivity and 81% accuracy for wall motion analysis alone).³⁰

Mor-Avi *et al.* have previously demonstrated the feasibility of simultaneous combined online assessment of myocardial perfusion and regional left ventricular function by analysis of contrast-enhanced power modulation images. Their studies suggest that combined online assessment of myocardial perfusion and regional left ventricular function by this technique could improve the echocardiographic diagnosis of myocardial ischemia.³¹⁻³²

Study Limitations

In this study, the acute induction of a coronary artery constriction does not truly mimic chronic progression of coronary artery disease in humans where adaptive processes such as the development of collateral flow take place. After opening the pericardium, there are also significant changes in regional and global mechanics. The numeric values and the pattern of changes may be different in closed chest models and humans. With respect to clinical usefulness, it seems to be too early to apply this technique accurately when using the actual frame rates in the presence of a heart rate averaging 170 bpm. We assume that adenosine infusion increased mean coronary flow about 2.5 fold in the present study could be a bit lower than we could have expected in animals (i.e., 3 to 4 fold) but the dose of adenosine was adjusted to maximize hyperemia without causing systemic hypotension or bradycardia. Dobutamine infusion rate ($30\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) used in this study is not the maximal rate applied in clinical routine practice ($40\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Our protocol was designed to generate an average heart rate increase still compatible with two-dimensional strain and myocardial contrast echocardiography analysis. Consequently, increases in heart rate \times systolic blood pressure might not have been maximal. These submaximal increases may explain why radial and wall motion abnormalities were observed during severe coronary artery constriction only. Increases in CS, LS, RS, and WT with dobutamine in the CA were not significantly different when compared to rest, while there was a significant increase in RS and WT in the RA at the first stages. This difference could be explained, at least partly, by the small sample size and the existing heterogeneity between antero-septal and posterior walls as previously reported by Bogaert *et al.*³² As expected, because NFLS stages were obtained by decreasing hyperemic coronary flow only, areas under ROC curves were logically lower at rest than during dobutamine infusion. In our results, ROC are reflective of all coronary constriction (both NFLS and FLS) levels. It should be greater if ROC analysis should have been performed for each coronary constriction level. A multilayer strain echocardiographic analysis would be more sensitive in detecting subendocardial ischemia but current Echopac software is not able to investigate layers separately. To date, it allows only quantification of a mean value of strain in the entire wall thickness, but not in two or three different myocardial layers. Finally, we only investigated systolic strain in our study, but since diastolic abnormalities precede systolic abnormalities during ischemia, investigation of diastolic strain could also be of interest in detecting coronary stenoses.

Conclusion and Clinical Implications

Quantitative evaluation of myocardial longitudinal and circumferential contraction by two-dimensional strain could improve the ability to detect coronary stenosis during dobutamine stress compared to simple assessment of wall thickening. Moreover, a combined quantitative approach using both two-dimensional strain and perfusion analysis should contribute to improve the detection of myocardial ischemia.

Acknowledgements

Dr Patricia Reant was supported by the French Federation of Cardiology. Thank to Dr Marie-Christine Malergue for her help in the experimental study and to Mrs Pichereau for her contribution.

REFERENCES

1. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:666-9.
2. Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation.* 2002;105:987-92.
3. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation.* 1998;97:473-83.
4. Porter TR, Xie F, Kilzer K, Deligonul U. Detection of myocardial perfusion abnormalities during dobutamine and adenosine stress echocardiography with transient myocardial contrast imaging after minute quantities of intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:779-86.
5. Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan M, Ohmori K, DeMaria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:262-9.
6. Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan GM, Ohmori K, DeMaria AN. Comparative value of dobutamine and adenosine stress in the detection of coronary stenosis with myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 2001;103:2724-30.
7. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, et al. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1234-8.
8. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1247-53.
9. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, Sutherland GR. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation.* 2005;112:2157-62.
10. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:789-93.
11. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:149-57.
12. Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J.* 2007;28:1765-72.
13. Ingul CB, Stoylen A, Slordahl SA, Wiseth R, Burgess M, Marwick TH. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiographic validation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1651-9.
14. Lafitte S, Masugata H, Peters B, Togni M, Strachan M, Yao B, et al. Accuracy and reproducibility of coronary flow rate assessment by real-time contrast echocardiography: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:1010-9.
15. Lafitte S, Reant P, Labrousse L, Bordachar P, Tariosse L, Beauvoit B, Serri K, Bonoron-Adèle S, Roudaut R, Dos Santos P. Effects of right, left, and biventricular pacing on myocardial perfusion in ischemic conditions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006 Oct;17(10):1121-8.
16. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143:29-36.
17. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148:839-843.

18. Weidemann F, Dommke C, Bijmens B, Claus P, D'Hooge J, Mertens P, et al. Defining the transmuralty of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain rate imaging. Implications for identifying intramural viability. An experimental study. *Circulation*. 2003;107:883-888.
19. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283: H792-H799.
20. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation*. 2003;107:2120-2126.
21. Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J*. 2007;28:1765-72.
22. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, Ovize M, Derumeaux G. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009. [Epub ahead of print]
23. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, Roudaut R. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:414-9.
24. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J*. 1990;63:215-20.
25. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J*. 1981;45:248-63.
26. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho JY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2026-33.
27. Marwick TH, Brunken R, Meland N, Brochet E, Baer FM, Binder T, et al. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine practice: comparison with wall motion and technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography. The Nycomed NC100100 Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1260-9.
28. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, et al. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:741-7.
29. Elhendy A, O'Leary EL, Xie F, McGrain AC, Anderson JR, Porter TR. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2185-91.
30. Korosoglou G, Dubart AE, DaSilva KG Jr, Labadze N, Hardt S, Hansen A, et al. Real-time myocardial perfusion imaging for pharmacologic stress testing: added value to single photon emission computed tomography. *Am Heart J*. 2006;151:131-8.
31. Mor-Avi V, Caiani EG, Collins KA, Korcarz CE, Bednarz JE, Lang RM. Combined assessment of myocardial perfusion and regional left ventricular function by analysis of contrast-enhanced power modulations images. *Circulation*. 2001;104:352-357.
32. Mor-Avi V, Korcarz CE, Collins KA, Decara JM, Caiani EG, Lang RM. Simultaneous real-time echocardiographic imaging of myocardial perfusion and regional function using color-encoded, contrast-enhanced power modulation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:1258-1266.
33. Bogaert J and Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H610-H620.

LEGENDS TO FIGURES

Figure 1: Two-Dimensional Strains at Rest and during Dobutamine Stress Echocardiography

RA = risk area; CA = control area; CS = circumferential strain (in %); LS = longitudinal strain (in %); RS = radial strain (in %); WT = wall thickening (in %); NFLS40% = non flow-limiting stenosis inducing 40% reduction in left anterior descending coronary artery hyperemic flow; NFLS70% = non flow-limiting stenosis inducing a 70% reduction in coronary artery hyperemic flow; FLS25% = flow-limiting stenosis inducing 25% reduction in coronary artery resting flow; FLS50% = flow-limiting stenosis inducing 50% reduction in coronary artery resting flow.

* $P < 0.05$ vs. no coronary constriction, † $P < 0.05$ vs rest

Figure 2: Percentage Variation of A.b and Strains during Coronary Artery Constrictions compared to Baseline : at rest (panel A), during dobutamine infusion (panel B)

LS = longitudinal strain; CS = circumferential strain; RS = radial strain.

* $P < 0.05$ vs. no constriction (baseline)

Figure 3: Myocardial Perfusion at Rest and during Dobutamine in the Absence and in the Presence of Coronary Artery Constrictions

A.b in RA (panel A) and A.b RA/CA Ratio (panel B)

RA = risk area; CA = control area; NFLS40% = non flow-limiting stenosis inducing 40% reduction in left anterior descending coronary artery hyperemic flow; NFLS70% = non flow-limiting stenosis inducing a 70% reduction in coronary artery hyperemic flow; FLS25% = flow-limiting stenosis inducing 25% reduction in coronary artery resting flow; FLS50% = flow-limiting stenosis inducing 50% reduction in coronary artery resting flow.

* $P < 0.05$ vs no coronary constriction, † $P < 0.05$ vs. rest.

Figure 4: ROC Curves

at Rest (panel A) and during Dobutamine Stress Echocardiography (panel B)

TABLE 1. Hemodynamic Data and Mean Coronary Flow in Risk Area

	Baseline	NFLS40%	NFLS70%	FLS25%	FLS50%
Heart Rate, bpm					
<i>Rest</i>	117±9	116±14	114±18	115±18	111±17
<i>Dobutamine</i>	150±9††	153±9††	146±14††	144±12††	148±7††
Systolic Blood Pressure, mmHg					
<i>Rest</i>	116±26	111±31	119±35	120±40	125±31
<i>Dobutamine</i>	138±41	128±35	140±59	143±68	143±35
Diastolic Blood Pressure, mmHg					
<i>Rest</i>	80±40	78±46	82±41	78±41	82±40
<i>Dobutamine</i>	85±49	76±47	86±46	84±43	90±36
Mean Coronary Flow, mL					
<i>Rest</i>	24.6±6.8	25.1±6.9	24.3±5.5	18.2±5.7*	12.2±5.4**
<i>Adenosine hyperemia</i>	65.2±21††	44.7±15.7†*	38.6±11.2†**	26.5±5**	15.5±6.5**

* $P < 0.05$ vs Baseline; ** $P < 0.01$ vs Baseline, † $P < 0.05$ vs Rest, †† $P < 0.01$ vs Rest

TABLE 2. AUC, Optimal Cut-off Values, Sensitivities, Specificities, Accuracies, of the Different Parameters

Parameters	CS Rest	CS Dobu	LS Rest	LS Dobu	RS Rest	RS Dobu	WT Rest	WT Dobu	A.b Rest	A.b Dobu
AUC	0.76	0.79	0.66	0.77	0.53	0.56	0.55	0.62	0.66	0.83
Cut-off value	-22%	-25.5%	-13.5%	-16.5%	43%	64%	47%	60%	5.7	9.2
Sensitivity	77%	93%	44%	58%	58%	74%	66%	64%	58%	77%
Specificity	71%	55%	89%	89%	67%	44%	55%	75%	75%	78%
Accuracy	74%	74%	67%	73%	62%	59%	64%	69%	69%	77%

AUC = area under ROC curves, CS = circumferential strain, LS = longitudinal strain, RS = radial strain, WT = wall thickening, Dobu = Dobutamine infusion

TABLE 3. Sensitivities, Specificities, and Accuracies of Combined Parameters

Parameters	CS+A.b Rest	CS+A.b Dobu	LS+A.b Rest	LS+A.b Dobu	CS+LS Rest	CS+LS Dobu
Sensitivity	88%	96%	65%	85%	85%	93%
Specificity	66%	44%	66%	78%	66%	55%
Accuracy	83%	84%	66%	83%	80%	84%

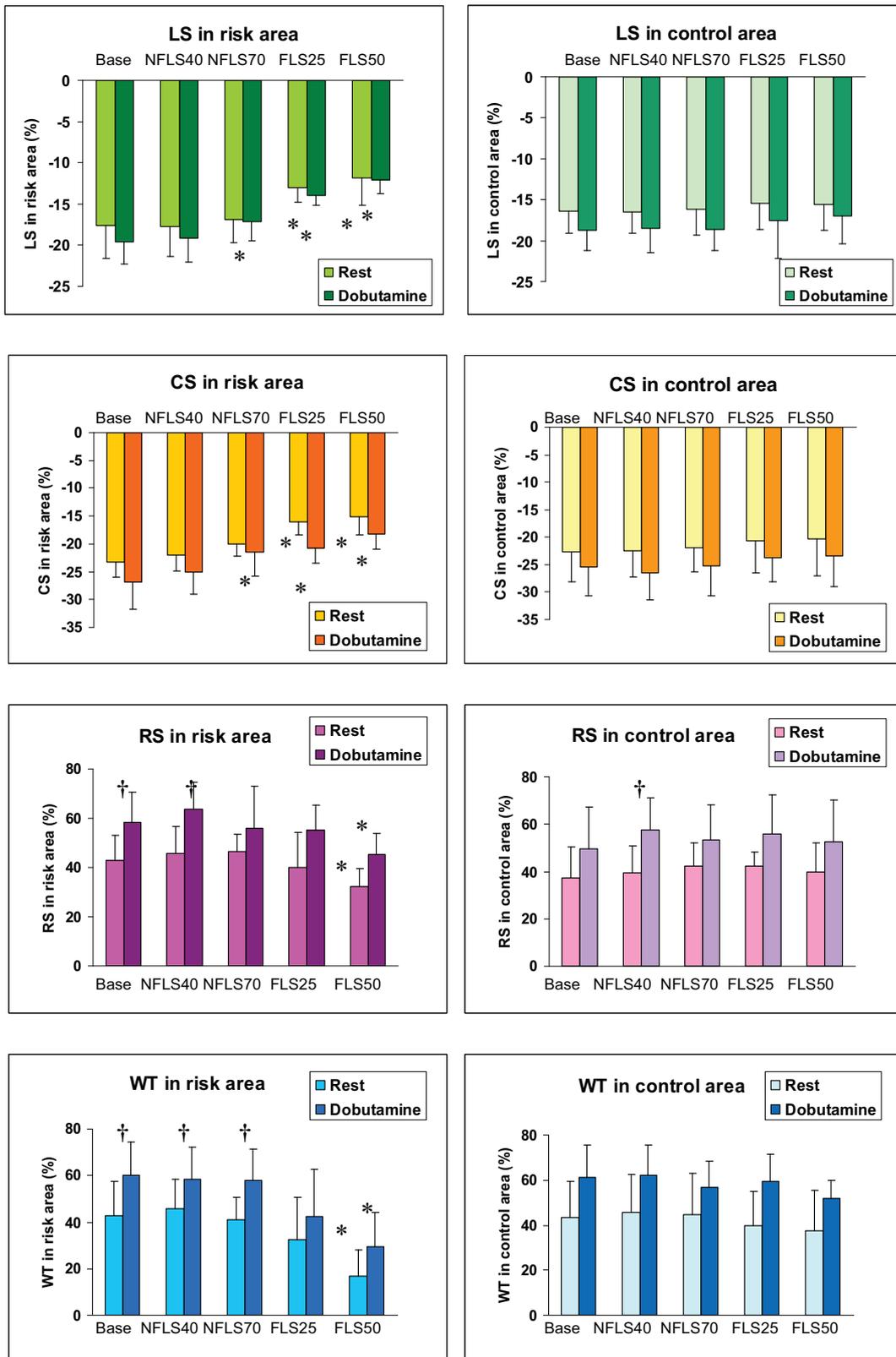
CS = circumferential strain, LS = longitudinal strain, RS = radial strain, Dobu = dobutamine infusion

TABLE 4. Variabilities of Myocardial Strain Measurements by 2-Dimensional Strain

		LS	CS	RS	Average
Intraobserver	Rest	7.9%	9%	11%	10%
	Dobutamine	10%	11%	15%	13%
Interobserver	Rest	7.5%	10%	13.5%	11%
	Dobutamine	11.5%	12%	15.5%	13.5%

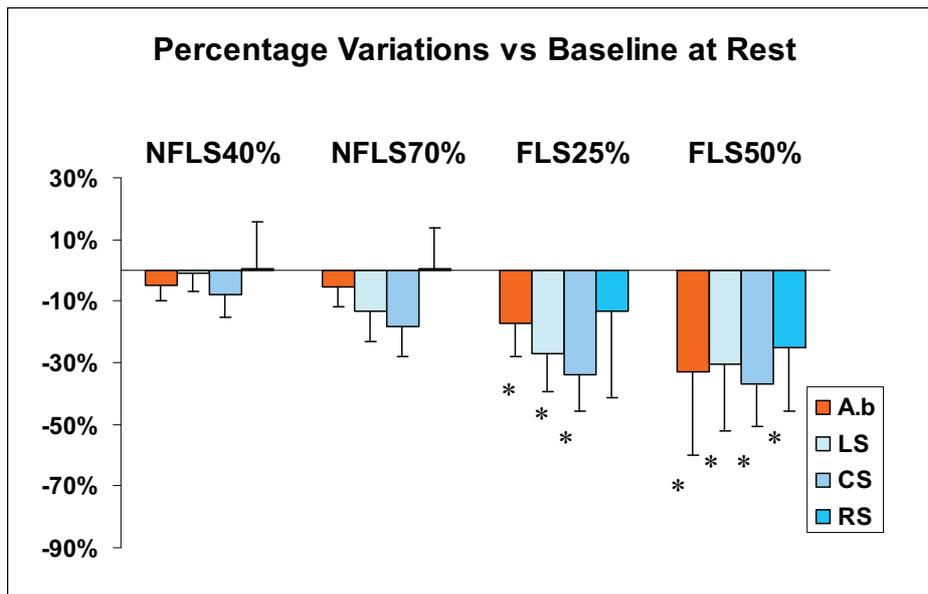
Variability measurement was higher for RS than for LS or CS, and during Dobutamine infusion than under absence of accelerated heart rate. LS = longitudinal strain, CS = circumferential strain, RS = radial strain

Figure 1. Two-dimensional Strains at Rest and during Dobutamine Stress Echocardiography

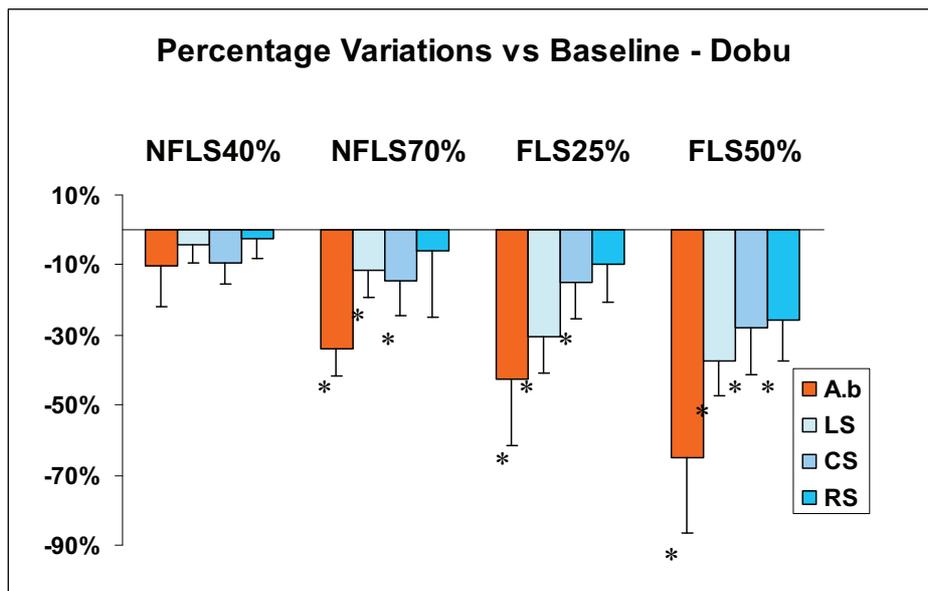


* $P < 0.05$ vs no coronary constriction (base), † $P < 0.05$ vs rest

Figure 2. Percentage Variation of A.b and Strains during Coronary Constrictions compared to Baseline

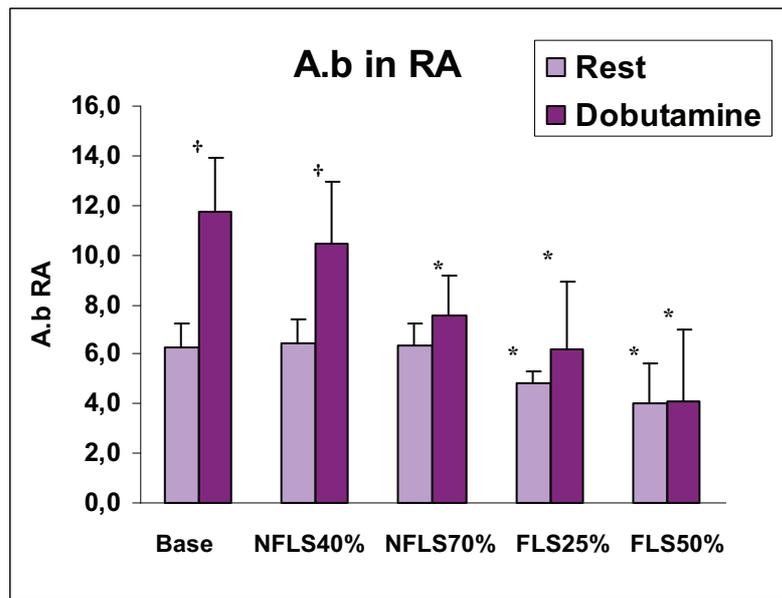


A

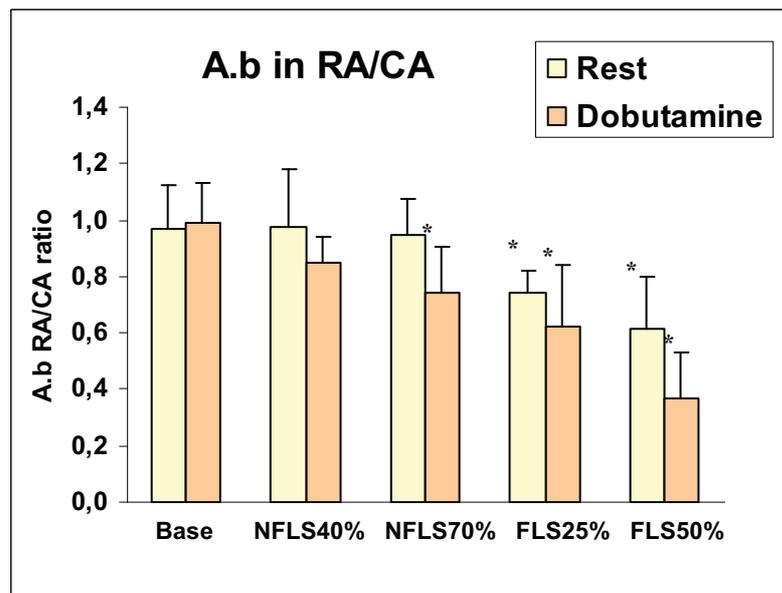


B

Figure 3. Myocardial Perfusion at Rest and during Dobutamine in the Absence and in the Presence of Coronary Artery Constrictions

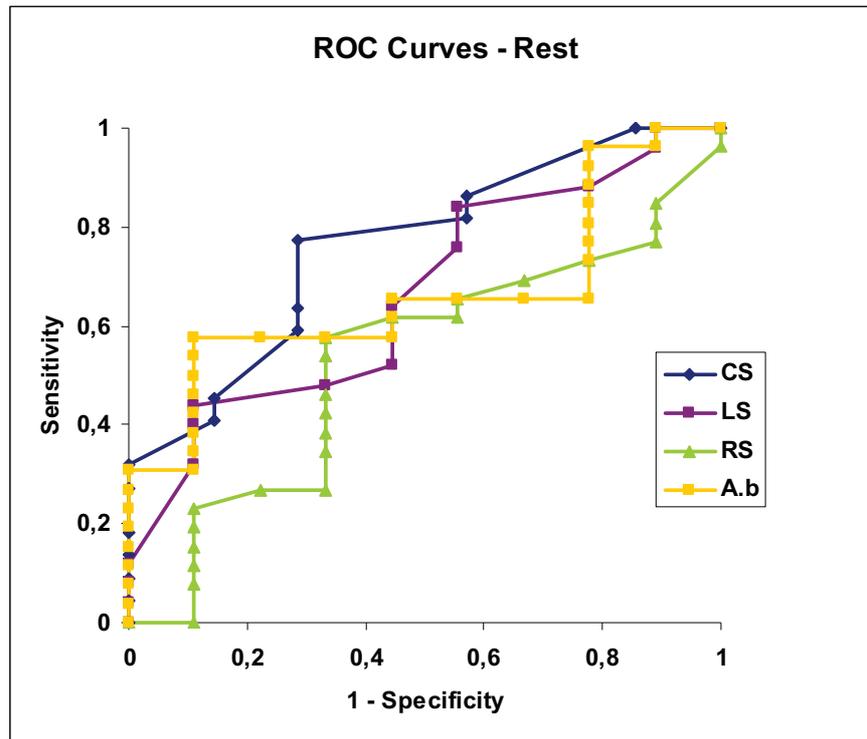


A

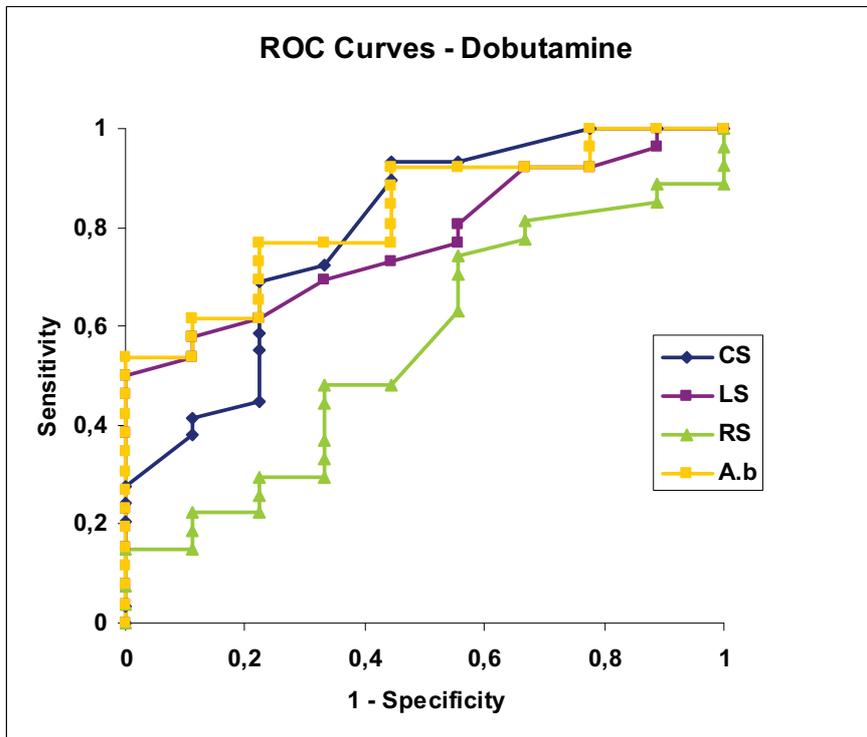


B

Figure 4. ROC Curves



A



B

Hypertrophic Cardiomyopathy

Global and Regional Myocardial Function Quantification by Two-Dimensional Strain

Application in Hypertrophic Cardiomyopathy

Karim Serri, MD, Patricia Reant, MD, Marianne Lafitte, MD, Marianne Berhouet, MD, Valerie Le Bouffos, MD, Raymond Roudaut, MD, Stephane Lafitte, MD, PhD

Pessac, France

OBJECTIVES	Recently, a novel method to measure strain from standard two-dimensional images has been developed. Our goal was to characterize global and regional systolic function abnormalities using this technique in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).
BACKGROUND	Strain has been proposed as a sensitive tool to detect early systolic function abnormalities in HCM. However, the clinical application of conventional Doppler-derived strain has been limited by poor reproducibility and angle dependency.
METHODS	Echocardiographic examinations were performed in 26 patients with nonobstructive HCM and 45 healthy subjects. Using a dedicated software package, bidimensional acquisitions were analyzed to measure longitudinal and transverse strain in apical views and circumferential and radial strain in parasternal short-axis view.
RESULTS	Despite apparently normal left ventricular systolic function, all components of strain were significantly reduced in HCM. Average longitudinal, transverse, circumferential, and radial strain in patients with HCM and controls were $-15.1 \pm 6.2\%$ versus $-20.3 \pm 5.6\%$, $23.3 \pm 17.0\%$ versus $27.2 \pm 14.9\%$, $-16.8 \pm 7.1\%$ versus $19.6 \pm 5.2\%$, and $25.2 \pm 13.9\%$ versus $36.8 \pm 17.2\%$, respectively (all $p < 0.001$). In patients with asymmetrical HCM, longitudinal septal strain was significantly lower than for other left ventricular segments combined: $-9.2 \pm 4.7\%$ versus $-12.7 \pm 7.1\%$ ($p = 0.001$). Average interobserver and intraobserver variabilities were 11% and 11.3%, respectively.
CONCLUSIONS	Two-dimensional strain is a new simple, rapid, and reproducible method to measure different components of systolic strain. This technique identified early abnormalities in patients with HCM that have apparently normal left ventricular systolic function. (J Am Coll Cardiol 2006;47:1175-81) © 2006 by the American College of Cardiology Foundation

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disorder characterized by left-ventricular (LV) hypertrophy and myocardial disarray. Abnormalities in diastolic function and mitral valve dynamics have been well characterized; however, abnormal systolic function in the early stages has not been clearly demonstrated. Noninvasive evaluation of regional function can be performed by measuring myocardial strain or deformation (1-3). Initially obtained from Doppler-derived velocity measurements, strain has been proposed as a sensitive tool to detect early systolic function abnormalities in patients with HCM (4). However, clinical application has been limited by complexity of data postprocessing and limited reproducibility.

Recently, a novel method to measure strain from standard bidimensional images has been developed (5,6). The objective of this study was to characterize global and regional systolic function abnormalities using two-dimensional (2D) strain in patients with HCM.

METHODS

Forty-five healthy subjects and 26 patients with familial nonobstructive HCM were included in the study. In the presence of a positive family history, asymmetrical HCM was diagnosed with a septal thickness >15 mm and septal-to-posterior wall thickness ratio >1.3 (7) and concentric HCM with septal and posterior wall thickness >13 mm. In both groups, diagnosis required the absence of an underlying etiology, cardiac or systemic, that might lead to LV hypertrophy. Patients with abnormal regional or global systolic function and with obstructive HCM were excluded.

Echocardiographic measurements. Standard echocardiographic examinations were performed in all patients using a Vivid Seven digital ultrasound system (GE Medical Systems, Horten, Norway). Three cardiac cycles were stored in cine loop format for offline analysis. Left ventricular and left atrial dimensions were measured according to the recommendations of the American Society for Echocardiography. Left ventricular mass was calculated using Devereux's formula and indexed for body-surface area and for height. Left ventricular ejection fraction was measured using Simpson's method. Diastolic function was evaluated by analysis of mitral Doppler inflow and tissue Doppler imaging (TDI) at

From the Cardiologic Hospital, Bordeaux 2 University, Pessac, France.
Manuscript received July 4, 2005; revised manuscript received September 16, 2005,
accepted October 3, 2005.

Abbreviations and Acronyms

2D	= two-dimensional
HCM	= hypertrophic cardiomyopathy
LV	= left ventricular
MR	= mitral regurgitation
MRI	= magnetic resonance imaging
TDI	= tissue Doppler imaging

the lateral mitral annulus. The presence of an intraventricular or subaortic gradient at rest was sought. Mitral regurgitation (MR) was evaluated according to the recommendations of the American Society for Echocardiography.

Strain measurements. The LV was divided into 17 segments and each segment individually analyzed. Using a dedicated software package (EchoPac PC; GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin), 2D strain was measured as previously described (6). Two-dimensional strain is a novel non-Doppler-based method to evaluate systolic strain from standard bidimensional acquisitions. By tracing the endocardial contour on an end-diastolic frame, the software will automatically track the contour on subsequent frames. Adequate tracking can be verified in real-time and corrected by adjusting the region of interest or manually correcting the contour to ensure optimal tracking.

Two-dimensional longitudinal and transverse strain were assessed in apical views and circumferential and radial strain in parasternal short-axis (Figs. 1 to 3). Transverse and radial strain both represent radial deformation during systole; however, because they were obtained from different echocardiographic views, they were analyzed separately. Average longitudinal and transverse strains were calculated for the 17 segments and average circumferential and radial strains for the six mid-LV segments.

For longitudinal and transverse strain, analysis also was performed according to LV segments (six basal, six mid-LV, and five apical). For HCM, the basal ventricular septum was analyzed separately and compared to other basal LV segments.

Tissue Doppler imaging longitudinal strain was measured in 10 patients on three consecutive cycles and compared with 2D strain. Color TDI loops were obtained for three consecutive cycles and analyzed off-line. Strain on TDI was measured by placing regions of interest on six segments in the apical four-chamber view (basal and mid-inferoseptal and anterolateral, septal and lateral apical segments). Two-dimensional longitudinal strain was measured on the same three consecutive cycles by analyzing bidimensional acquisitions. Average values and standard deviations using each method were calculated to assess potential beat-to-beat variations in strain measurement.

Reproducibility. The studies were analyzed offline by a second blinded observer for 10 patients, corresponding to 170 (longitudinal and transverse strain) and 60 segments analyzed (radial and circumferential strain). Intraobserver variability was calculated by the average difference between

the 10 measurements realized. Interobserver variability was calculated as the absolute difference divided by the average of the two observations for all parameters.

Statistical analysis. All values were expressed as mean \pm standard deviation. Comparisons between subject data were performed with a paired Student *t* test, and comparisons with healthy volunteers with an independent-samples *t* test. A *p* value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

Baseline characteristics. Baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. Fifteen patients (57.7%) had asymmetrical HCM and 11 (42.3%) concentric HCM. All had normal LV systolic function (mean LV ejection fraction, $69.3 \pm 6.4\%$). Mean LV mass was 237.5 g/m^2 indexed for body-surface area or $100.9 \text{ g/m}^2.3$ indexed for height. Three patients had moderate MR and one had severe MR.

2D strain analysis. AVERAGE STRAIN. The 2D-strain software adequately tracked 94.4% myocardial segments in normal subjects and 94.8% in HCM, which could be analyzed. Average analysis time per patient for the parasternal short-axis, apical four-, three-, and two-chamber views was 15 min. When analysis was limited to the apical four-chamber view, average analysis time was between 2 and 3 min. Average strain values are shown in Table 2. All components of strain were significantly reduced in patients with HCM compared with control patients.

SEGMENTAL ANALYSIS. Longitudinal and transverse strain for basal, mid-LV, and apical segments are shown in Table 3. In controls, longitudinal strain increased significantly from base to apex, whereas transverse strain decreased significantly from base to apex. In patients with HCM, basal longitudinal strain was significantly lower than apical

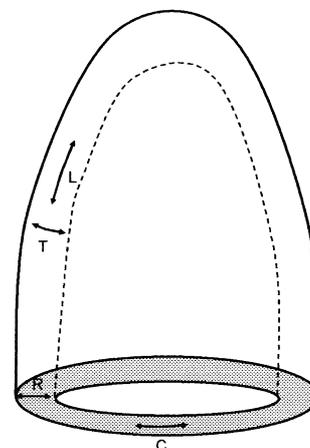


Figure 1. Illustration of the different components of systolic strain measured by two-dimensional strain analysis. C = circumferential; L = longitudinal; R = radial; T = transverse.

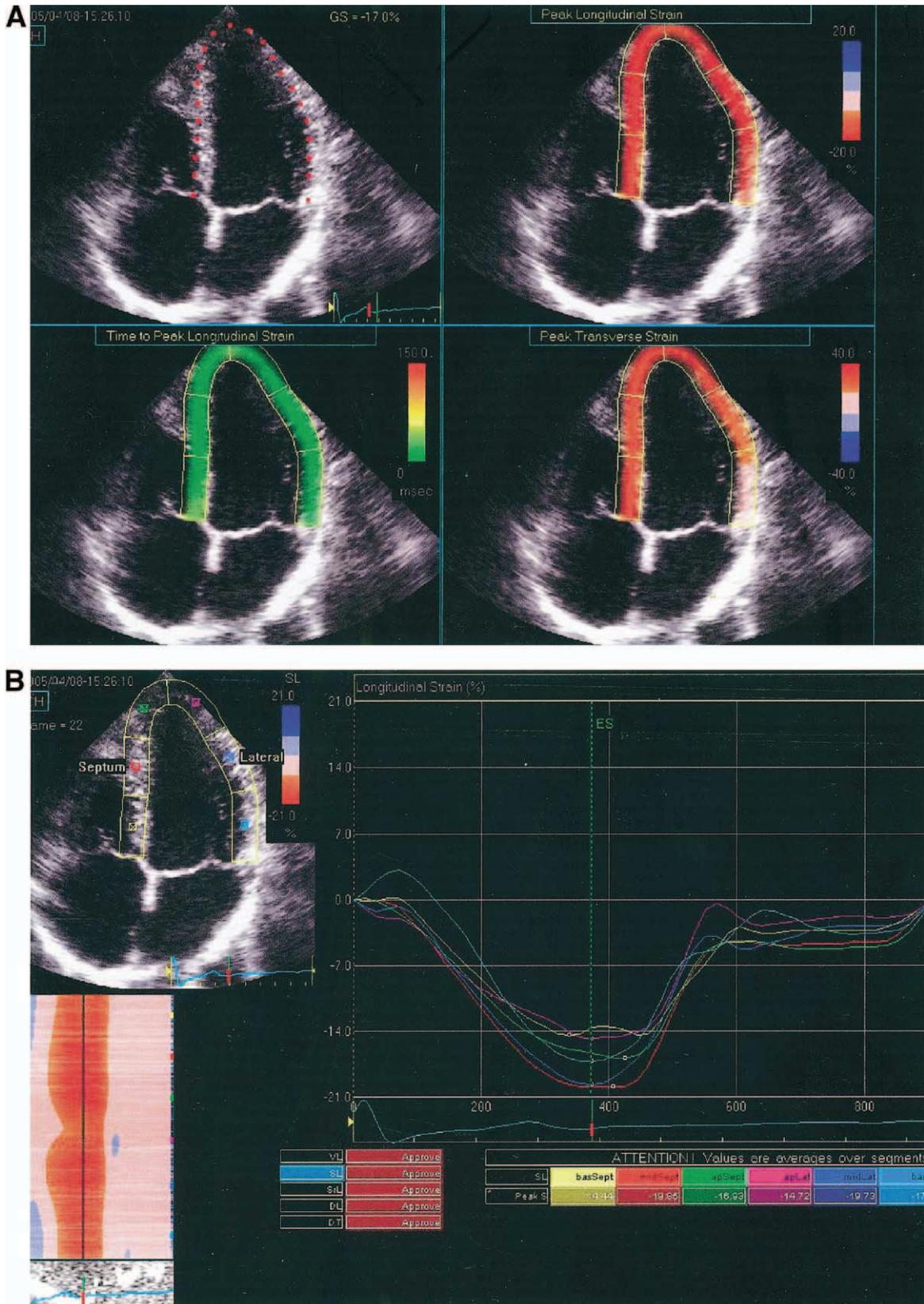


Figure 2. (A) Apical four-chamber view showing endocardial contour (upper left), peak longitudinal strain (upper right), peak transverse strain (lower right), and time-to-peak longitudinal strain (lower left). (B) Longitudinal systolic strain curves in apical four-chamber view with different colors depicting the different myocardial segments. Strain values are shown in the table (lower right).

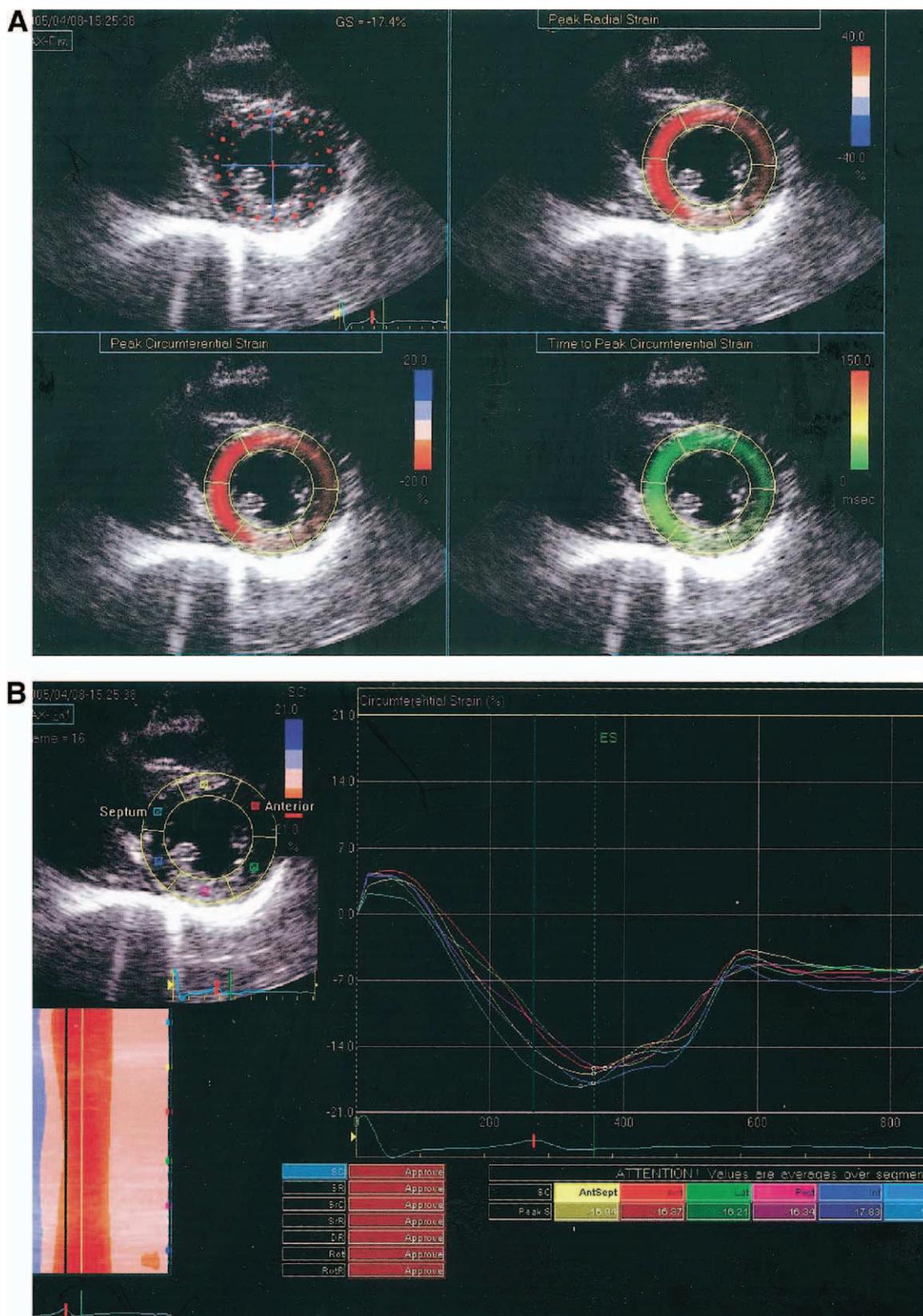


Figure 3. (A) Parasternal short-axis view showing endocardial contour (upper left), peak radial strain (upper right), peak circumferential strain (lower left), and time-to-peak circumferential strain (lower right). (B) Circumferential systolic strain curves in parasternal short-axis view with different colors depicting the different myocardial segments. Strain values are shown in the table (lower right).

Table 1. Patient Characteristics

	Controls	HCM
Age, yrs	41.6 ± 14.1	47 ± 18.1
Gender (M/F)	25/21	18/7
Systolic blood pressure, mm Hg	119.7 ± 11.1	121.3 ± 12.2
Diastolic blood pressure, mm Hg	78.2 ± 9.7	81.1 ± 9.9
LVEF, %	67.1 ± 7.5	69.3 ± 6.4
LV mass, g	163.9 ± 53.2	425.2 ± 144.2
LV mass (indexed for BSA), g/m ²	91.0 ± 22.1	237.5 ± 77.9
LV mass (indexed for height), g/m ^{2.3}	38.2 ± 8.4	100.9 ± 35.1
LVEDD, mm	47.0 ± 6.4	45.1 ± 4.9
LVEDS, mm	29.7 ± 5.4	26.7 ± 4.0
Septum/posterior wall ratio	1.0 ± 0.1	1.4 ± 0.5
LAD, mm	33.6 ± 3.7	41.3 ± 11.3
LA area, cm ²	13.0 ± 2.8	19.9 ± 8.6
Diastolic function		
Normal	78%	58%
Abnormal relaxation	22%	37%
Pseudonormal	0%	2.5%
Restrictive	0%	2.5%

BSA = body surface area; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LA = left atrium; LAD = left atrial diameter; LV = left ventricular; LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVEDS = left ventricular end-systolic diameter.

strain. No significant variations were observed for transverse strain.

COMPARISON OF BASAL SEPTUM VERSUS OTHER SEGMENTS. In HCM, comparison between basal septal strain and other basal LV segments combined revealed significantly reduced longitudinal septal strain: $-9.2 \pm 4.7\%$ versus $-12.7 \pm 7.1\%$ ($p = 0.001$). In subgroup analysis, this difference remained significant only in patients with asymmetrical HCM, with a longitudinal septal strain value of $-9.3 \pm 5.2\%$ versus $-13.6 \pm 5.9\%$ for other LV walls ($p = 0.002$). Transverse septal strain was not significantly different from other segments ($p = 0.06$).

COMPARISON BETWEEN TDI AND 2D STRAIN. Longitudinal strain values obtained by TDI and 2D strain are shown in Table 4. Mean values measured on three consecutive cycles were comparable. However, greater beat-to-beat variations were observed for TDI strain, as illustrated by significantly greater standard deviations.

Reproducibility. Interobserver and intraobserver variabilities for the different strain parameters and comparison between TDI and 2D strain are shown in Tables 5 and 6, respectively.

Table 3. Longitudinal and Transverse Segmental Strain Values

	Controls	HCM
Longitudinal		
Base, %	-18.0 ± 5.5	-11.5 ± 5.7
Mid-LV, %	$-19.9 \pm 5.3^*$	$-13.5 \pm 5.1^\dagger$
Apex, %	$-23.8 \pm 7.6^*$	$-21.5 \pm 8.1^*$
Transverse		
Base, %	29.9 ± 18.4	24.7 ± 19.4
Mid-LV, %	$26.3 \pm 14.1^\dagger$	$21.8 \pm 15.9^\ddagger$
Apex, %	$25.2 \pm 13.1^\dagger$	$23.5 \pm 15.5^\ddagger$

* $p < 0.001$ vs. basal segments. $^\dagger p < 0.05$ vs. basal segments. $^\ddagger p = NS$ vs. basal segments.

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LV = left ventricular.

DISCUSSION

This study assesses the role of 2D strain, a new method to measure systolic strain from bidimensional acquisitions, in evaluating global and regional function in HCM. Our results show that: 1) the different components of strain (longitudinal, radial, and circumferential) can be measured with good reproducibility in normal subjects and in those with HCM; 2) global strain is significantly reduced in patients with HCM; and 3) basal longitudinal septal strain is significantly reduced compared to other segments in patients with asymmetrical HCM.

Comparison between TDI and 2D strain. Cardiac motion is a complex process involving rotation, contraction, and shortening. Currently, the term “strain” is used only as an index of longitudinal myocardial deformation. Two-dimensional strain analysis is unique as it allows one to study the different components of strain, namely longitudinal, circumferential, and radial deformation. The value of the method lies in its simple and rapid use as compared with traditional methods.

Clinical use of TDI strain has been limited by artifacts caused by myocardial translational motion, by the requirement for optimal Doppler alignment, by variable reproducibility, and by time-consuming off-line analysis. Furthermore, analysis generally is restricted to longitudinal strain or posterior wall assessment of radial strain.

We observed greater beat-to-beat variations for TDI longitudinal strain than for 2D strain, probably reflecting variations due to myocardial displacement. Measures of 2D longitudinal strain were highly reproducible when compared with the 10% to 15% interobserver and in-

Table 2. Average Longitudinal, Transverse, Circumferential, and Radial Strain Values

	Controls	HCM	Concentric	Asymmetrical
Apical				
Longitudinal, %	-20.3 ± 5.6	$-15.1 \pm 6.2^*$	$-13.9 \pm 5.8^\dagger$	-16.2 ± 6.2
Transverse, %	27.2 ± 14.9	$23.3 \pm 17.0^*$	$22.4 \pm 17.2^\ddagger$	23.8 ± 16.2
PSSAX				
Circumferential, %	-19.6 ± 5.2	$-16.8 \pm 7.1^*$	$-18.9 \pm 7.2^\dagger$	-15.4 ± 6.6
Radial, %	36.8 ± 17.2	$25.2 \pm 13.9^*$	$23.6 \pm 14.1^\ddagger$	26.2 ± 14.1

* $p < 0.001$ vs. control subjects. $^\dagger p < 0.05$ vs. patients with asymmetrical HCM. $^\ddagger p = NS$ vs. patients with asymmetrical HCM. HCM = hypertrophic cardiomyopathy; PSSAX = parasternal short axis.

Table 4. Comparison Between Longitudinal TDI Strain and 2D Strain: Mean Values and Standard Deviations Measured on Three Consecutive Cycles by Each Method

	Basal IS	Mid IS	Sept Ap	Lat Ap	Mid AL	Basal AL	Averages
Mean							
TDI strain	-19.89	-18.30	-25.35	-16.14	-16.76	-18.27	-19.12
2D strain	-16.28	-19.40	-23.79	-18.18	-19.23	-16.69	-18.92
SD							
TDI strain	3.24	4.2	2.92	2.75	2.49	4.72	3.39
2D strain	1.44	1.45	2.07	2.91	2.51	2.75	2.19

2D = two-dimensional; AL = anterolateral; IS = inferoseptal; Lat Ap = lateral apex; Sept Ap = septal apex.

traobserver rates of variability generally reported for TDI strain (3,8,9).

Comparison with previous studies in normal subjects.

LONGITUDINAL STRAIN. Our findings for longitudinal strain in normal subjects are in agreement with previously published studies. Values between -18% and -19% have been reported using either TDI or magnetic resonance imaging (MRI) (3,8). Similar results were observed in a recent study using 2D strain (6).

BASE-APEX GRADIENT. Myocardial velocities are known to decrease from the mitral annulus toward the apex (3,8). However, the exact pattern of strain from base to apex has not been clearly established, with contradictory results reported in the literature. We observed an increase in longitudinal strain from base to apex, as did Leitman et al. (6). Results obtained by TDI have been variable, with certain authors describing decreasing strain toward the apex (8), whereas others found no variation (10). Using MRI, Bogaert and Rademakers (11) found increasing strain from base to apex in 87 healthy subjects. The impact of age also has to be considered, as the age-associated strain reduction appears to be more important for apical than for basal segments (12).

CIRCUMFERENTIAL, TRANSVERSE, AND RADIAL STRAIN. Instead of focusing solely on longitudinal deformation, 2D strain allows one to study other components of myocardial contraction, namely radial and circumferential deformation. However, these parameters have been the subject of much less investigation than longitudinal strain, mainly because of their relative inaccessibility by TDI analysis, which usually is limited to posterior wall study. Therefore, reference values have not been as clearly established. Values between 35% and 48% have been reported using MRI and Doppler, respectively (10,11). Similarly, results for circumferential strain have ranged between -19.5% and -31.9% according to different investigators (11,13). We observed lower values for radial and circumferential

strain than those reported. However, the wide range of normal values renders interpretation of abnormalities difficult.

Comparison with previous studies in HCM. GLOBAL STRAIN.

This echocardiographic study is the first to characterize all three normal components of strain in patients with HCM. These parameters were found to be significantly reduced despite normal LV function as assessed by standard criteria, suggesting the presence of a global sub-clinical systolic dysfunction. Previous studies have shown reduced longitudinal and circumferential strain using TDI (14) and MRI (13), respectively. Mishiroy et al. (15) showed decreased strain in both hypertrophied and nonhypertrophied regions. Hence, strain analysis appears to be a more sensitive index of global myocardial function than standard LV function assessment, underlining the diffuse nature of the disease.

VENTRICULAR SEPTAL STRAIN. In a segmental analysis, longitudinal septal strain was significantly lower than other LV segments. This difference was significant only for the subgroup of patients with asymmetrical HCM. In an earlier study using TDI, Yang et al. (4) showed reduced septal longitudinal strain when compared with control subjects (-10.3% vs. -19.4%).

Study limitations. Changes in preload and afterload are important determinants of myocardial deformation. The possibility that reduction in strain could be due to an increased wall stress cannot be entirely excluded. However, early hemodynamic studies have shown afterload often to be reduced in patients with HCM. Left ventricular end-diastolic dimensions were comparable in both groups, suggesting comparable preload. Thus, although strain is load-dependent, abnormal loading conditions should not have had a major impact on our results.

Conclusions. Two-dimensional strain is a new simple, rapid, and reproducible method to measure systolic strain from standard bidimensional images. Limited reproducibil-

Table 5. Interobserver and Intraobserver Variabilities for the Different Components of Strain Assessed by 2D Strain

	Longitudinal	Transverse	Circumferential	Radial	Average
Interobserver, %	7.5	14.3	10.0	13.5	11.0
Intraobserver, %	7.9	12.7	10.9	12.5	11.3

2D = two-dimensional.

Table 6. Interobserver and Intraobserver Variabilities for Longitudinal Strain Assessed by 2D Strain and TDI Strain

	Longitudinal 2D Strain	Longitudinal TDI Strain
Interobserver, %	7.5	13.7
Intraobserver, %	7.9	14.5

2D = two-dimensional; TDI = tissue Doppler imaging.

ity and measurement complexity have prevented strain analysis from gaining widespread use. With a more clinically oriented method, strain could finally become a standard echocardiographic tool.

In patients with HCM, 2D strain identified a subclinical global systolic dysfunction. Potential applications include differentiation of HCM from hypertensive cardiomyopathy or from athlete's heart, treatment monitoring, and eventually identification of preclinical disease in carriers of HCM mutations.

Reprint requests and correspondence: Dr. Stephane Lafitte, Service des Echocardiographies, Hôpital Cardiologique Haut-Leveque, Avenue Magellan, Pessac 33600, France. E-mail: stephane.lafitte@chu-bordeaux.fr.

REFERENCES

1. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013–9.
2. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102:1158–64.
3. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:50–6.
4. Yang H, Sun JP, Lever HM, et al. Use of strain imaging in detecting segmental dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:233–9.
5. Kaluzynski K, Chen X, Emelianov SY, Skovoroda AR, O'Donnell M. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2001;48:1111–23.
6. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021–9.
7. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680–92.
8. Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, et al. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:588–98.
9. Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1531–7.
10. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1087–97.
11. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H610–20.
12. Fonseca CG, Oxenham HC, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA. Aging alters patterns of regional nonuniformity in LV strain relaxation: a 3-D MR tissue tagging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H621–30.
13. Ennis DB, Epstein FH, Kellman P, Fananapazir L, McVeigh ER, Arai AE. Assessment of regional systolic and diastolic dysfunction in familial hypertrophic cardiomyopathy using MR tagging. *Magn Reson Med* 2003;50:638–42.
14. Kato TS, Noda A, Izawa H, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004;110:3808–14.
15. Mishiro Y, Oki T, Iuchi A, et al. Regional left ventricular myocardial contraction abnormalities and asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy evaluated by magnetic resonance spatial modulation of magnetization myocardial tagging. *Jpn Circ J* 1999;63:442–6.

Effect of Catheter Ablation for Isolated Paroxysmal Atrial Fibrillation on Longitudinal and Circumferential Left Ventricular Systolic Function

Patricia Reant, MD, Stephane Lafitte, PhD*, Hanane Bougteb, MD, Frederic Sacher, MD, Aude Mignot, MD, Herve Douard, MD, Pierre Blanc, MD, Meleze Hocini, PhD, Jacques Clementy, MD, Michel Haissaguerre, MD, Raymond Roudaut, MD, and Pierre Jais, MD

Isolated paroxysmal atrial fibrillation (AF) is commonly associated with left ventricular (LV) diastolic dysfunction but normal radial systolic contraction. We aim to investigate LV systolic function more precisely using 2-dimensional strain technique in patients with isolated paroxysmal AF and to evaluate evolution of longitudinal, circumferential, and radial (or transverse) strain components after catheter ablation of AF. Thirty patients with isolated paroxysmal AF were investigated by echocardiographic studies before and at 1-day, 1-month, 6-month, and 12-month intervals after radiofrequency ablation. Left heart dimensions and LV systolic and diastolic functions were evaluated at each time interval. LV systolic function was quantified by LV ejection fraction and by 2-dimensional strain evaluation, giving regional and global longitudinal, circumferential, transverse, and radial peak of percentage deformation. Patients with AF were compared with 30 control subjects, paired by age and by sex. Before AF ablation, LV ejection fraction, transverse and radial strains were not significantly different from control subjects. By contrast, global longitudinal and circumferential strains were significantly lower than controls ($-17.7\% \pm 2.4\%$ vs $-21.5\% \pm 2.0\%$ [$p < 0.01$] and $-16.0\% \pm 2.9\%$ vs $-20.7\% \pm 3.4\%$ [$p < 0.01$], respectively). At the end of follow-up, global longitudinal and circumferential strains were significantly improved ($-20.8\% \pm 2.6\%$ vs $-17.7\% \pm 2.4\%$ ($p < 0.01$) and $-18.5\% \pm 3.1\%$ vs $-16.0\% \pm 2.9\%$ [$p < 0.05$], respectively). Global longitudinal strain was not significantly different from normal control subjects at the end of follow-up. In conclusion, this prospective study demonstrates (1) the existence of early longitudinal and circumferential LV systolic function abnormalities in patients with isolated paroxysmal AF but normal ejection fraction and (2) reverse remodeling of these abnormalities after AF ablation. © 2009 Elsevier Inc. (Am J Cardiol 2009;103:232–237)

Isolated paroxysmal atrial fibrillation (AF) is commonly associated with mild enlargement of the left atrium and left ventricular (LV) diastolic dysfunction but normal systolic function¹ in contrast with permanent/persistent AF, which could be responsible for tachycardia-induced cardiomyopathy with depressed LV ejection fraction.^{2–3} Recently, it has been demonstrated that radiofrequency AF catheter ablation could improve LV diastolic function in patients with normal LV ejection fraction⁴ and LV systolic function but only in patients with impaired ejection fraction.⁵ Moreover, a new echocardiographic tool called 2-dimensional strain allows more precise assessment of the 3 components of LV deformation—longitudinal, circumferential, and radial (or transverse) strains—which could detect early systolic abnor-

malities not appreciated by LV ejection fraction. This technique, based on a speckle tracking system, has been validated in several experimental and clinical models with accurate results: myocardial ischemia, LV afterload, pharmacological stress, and hypertrophic cardiomyopathy.^{6–11} Therefore, we aim (1) to investigate LV systolic function by 2-dimensional strain technique in patients with isolated paroxysmal AF and (2) to evaluate evolution of the 3 strain components after AF ablation.

Methods

From February 2006 to April 2007, 30 of 280 consecutive patients referred to our institution (24 men, age 57 ± 13 years, range 34 to 79 years) with symptomatic isolated paroxysmal AF for mean 9.2 ± 9.0 years of duration were enrolled for radiofrequency ablation because of unsuccessful treatment with at least 2 antiarrhythmic drugs.

Isolated AF was defined as AF in the absence of moderate or severe mitral regurgitation ($>$ grade II) and/or mitral stenosis, mitral annular calcium, coronary artery disease, chronic cardiopulmonary disease, systemic hypertension ($>140/90$ mm Hg), thyroid disease, and diabetes mellitus.

Cardiologic Hospital Haut-Leveque, CHU of Bordeaux, University Victor Segalen Bordeaux II, Bordeaux-Pessac, France. Manuscript received July 28, 2008; revised manuscript received and accepted August 28, 2008.

*Corresponding author: Tel: 0033 5 57656565 #56430; fax: 0033 5 57656565 #56012.

E-mail address: stephane.lafitte@chu-bordeaux.fr (S. Lafitte).

Patients with implanted pacemaker were excluded. Paroxysmal AF was defined by the American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology guidelines.¹² AF recurrence was defined as episodes lasting >30 seconds and was not considered systematically equivalent to treatment failure. In our experience, patients with ectopic beats may be misclassified if this cut-off is used. Therefore, we selected a 3-minute duration of palpitations as the safe criterion of recurrence, particularly concerning the risk of thromboembolism. Complete successful treatment was defined as the absence of symptomatic or asymptomatic recurrences; partial successful treatment was defined as recurrences with decreased duration and/or frequency (<70% vs before ablation) and improved quality of life. Failure of ablation was defined as recurrences with duration and/or frequency \geq 70% versus before ablation and no clinical improvement.

A first echocardiographic study was performed to obtain baseline measurements in sinus rhythm for all patients 1 day before the procedure. Antiarrhythmic drugs were stopped 5 half-lives before ablation to improve the chances of localizing the arrhythmic triggers. After ablation, follow-up at 1-day, 1-month, 6-month, and 12-month interval after the procedure included echocardiographic studies, clinical history and examination, electrocardiogram, Holter electrocardiogram, and exercise testing to diagnose recurrences. Final echocardiographic data at 12-month follow-up were compared with baseline values. This protocol was approved by our ethic committee, and all patients provided oral and written informed consent before participating in the study.

A 6Fr diagnostic catheter (Xtrem, Ela Medical, Nanterre, France) was positioned in the coronary sinus for pacing and recording. The left atrium and pulmonary veins were accessed with a transseptal sheath (Preface, Biosense Webster, Diamond Bar, California) perfused with heparinized glucose. Pulmonary veins were mapped with a circumferential Lasso catheter (Biosense Webster, Diamond Bar, California) and ablated with a 4-mm irrigated-tip catheter (Celsius Thermocool, Biosense Webster, Diamond Bar, California). The procedural end point was disconnection of all pulmonary veins. Cavotricuspid isthmus ablation was also performed in all subjects to achieve complete isthmus block. Additional linear lesions were performed in case of persisting arrhythmia after isolation of pulmonary veins and consisted of mitral isthmus (between mitral annulus and ostium of the left inferior pulmonary vein) and/or left atrium roof (connecting both superior pulmonary veins) ablation.

All echocardiographic studies were acquired with a System Seven ultrasound machine (General Electric Systems, Horten, Norway) with a 4-MHz Doppler transducer. Two-dimensional echocardiographic images of the left atrium and LV were obtained in standard transthoracic echocardiographic views. All measures were acquired in sinus rhythm and stored for offline analysis with a customized software package (Echopac, GE Medical Systems). Left atrial area at end systole and left atrial volumes were measured in the 3 views according to American Society of Echocardiography guidelines. To evaluate left atrial mechanical function, left atrial volume at P-wave and end-diastolic volume were calculated from electrocardiogram signal.¹³ Left atrial active emptying fraction [(left atrial P-wave volume–left atrial

end-diastolic volume)/left atrial P-wave volume] was then derived.¹⁴ Left atrial filling fraction was obtained from mitral inflow time velocity integral: A-wave time velocity integral/mitral time velocity integral.

The LV ejection fraction was assessed by Simpson's biplane method. To assess LV diastolic function, pulsed-wave Doppler analysis of mitral valve inflow,¹⁵ tissue Doppler imaging,^{16–17} color M-mode mitral flow propagation velocity (Vp),^{18–20} and combined criteria (Peak E wave on Doppler of mitral inflow/peak E' by tissue Doppler imaging on the lateral annulus [E/E'] and Peak E wave on Doppler of mitral inflow/Vp [E/Vp]) were recorded. Color M-mode Doppler propagation velocity of mitral inflow (Vp) was measured as the slope of the first aliasing during early filling, from the valve plane to 4 cm distally into the LV cavity. Baseline shift was performed to obtain a distinct color border. Early (E) and late (A) diastolic peak velocities were measured from the apical 4-chamber view, with the sample volume placed at the tip of the mitral leaflets to enable calculation of the E/A ratio. E-wave deceleration time was also measured. Pulsed tissue Doppler imaging of septal and lateral mitral annulus motion was performed, and E' and A' diastolic peak velocities were recorded. LV diastolic dysfunction grade was evaluated according to Appleton classification based on mitral inflow profile associated to Vp, E', and combined criteria: grade 0 (normal), grade 1 (relaxation abnormality), grade 2 (pseudo-normalized pattern), and grade 3 (restrictive profile).^{15–16} Mitral regurgitation severity was assessed as recommended by American Society Echocardiography guidelines.²¹

For 2-dimensional strain analysis, 2-dimensional black and white cardiac cycle acquisitions were recorded in parasternal short-axis view and in the 3 standard apical views, with a frame rate adjusted between 70 to 80 images per second. The LV was divided into 16 segments, which were individually analyzed. Using a dedicated software package (EchoPac PC, General Electric), 2-dimensional strain was measured as previously described.¹⁰ Two-dimensional strain is a non-Doppler based method to evaluate systolic strain from standard 2-dimensional acquisitions. After tracing the endocardial contour on an end-systolic frame, the software automatically tracks the contour on subsequent frames. Adequate tracking can be verified in real-time and corrected by adjusting the region of interest or manually correcting the contour to ensure optimal tracking. Two-dimensional longitudinal and transverse strains were assessed in apical views, and circumferential and radial strains in parasternal short-axis view. Transverse strain and radial strain both represent radial deformation during systole. Because they were obtained from different echocardiographic views, however, they were analyzed separately. Average longitudinal and transverse strains were calculated for the 16 segments, and average circumferential and radial strain, for the 6 mid-LV segments. For longitudinal strain and transverse strain, analysis was also performed according to LV segments (6 basal, 6 mid-LV, and 4 apical). Two-dimensional longitudinal strain was measured on 3 consecutive cycles. Comparison between tissue Doppler imaging and speckle strains was not performed in this study because such analysis has been previously published.¹⁰

Reproducibility was tested. A first observer performed

Table 1
Baseline and M+12 patient characteristics compared with control subjects

	AF D-1 (n = 30)	Controls (n = 30)	AF M+12 (n = 30)
Age (yrs)	56.8 ± 12.7	56.3 ± 11.7	
Men/women	24/6	24/6	
Duration of AF (yrs)	9.2 ± 9.0		
Left atrial end-systolic area (cm ²)	20.5 ± 5.0 [†]	15.0 ± 3.4	18.3 ± 3.5 ^{†,‡}
Left atrial P-wave volume (mL)	53.5 ± 18.8 [†]	24.9 ± 11.5	43.2 ± 15.0 ^{†,‡}
Left atrial end-diastolic volume (mL)	35.5 ± 16.2 [†]	13.7 ± 6.7	27.2 ± 11.1 ^{†,‡}
Left atrial ejection fraction (%)	32 ± 17*	44 ± 10	38 ± 9
Left atrial filling fraction (%)	28 ± 13*	36 ± 10	31 ± 12
Peak E-wave velocity (cm/s)	74 ± 19	73 ± 18	73 ± 15
Peak A-wave velocity (cm/s)	58 ± 30	70 ± 17	59 ± 18
E-wave deceleration time (ms)	194 ± 51	196 ± 56	214 ± 44
E/A	1.3 ± 1.3	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4
E' lateral (cm/s)	9.9 ± 2.6	10.7 ± 3.1	11.3 ± 2.8 [‡]
A' lateral (cm/s)	8.7 ± 4.1	10.2 ± 3.7	9.2 ± 3.4
E/E'	7.9 ± 3.0	7.1 ± 1.8	6.7 ± 1.8 [‡]
Vp (cm/s)	44 ± 12*	50 ± 15	56 ± 20 [‡]
E/Vp	1.7 ± 0.4*	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.3 [‡]
LV end-diastolic diameter (mm)	55.4 ± 4.6 [†]	49.3 ± 4.8	53.1 ± 4.9 ^{†,‡}
LV end-systolic diameter (mm)	36.2 ± 4.5 [†]	31.9 ± 3.6	34.2 ± 3.9 ^{†,‡}
LV end-diastolic volume (mL)	91.3 ± 20.9*	78.8 ± 20.2	81.6 ± 18.9 [§]
LV end-systolic volume (mL)	36.1 ± 10.1 [†]	28.6 ± 8.3	31.1 ± 10.4 [§]
LV ejection fraction (%)	61.7 ± 6.5	64.0 ± 3.6	63.0 ± 6.0
Mitral regurgitation grade	0.66 ± 0.38 [†]	0.28 ± 0.36	0.33 ± 0.31 [‡]

* p < 0.05.

[†] p < 0.01 patients with AF vs controls.

[‡] p < 0.05.

[§] p < 0.01 M+12 vs D-1.

Table 2
Left ventricular strains compared with control subjects

Two-dimensional strain	AF D-1 (n = 30)	Controls (n = 30)	AF M+12 (n = 30)
Global radial strain (%)	41.5 ± 17.5	42.8 ± 15.4	44.0 ± 13.5
Global circumferential strain (%)	-16.0 ± 2.9 [†]	-20.7 ± 3.4	-18.5 ± 3.1 ^{†,‡}
Global transverse strain (%)	28.3 ± 8.6	30.4 ± 7.2	30.8 ± 10.5
Global longitudinal strain (%)	-17.7 ± 2.4 [†]	-21.5 ± 2.0	-20.8 ± 2.6 [¶]

* p < 0.05.

[†] p < 0.01 patients with AF vs controls.

[‡] p < 0.05.

[¶] p < 0.01 M+12 vs D-1.

all the echocardiograms, and all measurements were later repeated blindly for each parameter. The studies were analyzed offline by a second blinded observer for 10 patients, corresponding to 160 (longitudinal and transverse strains) and 60 segments analyzed (radial and circumferential strains). Intraobserver reproducibility was calculated by the average difference between the 10 measurements realized. Interobserver reproducibility was calculated as the absolute difference divided by the average of the 2 observations for all parameters.

A statistical analysis was performed with Stat-EL software (Paris, France), and all values were expressed as mean ± SD. The paired *t* test, ANOVA, and the Friedman

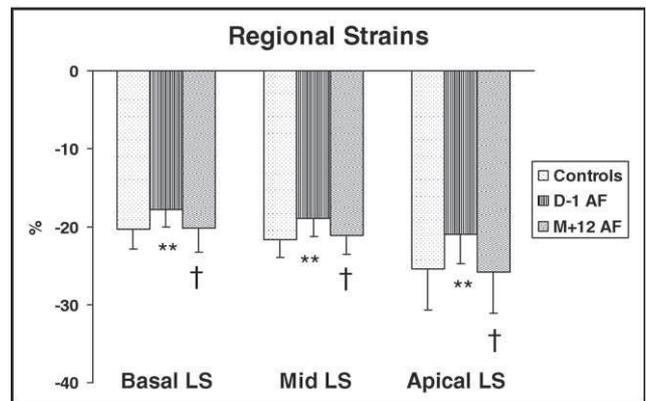


Figure 1. Evolution of regional longitudinal strain after ablation and compared with control subjects. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs controls; [†] p < 0.05, ^{††} p < 0.01 M+12 vs D-1. LS = longitudinal strain.

test were used to compare the different data for each patient at different time points of assessment and comparisons with control subjects. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Clinical and echocardiographic characteristics of the patients with AF are listed in Table 1. Thirty patients were enrolled, and all completed the study protocol. Twenty-five patients (83%) were successfully treated by 1 procedure

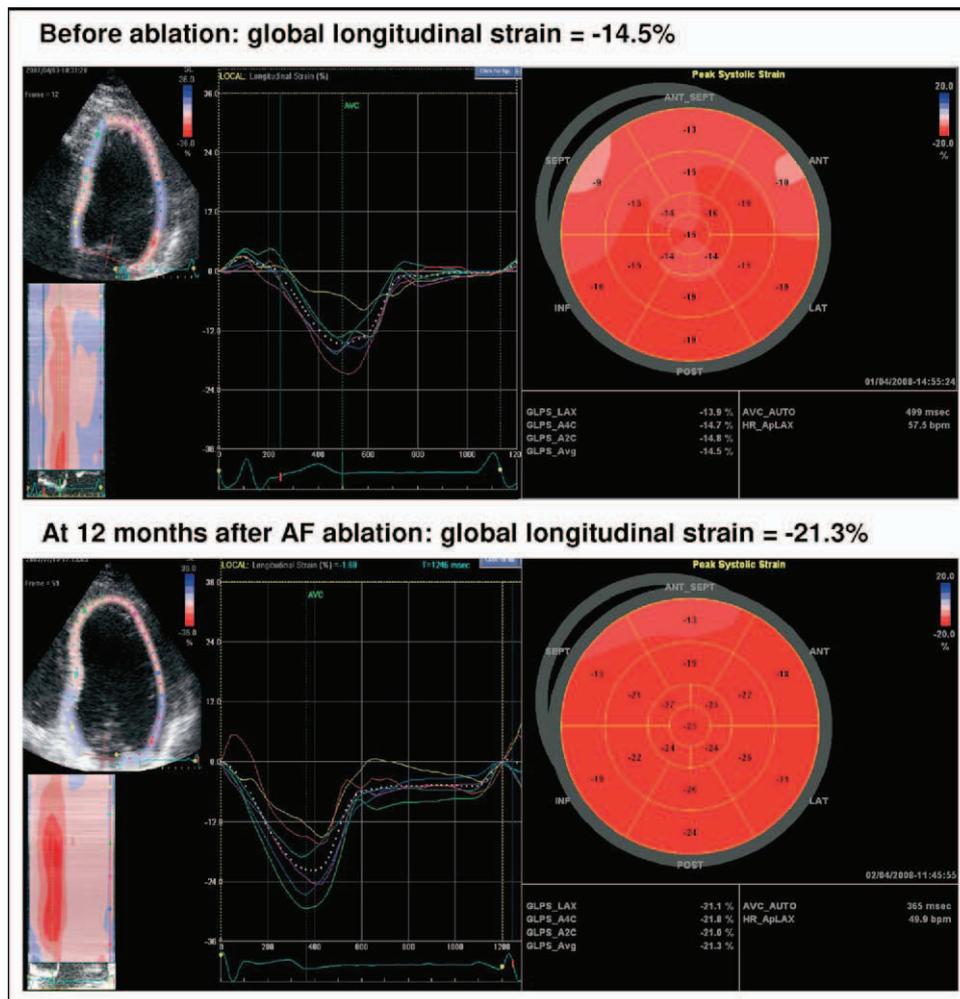


Figure 2. Example of evolution of global longitudinal strain before and 12 months after catheter ablation for AF.

without AF recurrence. The 5 patients with recurrences were successfully treated after a second procedure. During the last 6 months before ablation, 14 patients (47%) were on β blockers, 13 (43%) were on amiodarone, and 10 (33%) were on flecainide; 13 (43%) had a combination of 2 of these drugs. During the first 6 months after ablation, 17 patients continued to have medical therapies. Most patients were on β blockers, frequently used to cover the healing period after ablation: 13 (43%) were on β blockers, 2 (7%), amiodarone, and 5 (17%), flecainide. Three patients (10%) were on dual antiarrhythmic therapy. All patients, however, were free of drugs at baseline evaluation and 6 months after ablation. As a consequence, all drugs were interrupted for several months at final evaluation, and medical therapy had no effect on the measured parameters 1 day before and 6 and 12 months after the ablation procedure.

Mean intra- and inter-observer variabilities of 2-dimensional strain analyses were 7% and 8% for longitudinal strain, 8% and 10% for circumferential strain, and between 11% to 15% for radial and transverse strains.

Baseline and final measures of left atrial and LV diastolic and systolic functions in patients with AF compared with healthy volunteers are listed in Table 1. At baseline, left atrial dimensions were significantly greater for patients with

AF ($p < 0.01$). Diastolic parameters were lower in the AF group. LV ejection fraction and global and regional radial and transverse strains were not significantly different from control subjects (Tables 1 and 2). In contrast, global longitudinal and circumferential strains were significantly lower compared with controls ($-17.7\% \pm 2.4\%$ vs $21.5\% \pm 2.0\%$ [$p < 0.01$], and $-16.0\% \pm 2.9\%$ vs $-20.7\% \pm 3.4\%$ [$p < 0.01$], respectively). Reduction of longitudinal strain was more pronounced in apical segments (Figure 1).

After AF ablation, left atrial dimensions decreased significantly and progressively, whereas left atrial active emptying fraction and filling fraction were stable (Table 1). Before ablation, mean E/A ratio was normal; however, 5 patients had a restrictive pattern ($E/A > 2$), 3 patients had a pseudonormalized pattern, and 10 patients had relaxation abnormality based on $E/A < 1$. At the final examination, mean E/A did not vary, but only 1 patient had a restrictive pattern, none had a pseudonormalized pattern, and 10 had relaxation abnormality. Diastolic dysfunction grade decreased from 1.1 ± 1.1 to 0.33 ± 0.5 at 12 months ($p < 0.01$). Lateral E' increased significantly by 14% at 12 months ($p < 0.05$); V_p increased by 27% ($p < 0.05$); and lateral E/E' decreased by 15% ($p < 0.05$). Similarly, E/V_p decreased by -20% ($p < 0.05$) as a sign of

improvement of LV filling pressure. LV ejection fraction was improved, but not significantly, at 12 months. In contrast, LV volumes decreased significantly ($p < 0.01$). Twenty-seven patients had mild mitral regurgitation (grade 0.5 to 1) before ablation, and 1 patient had grade 2. After ablation, the degree of mitral regurgitation decreased significantly for the overall group ($p < 0.05$)—disappeared in 10 patients, decreased in 7 patients, and remained stable in 13 patients (Table 1).

During follow-up, global radial and transverse strain were not significantly different from baseline values (Table 2). Global longitudinal and circumferential strains increased progressively and significantly at 1 month and at 6 and 12 months ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). At 12 months, global longitudinal strain was significantly increased ($-20.8\% \pm 2.6\%$ vs $-17.7\% \pm 2.4\%$, $p < 0.01$) and was similar to control subjects ($p = \text{ns}$). Global circumferential strain was significantly improved $-18.5\% \pm 3.1\%$ vs $-16.0\% \pm 2.9\%$, $p < 0.05$) but at a lower level than longitudinal strain and kept significantly different from controls. On a region-based analysis, all longitudinal strains were normalized at 12 months, but not circumferential strains (Table 2, Figure 1). Figure 2 depicts an example.

Discussion

This study is the first prospective echocardiographic study with long-term follow-up that investigated the various components of LV systolic deformation in isolated paroxysmal AF and evaluated evolution after radiofrequency ablation. This investigation confirms previous observations of the detrimental effects of AF at baseline, with significant left atrium enlargement, evidence of LV diastolic dysfunction, but normal LV ejection fraction (or radial/transverse function) in 30 patients with isolated paroxysmal AF. However, this is the first time that longitudinal and circumferential LV systolic dysfunctions are described in this population, which signifies early systolic dysfunction. During the 12-month follow-up after catheter ablation, we observed a significant and progressive decrease in left atrial dimensions, an improvement in LV diastolic function associated with a decrease in LV filling pressures, and an improvement in LV longitudinal and circumferential strains. We documented reverse morphological LV remodeling of systolic function after AF ablation with the aid of this new but well-validated echocardiographic tool called 2-dimensional strain.

Several recent studies have compared echocardiographic parameters of patients with AF with normal subjects. Jaïs et al^{1,4} observed in 28 lone patients with AF that conventional echocardiographic LV systolic parameters were apparently normal. In our study, LV ejection fraction was not significantly different from control subjects but longitudinal and circumferential deformations were depressed as a sign of early LV systolic dysfunction. Recent studies in different clinical models (e.g., diabetes mellitus, hypertrophic cardiomyopathy, hypertension, severe aortic stenosis, myocardial ischemia) have shown that longitudinal deformation is altered earlier than radial function.^{10,22–23} In patients with hypertension, interstitial and perivascular fibrosis is likely to primarily affect the subendocardium. Longitudinal fibers, as a consequence of their prominent subendocardial loca-

tion, are more vulnerable to fibrosis and hemodynamic overload. Therefore, subendocardial long-axis function may be impaired earlier than the development of circular fiber dysfunction in the midwall or radial fibers mostly located in subepicardial layers, and thus it is recommended as a potential marker of subclinical LV dysfunction in some disease entities.^{22–23} Similarly, longitudinal fibers are more susceptible to ischemia than radial fibers.

This study shows a significant and progressive decrease of LV volumes and increase of LV longitudinal and circumferential peak systolic deformation after ablation for isolated AF.

Moreover, diastolic dysfunction regressed significantly, as has been previously reported.⁴ Hsu et al⁵ studied LV ejection fraction during the 12 months after AF ablation in 58 patients with LV ejection fraction $< 45\%$. They showed an increase in LV ejection fraction, with the greatest improvement observed within the first 3 months. Similarly, in the present study, longitudinal and circumferential strains were significantly increased at 1 month after the procedure. All these results highlight the important contribution of AF suppression by radiofrequency ablation, especially for the improvement in LV diastolic but equally in early systolic dysfunction. This study, by demonstrating the partial reversibility of LV dysfunction after ablation, suggests that this dysfunction can be partly attributed to AF.

A limitation is the possibility that radiofrequency energy itself could have induced deterioration in atrial or ventricular functions. However, all echocardiographic parameters were not significantly changed immediately after the procedure. Inclusion of isolated patients with AF sent to a specialized center could have introduced a selection bias. This nonrandomized, single-arm, longitudinal analysis has limitations in inferring all echocardiographic effects to ablation alone because participation in a clinical study is often associated with changes in medication, sense of well-being, and physical activities that may also affect the measured end points. It is possible that antiarrhythmic drugs—more specifically, flecainide—during the 6 months after the procedure may limit interpretation of the results. These drugs may have reduced the number of occurrences of AF, lengthened the interval between episodes, and potentially modified LV function in the first 6 months. It is important to note, however, that none of the patients were prescribed these medications at the time of baseline and final assessment, which makes a drug effect less likely.

1. Jaïs P, Peng JT, Shah DC, Garrigue S, Hocini M, Yamane T, Haïssaguerre M, Barold SS, Roudaut R, Clémenty J. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:623–625.
2. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med* 2003;114:51–55.
3. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709–715.
4. Reant P, Lafitte S, Jaïs P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, Pillois X, Clémenty J, Haïssaguerre M, Roudaut R. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:2896–2903.

5. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Scavée C, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373–2383.
6. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, Sutherland GR. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005;112:2157–2162.
7. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, Abraham TP, Belohlavek M. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1247–253.
8. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789–793.
9. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313–1327.
10. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175–1181.
11. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, Bonoron-Adele S, Padois P, Deville C, Roudaut R, Dos Santos P. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:149–157.
12. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, et al; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.
13. Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983;51:336–340.
14. Mattioli AV, Castelli A, Andria A, Mattioli G. Clinical and echocardiographic features influencing recovery of atrial function after cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:1368–1371.
15. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426–440.
16. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474–480.
17. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–1533.
18. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:448–454.
19. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JL. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:420–432.
20. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:201–208.
21. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, et al; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777–802.
22. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007;93:155–158.
23. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:53–60.