

Biomarqueurs du remodelage cardiaque chez des patients ayant une insuffisance cardiaque modérée à sévère due à une dysfonction du ventricule gauche compliquée par un asynchronisme cardiaque: données de l'étude Care-Hf

Wafae Iraqi

► **To cite this version:**

Wafae Iraqi. Biomarqueurs du remodelage cardiaque chez des patients ayant une insuffisance cardiaque modérée à sévère due à une dysfonction du ventricule gauche compliquée par un asynchronisme cardiaque: données de l'étude Care-Hf. Sciences pharmaceutiques. 2008. hal-01738827

HAL Id: hal-01738827

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738827>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY I

2008

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE

Soutenu devant le Jury Interrégional le **20 octobre 2008**

par **Wafae IRAQI** née le 24 juillet 1979

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 4 octobre 1988, tient lieu de :

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

BIOMARQUEURS DU REMODELAGE CARDIAQUE
CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE INSUFFISANCE
CARDIAQUE MODEREE A SEVERE DUE A UNE
DYSFONCTION DU VENTRICULE GAUCHE
COMPLIQUEE PAR UN ASYNCHRONISME CARDIAQUE:
DONNEES DE L'ETUDE CARE-HF

Membres du Jury

Président :	Professeur Jean-Yves JOUZEAU,	Faculté de Pharmacie, Nancy
Juges :	Professeur Faiez ZANNAD, Professeur Luc ROCHETTE, Docteur André GIESENFELD, Docteur Patrick ROSSIGNOL,	Faculté de Médecine, Nancy Faculté de Pharmacie, Dijon Praticien Hospitalier, Nancy MCU-PH, Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

Jean-Michel SIMON

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique

Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique

Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur
Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-
Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement chacun des membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Faiez ZANNAD pour m'avoir dirigé dans ce travail.

Je suis reconnaissante au Docteur Patrick LACOLLEY pour m'avoir accueillie au sein de l'équipe Inserm U684 du CIC 9501.

Je remercie vivement les Docteurs Josette NUEE, Renaud FAY et Patrick ROSSIGNOL pour leur accompagnement dans la réalisation pratique de ce travail.

Je voudrais également remercier chaleureusement les personnes qui ont participé et m'ont soutenue dans la réalisation de ce travail :

Toute l'équipe du CIC

L'Unité Mixte UHP-INSERM U684

Le service de médecine nucléaire du Professeur Karcher (Brabois)

Merci à Stéphanie, Virginie, Wendy, Catherine, Elisabeth et Nadia pour leur aide précieuse et leur soutien.

J'embrasse famille et amis au grand complet et les remercie pour tout ce qui ne s'écrit pas.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTES DES ANNEXES	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
1 INTRODUCTION	18
1.1 DOSAGE DU NT-PROBNP	20
1.2 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	22
1.2.1 L'IC et le remodelage	22
1.2.2 L'IC compliquée par un asynchronisme cardiaque	24
1.3 LA THERAPIE DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE (TRC)	29
1.4 LES LIMITES DE LA TRC	35
1.5 LES MARQUEURS SERIQUES DE LA MEC : SURVEILLANCE DU TURNOVER DE LA MEC CARDIAQUE	37
1.6 LA MEC, CIBLE THERAPEUTIQUE	41
1.6.1 Les effets de la TRC sur la MEC	41
1.6.2 Les biomarqueurs de la MEC peuvent-ils prédire la réponse à la TRC ?	42
1.7 INTERET DE NOTRE ETUDE	43
2 HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE TRAVAIL	45
3 MATERIEL ET METHODES	46
3.1 CARE-HF	46
3.1.1 Critères d'inclusion/non inclusion et critères d'évaluation :	46

3.1.2	Déroulement de l'étude et données collectées:	48
3.2	ETUDE ANCILLAIRE SUR LES BIOMARQUEURS DU COLLAGENE DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE CARDIAQUE	50
3.3	TECHNIQUES DE DOSAGE IMMUNOLOGIQUE	50
3.3.1	Dosages radioimmunologiques (RIA)	50
3.3.2	Dosage immunoenzymatique (ELISA) du MMP-1	52
3.4	METHODOLOGIE STATISTIQUE	53
4	RESULTATS	55
4.1	RESULTATS DE L'ETUDE CARE-HF	55
4.2	ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'ECHANTILLON DE L'ETUDE ANCILLAIRE AU STADE INITIAL	57
4.3	CONCENTRATIONS INITIALES DES BIOMARQUEURS DU TURNOVER DE LA MEC, CINETIQUES ET EFFETS DE LA TRC	61
4.4	RELATION ENTRE LES VALEURS INITIALES DES BIOMARQUEURS DU COLLAGENE ET DES DETERMINANTS DE LA GRAVITE DE LA PATHOLOGIE SUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION DE NOTRE ETUDE	65
4.5	VALEUR PRONOSTIQUE DES CONCENTRATIONS INITIALES DES BIOMARQUEURS	68
4.5.1	Analyse des biomarqueurs un par un	68
4.5.2	Analyse des biomarqueurs simultanément	68
4.6	LES BIOMARQUEURS COMME CRITERES PREDICTIFS DE LA REPONSE AU TRAITEMENT PAR LA THERAPIE DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE	72
5	DISCUSSION	74
	CONCLUSION	85
	BIBLIOGRAPHIE	86
	ANNEXES	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Devenir des patients ayant des biomarqueurs disponibles

Tableau II : Caractéristiques initiales des patients ayant des biomarqueurs disponibles

Tableau III : Corrélations entre les concentrations initiales des biomarqueurs de la MEC et les facteurs de risque

Tableau IV : Association entre les critères de jugement et les concentrations initiales des biomarqueurs (PINP, PIIINP, ICTP, MMP-1 et NT-ProBNP) analysés un par un, ajustée sur le groupe et l'âge

Tableau V. Association entre les critères d'évaluation et les concentrations initiales des biomarqueurs (PINP, PIIINP, ICTP, MMP-1 et NT-ProBNP) analysés simultanément

Tableau VI : Association des concentrations des biomarqueurs à 18 mois au critère de réponse évaluant la survie et l'absence d'hospitalisation imprévue suite à l'IC à 18 mois

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Progression de la dysfonction du ventricule gauche

Figure 2 : Système de conduction électrique intra cardiaque

Figure 3 : Asynchronisme interventriculaire

Figure 4 : Un électrocardiogramme normal

Figure 5 : Elargissement du complexe QRS dans un bloc de branche gauche

Figure 6 : Stimulateur cardiaque double chambre

Figure 7 : Dispositif de resynchronisation cardiaque à 3 électrodes implanté dans un cœur

Figure 8 : Les trois composantes de la resynchronisation

Figure 9 : Synthèse et dégradation des collagènes de type I et III

Figure 10 : Evolution du NT-ProBNP pendant les 18 mois de suivi

Figure 11 : Evolution du PINP pendant les 18 mois de suivi

Figure 12 : Evolution du PIIINP pendant les 18 mois de suivi

Figure 13 : Evolution de ICTP pendant les 18 mois de suivi

Figure 14 : Evolution du MMP-1 pendant les 18 mois de suivi

LISTES DES ANNEXES

Annexe 1: Processus de recrutement et de randomisation de l'étude CARE-HF

Annexe 2: Critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude CARE-HF

Annexe 3: Design de l'étude CARE-HF

Annexe 4: Résultats de l'étude CARE-HF : critères primaire et secondaire

Annexe 5: Résultats globaux de l'étude CARE-HF

Annexe 6: Résultats de l'étude CARE-HF : phase d'extension

LISTE DES ABREVIATIONS

AATI : Antagonistes du Récepteur ATI à l'angiotensine

Ac: Anticorps

Ag: Antigène

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

BBG : Bloc de Branche Gauche

BNP: peptide natriurétique de type B

CARE-HF: Cardiac Resynchronisation in Heart Failure Study

COMPANION: Comparison of Medical therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure study

CV : Cardio-Vasculaire

DCI : Défibrillateur Cardiaque Implantable

DC : Débit Cardiaque

DS: Déviation Standard

ECG: ElectroCardioGramme

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

ESM : Erreur Standard de la Moyenne

FE : Fraction d'Ejection

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HTA: HyperTension Artérielle

95IC : Intervalle de Confiance à 95%

IC: Insuffisance Cardiaque

ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique

ICTP : Téllopeptide carboxy-terminal du collagène de type I

IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IL : InterLeukine

IMC: Indice de Masse Corporelle

IR : Insuffisance Rénale

m : moyenne

MEC : Matrice ExtraCellulaire

MIRACLE ICD: Multicenter InSync ICD Randomised Clinical Evaluation

MMP-1 : Matrix Metalloproteinase 1

ng/ml : nanogramme par millilitre

NT-ProBNP: Fragment N-Terminal de la pro-hormone ProBNP

NYHA: New York Heart Association

OD: Oreillette Droite

OG: Oreillette Gauche

OR : Odds Ratio

pg/ml : picogramme par millilitre

PICP : Peptide carboxy-terminal du procollagène de type I

PINP : Peptide amino-terminal du procollagène de type I

PIIINP : Peptide amino-terminal du procollagène de type III

PROSPECT: Predictors of response to cardiac resynchronization therapy

RALES: Randomized ALdactone Evaluation Study

RECOVER: Research into Etanercept: CytOkine antagonism in VEntriculaR dysfunction

RIA: Radioimmunoassay

RR: Risque Relatif

SRAA: Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

TRC: thérapie de resynchronisation cardiaque

TRC-D: thérapie de resynchronisation cardiaque avec défibrillateur cardiaque

TIMP-1: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1

TM: Trade Mark

TMB: 3, 3', 5, 5'-TetraMethyl Benzidine

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

1 INTRODUCTION

Le phénomène de remodelage ventriculaire gauche dans lequel la taille, la configuration et la fonction du myocarde sont profondément perturbées, intervient à la suite de divers mécanismes de compensation qui se mettent en place en réponse à une lésion myocardique occasionnant une diminution des performances du ventricule gauche (VG) [1, 2, 3].

Ce remodelage peut comporter une modification de la structure du VG avec une dilatation ventriculaire en réponse à une surcharge en volume (insuffisances aortique ou mitrale) ou une cardiopathie ischémique, et une hypertrophie myocardique qui est la particularité des surcharges en pression [rétrécissement aortique et hypertension artérielle (HTA)] et est une étape de transition avant la dilatation ventriculaire [4].

Dans l'insuffisance cardiaque (IC), qui se caractérise par des anomalies structurelles du myocarde et/ou de la fonction (conduisant aux symptômes habituels : dyspnée, fatigue...), la physiopathologie est complexe et différents mécanismes délétères sont intriqués. Toutefois, il existe un dénominateur commun qui est le remodelage ventriculaire gauche [2].

La fibrose myocardique est l'un des acteurs principaux de la morbi-mortalité liée à l'IC [5]. Elle est à l'origine des troubles du rythme ventriculaire et également d'une rigidité ventriculaire responsable d'une dysfonction diastolique puis systolique [6]. Ces mécanismes sont à l'origine des symptômes congestifs et de la surmortalité par défaillance de la fonction pompe ainsi que par troubles du rythme cardiaque.

Les modifications de la géométrie et de la fonction du VG, conséquences du remodelage, peuvent être évaluées par imagerie cardiaque (radiographie et Echocardiographie Doppler) [7, 8].

Les facteurs impliqués dans le remodelage sont nombreux. En clinique, ils peuvent être évalués par le dosage des biomarqueurs [9, 10]. Un biomarqueur est un indicateur biochimique pouvant être utilisé pour mesurer la progression d'une maladie et/ou l'effet d'un traitement et dont

les qualités sont la sensibilité et la spécificité diagnostiques. Pour augmenter la sensibilité et la spécificité, plusieurs biomarqueurs doivent être identifiés pour caractériser une pathologie.

Parmi les biomarqueurs, plusieurs ont une association avec le pronostic de la maladie. Les biomarqueurs de l'IC peuvent être des médiateurs neuro-hormonaux [comme le Brain Natriuretic Peptide (BNP)], des indicateurs de la réponse inflammatoire (très nombreux mais sans spécificité : InterLeukine (IL) -1, IL-2, IL-18 et autres cytokines, Protéine réactive C), et des marqueurs de l'agression myocytaire (comme la Troponine) et du remodelage [10, 11, 12, 13]. Le remodelage ventriculaire s'accompagne d'une modification tissulaire myocytaire mais également d'une modification de la matrice extracellulaire (MEC) cardiaque. Le remodelage myocytaire peut être évalué par imagerie du VG. Celui de la MEC ne peut être à ce jour montré par l'imagerie classique. Les biomarqueurs circulants du renouvellement du collagène peuvent constituer un outil simple d'évaluation du remodelage de la MEC. La fibrose cardiaque peut aussi être surveillée de manière non invasive par le dosage des marqueurs du renouvellement du collagène dans plusieurs conditions cliniques [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20] telles que l'IC [19, 21], l'obésité [22] chez les patients à risque élevé [23] et dans l'infarctus du myocarde (IDM) compliqué par une IC [111]. Notre équipe a participé également comme laboratoire central pour les biomarqueurs du collagène dans plusieurs essais cliniques multicentriques comme OPTIMAAL (The Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), EPHEBUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study), RECOVER (Research into Etanercept: CytOkine antagonism in VEntriculaR dysfunction), CASHMERE (Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic post-MENopausal women: a Randomized Evaluation of atorvastatin versus placebo), EVEREST (Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled study to Evaluate the Long term Efficacy and Safety of Oral Tolvaptan Tablets in Subjects Hospitalized with Worsening Congestive Heart Failure)...

1.1 DOSAGE DU NT-PROBNP

Le NT-ProBNP est un peptide natriurétique sécrété par les ventricules sous l'effet d'une élévation de la pression et de l'étirement des cellules musculaires. Principalement synthétisé par les myocytes ventriculaires, il est libéré par ces cardiomyocytes après clivage d'une pro-hormone : le pro-BNP. Après activation, elle est clivée en 2 peptides libérés en quantité équimolaire dans la circulation sanguine : le BNP, peptide biologiquement actif correspondant à l'extrémité C-terminale et le NT-ProBNP, peptide correspondant à l'extrémité N-terminale [24, 25, 26].

Au niveau du système vasculaire périphérique, les peptides libérés entraînent une vasodilatation artérielle périphérique et augmentent la perméabilité vasculaire. Au niveau rénal, ils inhibent l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) quand elle est excessive, favorisent une augmentation de la filtration glomérulaire (donc la diurèse), inhibent la résorption du sodium (favorisant ainsi la natriurèse) et s'opposent aux effets de la vasopressine. Ces peptides exercent également un effet antiprolifératif sur les myocytes et la MEC.

Le BNP et la fraction terminale NT-ProBNP sont des marqueurs biologiques de plus en plus reconnus pour le diagnostic et le pronostic de diverses situations cliniques en pathologie cardiovasculaire (CV) [27, 28, 29]

Récemment, plusieurs études ont évalué les applications cliniques de ces biomarqueurs, y compris leur utilisation comme test diagnostique de la présence d'une IC chez les patients nouvellement symptomatiques, d'une stratification des risques sur le pronostic après une décompensation cardiaque récente, dans l'IC chronique (ICC), ou après des incidents coronaires aigus, pour le suivi de l'efficacité et l'ajustement du traitement des patients avec IC, et pour le dépistage des populations asymptomatiques à risque d'altération cardiaque significative [27, 30, 31, 32, 33].

Des concentrations plasmatiques élevées de BNP et NT-ProBNP sont corrélées à la sévérité de la dysfonction du VG d'un point de vue clinique et hémodynamique [12, 26, 34]. Comme la concentration du BNP, celle du NT-ProBNP est affectée par l'âge (elle augmente), le sexe (elle est

plus élevée chez la femme) et la fonction rénale [35]. Enfin, le NT-ProBNP est élevé dans les cas où se développe une insuffisance ventriculaire droite, et est indicateur de risque chez les personnes souffrant d'HTA.

L'utilisation du BNP plutôt que le NT-ProBNP dans une application plutôt qu'une autre reste encore sujette à controverse et d'un point de vue clinique il semble que ces 2 peptides soient interchangeables [28] même si le NT-ProBNP peut être préféré au BNP pour diverses raisons, pré analytiques, analytiques et biologiques (le NT-ProBNP présente une stabilité plus longue dans l'échantillon (3 jours à température ambiante) ; la demi-vie du NT-ProBNP (1 à 2 heures) étant plus longue que celle du BNP (20 minutes), sa concentration sanguine sera plus élevée) [33].

Le NT-ProBNP a un intérêt diagnostique en permettant le dépistage d'une IC modérée [New York Heart Association (NYHA) I et II] avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 94 % (meilleures que celle du BNP : sensibilité : 78%; spécificité: 87 %). La confirmation par échographie cardiaque demeure toutefois nécessaire. Ainsi, si le NT-ProBNP est inférieur à 300 pg/ml, l'origine de la dyspnée n'est pas cardiaque. L'IC est fortement probable en cas de taux supérieur à 1800 pg/ml, chez les sujets de plus de 75 ans, supérieur à 900 pg/ml chez les sujets entre 50 et 75 ans, et supérieur à 450 pg/ml chez les sujets de moins de 50 ans [25, 29, 32, 36, 37].

1.2 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

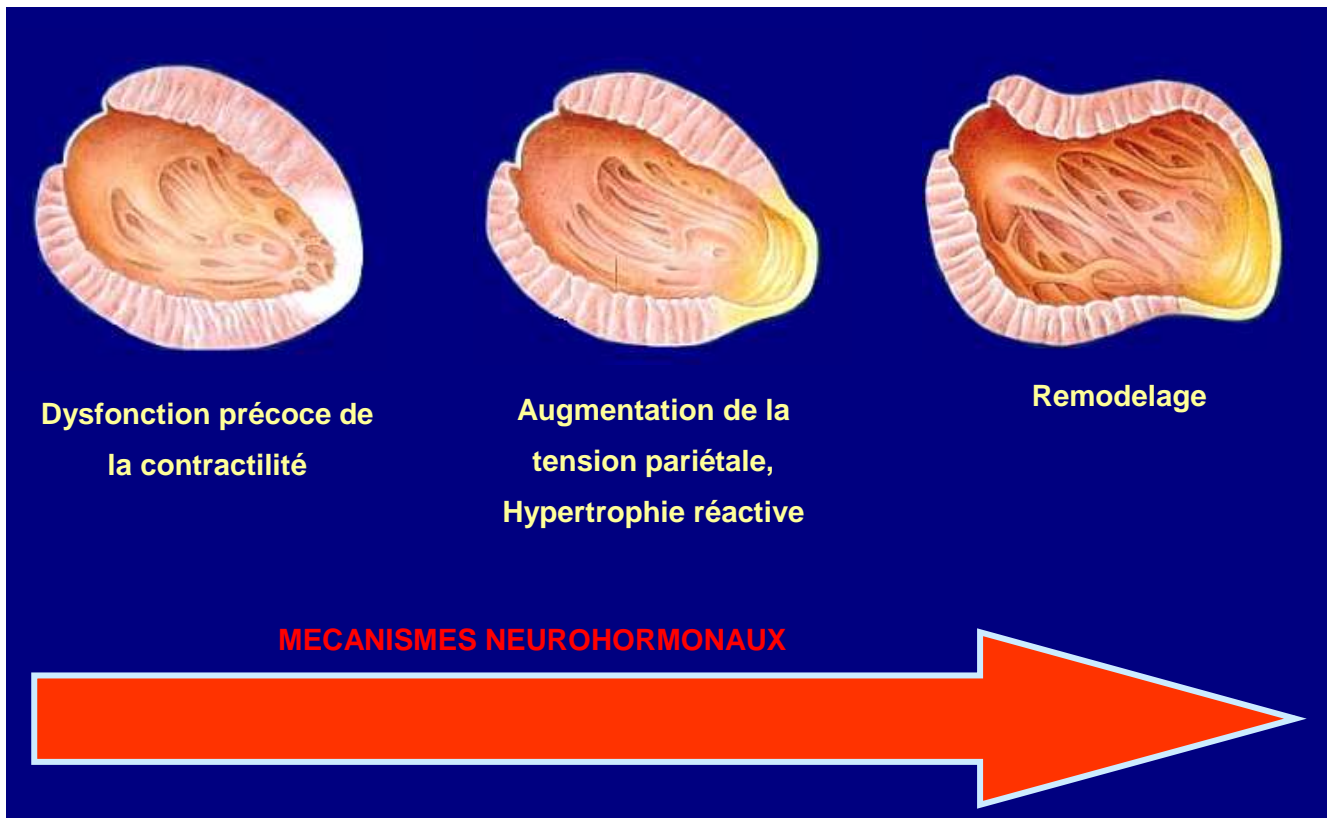
1.2.1 L'IC et le remodelage

L'IC est secondaire à une lésion myocardique qui occasionne une diminution des performances du VG. Pour palier à la baisse du débit cardiaque (DC), des mécanismes de compensation se mettent alors en place. On observe une augmentation du volume d'éjection systolique avec une rétention hydrosodée : deux systèmes vasoconstricteurs sont activés, le SRAA et le système sympathique et l'inotropisme est augmenté. La vasoconstriction périphérique aboutit à une redistribution des débits sanguins régionaux des territoires non essentiels (muscle, intestin, peau) aux territoires essentiels (cœur, cerveau, rein) [1, 2, 38].

Mais ces mécanismes de compensation sont généralement insuffisants et se révèlent même délétères à long terme. En effet, ils s'accompagnent d'un mécanisme appelé remodelage du VG qui conduit à une dilatation et une hypertrophie du VG, des modifications structurales comme la fibrose cardiaque et des modifications fonctionnelles (électrophysiologique...) (Figure 1) [38, 39].

Les étiologies de l'IC sont multiples puisqu'il s'agit en fait de la voie finale de nombreuses pathologies cardiaques. Une surcharge volumétrique (résultant d'une fuite valvulaire ou d'une augmentation du DC) ou une dysfonction diastolique avec une anomalie du remplissage ventriculaire (ischémie, rétrécissement mitral, diabète, amylose, cardiomyopathie hypertrophique, cardiopathie restrictive...) sont autant de causes possibles à l'IC. Une autre étiologie serait la présence d'obstacles à l'éjection ventriculaire qui résulteraient d'une sténose valvulaire (aortique ou pulmonaire) ou d'une HTA systémique ou pulmonaire. Elle peut aussi résulter de la perte de myocytes du fait d'un phénomène ischémique (IDM), inflammatoire (myocardite), ou mécanique (surcharge de pression ou de volume) [40].

Figure 1 : Progression de la dysfonction du ventricule gauche.



1.2.2 L'IC compliquée par un asynchronisme cardiaque

Le coeur présente quatre cavités : deux oreillettes et deux ventricules. Un système électrique contrôle l'action de pompe synchronisée de ces 4 cavités.

Chez les individus sains, l'activité électrique du cœur est initiée au niveau du nœud sinusal [localisé à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite (OD)]. Le signal électrique s'étend du nœud sinusal vers les 2 oreillettes les amenant à se contracter et à expulser le sang dans les ventricules. L'onde de dépolarisation se propage alors vers le nœud auriculo-ventriculaire (AV) à la partie basse de l'OD, puis vers les ventricules par l'intermédiaire du faisceau de His. Le faisceau de His se divise en deux branches, une pour chaque ventricule. La fonction de ces branches gauche et droite du faisceau de His est de conduire les impulsions électriques et de les distribuer de telle façon que la contraction du muscle cardiaque soit efficace et coordonnée [41]. Cette contraction coordonnée est nécessaire à la capacité des ventricules à pomper efficacement le sang (Figure 2) [112].

Quand une branche est lésée, par exemple au cours d'un infarctus du myocarde ou à cause d'une cardiopathie sous-jacente, elle peut cesser de fonctionner normalement. Cela entraîne une modification de la conduction de l'activité électrique cardiaque, l'impulsion électrique ne pouvant plus se propager le long de la branche lésée. En conséquence, la capacité des ventricules à pomper efficacement le sang est détériorée et la quantité de sang éjecté par les ventricules est réduite. Un trouble de la conduction cardiaque dont le blocage est situé sur une des branches du faisceau de His est appelé bloc de branche. Lorsqu'il y a un retard dans la transmission du signal électrique par les branches gauches, ceci entraîne un bloc de branche gauche (BBG), plus fréquent chez les patients ayant une fonction systolique du VG détériorée [avec une fraction d'éjection du VG (FEVG) < 50 %] [42]. Comme le signal électrique vers le VG est retardé, le ventricule droit (VD) commence sa contraction une fraction de seconde avant le gauche, au lieu de la faire simultanément. Le délai dans

l'activation électrique ventriculaire peut causer une contraction ventriculaire anormale, appelée asynchronisme (Figure 3) [113]. L'asynchronisme peut siéger à trois niveaux: entre les oreillettes et les ventricules, au niveau interventriculaire et au niveau intraventriculaire gauche [41, 43, 44].

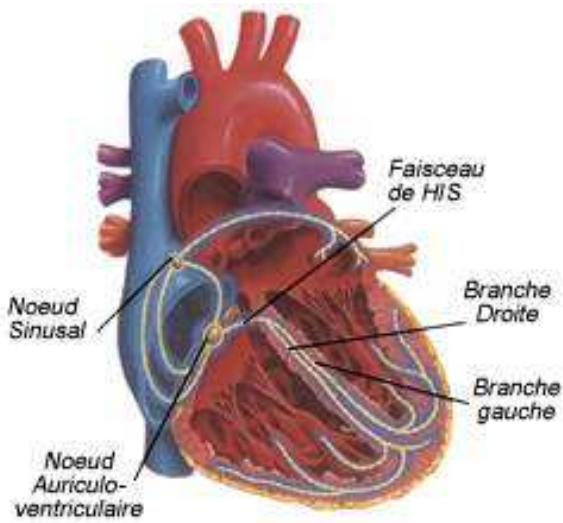
L'asynchronisme AV peut être lié à une dysfonction du nœud sinusal et/ou du nœud AV qui conduit à un délai d'activation entre les oreillettes et les ventricules. Ceci est responsable d'une insuffisance mitrale en fin de diastole et d'un raccourcissement du temps de remplissage ventriculaire lié à la simultanéité entre la systole auriculaire et le remplissage passif précoce, ce qui conduit à une réduction du volume éjecté [41]. Chez environ un tiers des patients présentant une dysfonction systolique du VG, la durée du QRS est supérieure ou égale à 120 ms, ce qui est un facteur de mauvais pronostic [45].

L'asynchronisme interventriculaire correspond au délai entre le début de la contraction du VG et du VD. L'asynchronisme intraventriculaire se rencontre lorsque certaines zones du myocarde sont activées de façon précoce tandis que d'autres le sont de façon tardive [46]. Les différents temps d'activation entre les zones myocardiques sont liés à des zones de fibrose interstitielle (notamment en post-infarctus) qui rendent la propagation de l'influx électrique hétérogène. Le retard de conduction interventriculaire a été identifié comme un facteur de mauvais pronostic [47].

Le délai électromécanique est la traduction des anomalies de conduction. Il s'agit du délai entre l'activation électrique et la contraction mécanique ventriculaire.

Lequel de ces asynchronismes contribue le plus à la sévérité de l'insuffisance cardiaque n'est pas encore établi. Chez environ 30 % des patients avec une ICC, une conduction électrique anormale est notée sur l'ECG (électrocardiogramme) (Figure 4) [114] avec un élargissement du QRS de 120 ms ou plus (Figure 5) [115] [44]. Par ailleurs, il faut noter que 35 % des patients avec BBG n'ont pas d'asynchronisme interventriculaire et que 20 % n'ont pas d'asynchronisme intraventriculaire [48]

Figure 2 : Système de conduction électrique intra cardiaque.



Du nœud sinusal situé dans l'OD, l'électricité est conduite vers le nœud AV situé près des valves AV puis aux ventricules

Figure 3 : Asynchronisme interventriculaire.

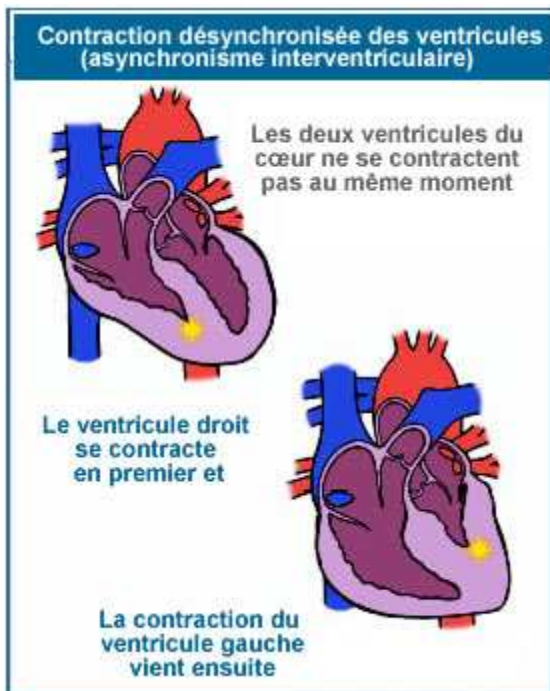
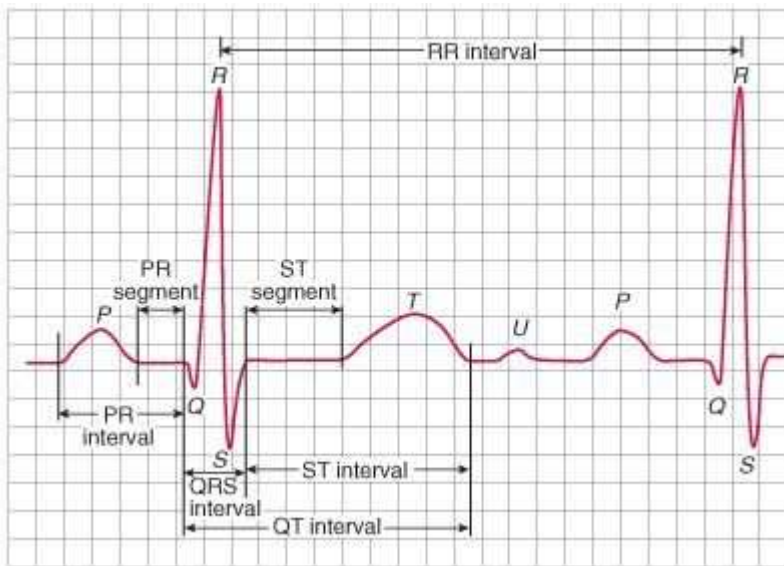
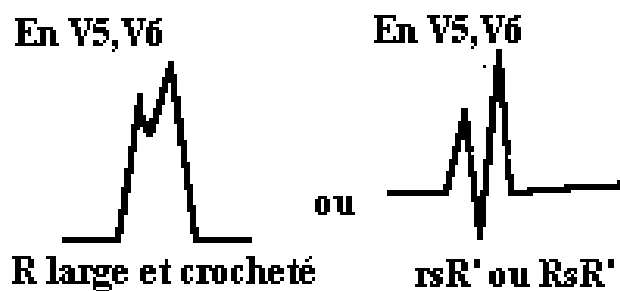


Figure 4 : Un électrocardiogramme normal.



- **Onde P :** Dépolarisation des oreillettes
- **espace PR :** conduction AV
- **Complexe QRS :** dépolarisation ventriculaire
- **Segment ST :** repolarisation des ventricules
- **La repolarisation des oreillettes, cachée dans le QRS, est invisible.**

Figure 5 : Elargissement du complexe QRS dans un bloc de branche gauche.



Dans le cadre de l'ICC, les conséquences de cette anomalie électromécanique sont:

- une anomalie du remplissage ventriculaire : le délai AV prolongé peut signifier que la période de remplissage diastolique est abrégée, ce qui limite ensuite le volume diastolique net
- une réduction du débit systolique du VG
- et une aggravation de la régurgitation mitrale : un délai AV trop long impliquerait que la valve cardiaque serait souvent en position semi-ouverte quand la systole ventriculaire commence, ce qui aurait pour résultat une régurgitation mitrale pré-systolique [49, 50].

L'asynchronisme ventriculaire est souvent repéré à l'ECG par un complexe QRS large. Plusieurs études ont montré que l'élargissement du QRS était associé à un mauvais pronostic [45, 51].

Ces anomalies peuvent être compensées par une stimulation des 2 chambres, avec un délai AV raccourci [52].

1.3 LA THERAPIE DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE (TRC)

Le but de la TRC est d'améliorer le couplage électromécanique au niveau du cœur en générant une séquence plus efficace de génération de l'influx/conduction [52, 53]. Le concept est assez simple. La resynchronisation restaure l'action coordonnée de pompe des ventricules en surmontant le retard de la conduction électrique créé par le bloc de branche. Ceci peut être réalisé par le biais d'un type spécial de dispositif cardiaque qui a montré un potentiel énorme pour améliorer la qualité de vie et la survie des patients IC [41, 54, 55, 56].

Les stimulateurs cardiaques sont utilisés pour prévenir les symptômes dus à une bradycardie. Le stimulateur cardiaque surveille continuellement les battements et, quand c'est nécessaire, envoie des petits signaux électriques imperceptibles pour stimuler les battements. La plupart des stimulateurs ont 2 électrodes : la stimulation à 2 chambres est réalisée en plaçant les sondes de stimulation dans l'OD et le VD en passant par la veine sous-clavière ou par la veine céphalique. Les électrodes qui portent les signaux électriques sont connectées à un générateur d'influx électriques placé sous la peau dans le haut de la poitrine (Figure 6) [112] [56, 57].

En plus de ces 2 électrodes, le dispositif de TRC utilise une troisième électrode insérée par l'OD à travers le sinus coronaire dans la veine cardiaque et positionnée à la surface du VG (Figure 7) [116]. La présence d'une sonde de stimulation cardiaque (pacemaker) dans la paroi libre du VG permet la stimulation simultanée des 2 ventricules, « stimulation bi-ventriculaire » et un rythme AV plus proche du rythme physiologique [57].

Les bénéfices hémodynamiques immédiats [58, 59] de ce processus sont :

- Une amélioration de la contractilité cardiaque et une augmentation de la fraction d'éjection
- Une réduction de la fraction de régurgitation mitrale, ce qui accroît le débit systolique

Les mécanismes de la resynchronisation sont détaillés dans la figure 8 [59].

La mortalité suite à une ICC est due soit à un déficit progressif de la pompe, soit à un arrêt cardiaque consécutif à une arythmie. La TRC peut ralentir la progression du déficit de la pompe et entraîner :

- Une amélioration des résultats de l'épreuve d'effort (test de marche de 6 minutes)
- Une amélioration de la classe fonctionnelle New York Heart Association
- Une amélioration de la qualité de vie
- Une réduction des ré hospitalisations pour aggravation d'IC [53, 54, 60, 61, 62].

Figure 6 : Stimulateur cardiaque double chambre.

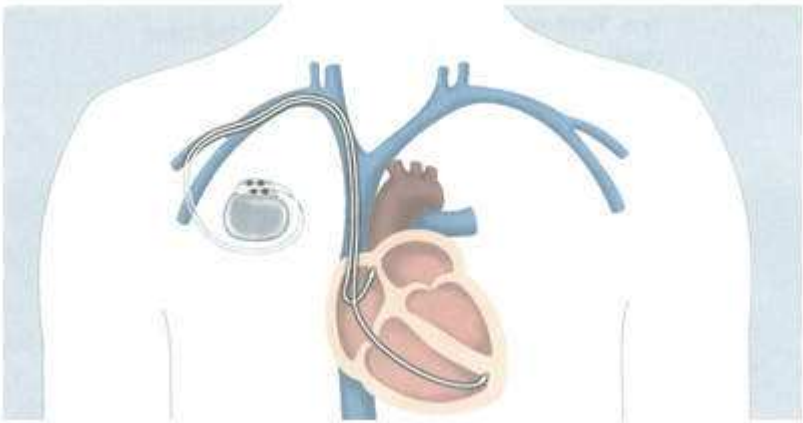


Figure 7 : Dispositif de resynchronisation cardiaque à 3 électrodes implanté dans un cœur.

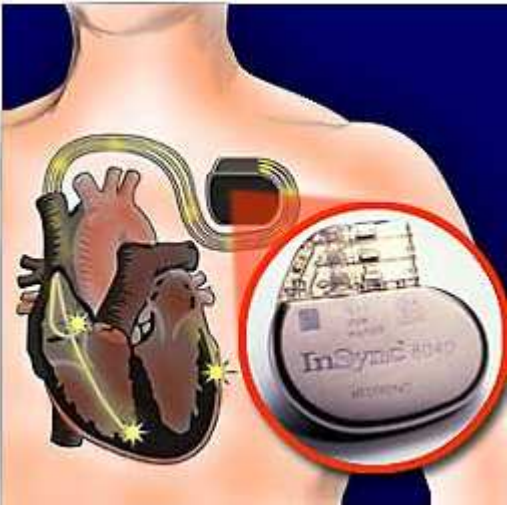
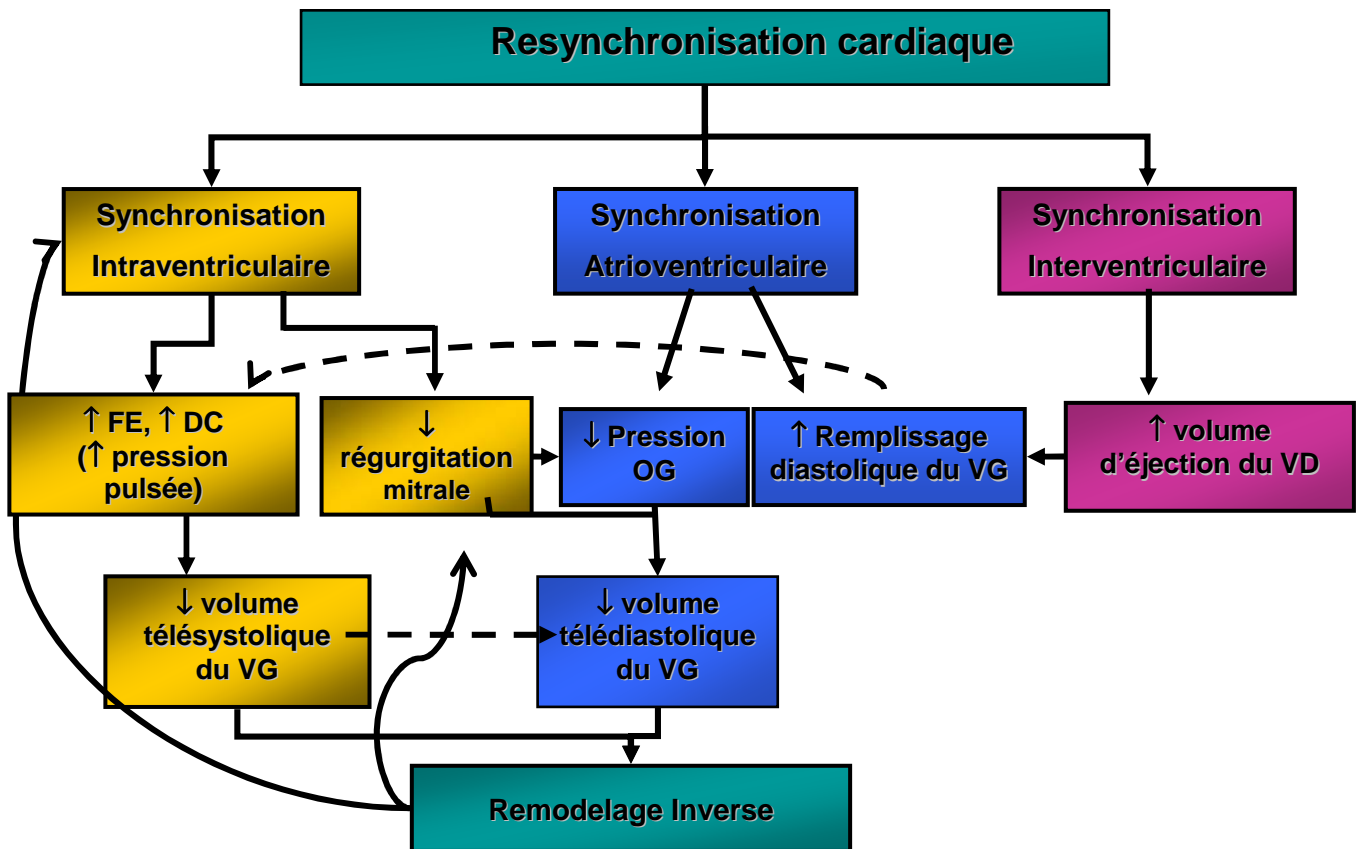


Figure 8 : Les trois composantes de la resynchronisation



* FE : Fraction d'Ejection
 DC : Débit Cardiaque
 OG : Oreillette Gauche
 VG : Ventricule Gauche
 VD : Ventricule Droit

Synchronisation Intraventriculaire

La synchronisation rend la systole plus efficace et donc la fraction d'éjection (FE), le débit cardiaque (DC) et d'autres paramètres de la fonction cardiaque s'améliorent. L'index du volume télésystolique du ventricule gauche (VG) est réduit. La régurgitation mitrale est réduite par la synchronisation des contractions, la pression de l'oreillette gauche (OG) est réduite. La pression et le volume télédiastolique du VG sont diminués.

Synchronisation Atrioventriculaire

Un second mécanisme est la réduction du temps de contraction isovolumique après resynchronisation du délai atrioventriculaire. Le temps de remplissage diastolique est augmenté. De plus la pression de l'OG est diminuée à cause de la diminution de la régurgitation mitrale pré systolique.

Synchronisation Interventriculaire

Un troisième mécanisme est l'amélioration de la synchronisation ventriculaire entre les VG et VD. Ce bénéfice peut être médié par une interdépendance ventriculaire. Ceci résulte dans un gain de volume d'éjection du ventricule droit (VD), qui augmente le remplissage du VG, ce qui entraîne une amélioration globale de la fonction cardiaque.

L'effet de remodelage inverse va en plus améliorer la synchronisation cardiaque et diminuer la régurgitation mitrale secondaire, formant une boucle de rétrocontrôle positif.

Le rôle de la TRC sans défibrillateur cardiaque implantable (DCI) dans la réduction de la mortalité suite à l'IC est encore non résolu. Une méta-analyse de Bradley et al qui regroupe les données de 4 essais randomisés utilisant la TRC seule (2 essais) et la TRC avec défibrillateur cardiaque implantable (TRC-DCI) (2 essais) suggère que la resynchronisation cardiaque diminue la mortalité suite à une ICC de 51 % [63]. Même si la TRC seule améliore clairement les symptômes de l'IC, l'addition d'un défibrillateur semble conférer une amélioration significative de la survie. L'étude The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) [55] a recruté un total de 1520 patients sous traitement médical, traitement médical plus TRC, et traitement médical plus TRC-DCI. C'est la première étude qui compare directement la TRC et la TRC-DCI chez des patients sans critère établi justifiant une thérapie par défibrillateur, et elle confirme que l'addition d'un défibrillateur a un impact significatif sur la réduction de la mortalité liée à l'IC.

Les stimulateurs cardiaques triple chambre sont indiqués pour une resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire en cas d'IC sévère (classe III-IV de la NYHA), malgré un traitement pharmacologique optimal, chez des patients avec complexe QRS > 120 ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 % et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm/m² de surface corporelle [64].

Étant donné que dans l'IC la moitié des décès sont des morts subites et le plus souvent dus à une arythmie fatale, on envisage de plus en plus de combiner stimulateur cardiaque biventriculaire et DCI chez les patients présentant une IC avec un risque élevé de mort subite [52].

La pose et l'entretien d'un dispositif de resynchronisation comportent des risques plus grands que ceux associés à un dispositif de stimulation ventriculaire droite classique.

Chez certains patients, les tentatives d'implantation ont échoué ou se sont accompagnées d'une déchirure ou d'une perforation du sinus coronaire ou de la veine cardiaque.

Les complications graves incluaient un hémopéricarde et un arrêt cardiaque. Un déplacement de l'électrode du ventricule gauche est également possible lors d'une stimulation à long terme, nécessitant le repositionnement ou le remplacement de l'électrode [63].

Dans l'essai MIRACLE ICD (the Multicenter InSync ICD Randomised Clinical Evaluation) [65] qui comporte 400 patients, le taux global de complications est d'environ 28 %; néanmoins, la plupart des complications étaient mineures et aucun décès n'a été rapporté. L'échec dans le placement de la sonde était la complication la plus fréquente, et la perforation cardiaque et la dissection du sinus coronaire étaient les effets indésirables les plus sérieux. L'analyse des données montre que les risques liés à l'utilisation des stimulateurs cardiaques dépendent de nombreux facteurs dont l'expérience du centre, qui semble être le facteur le plus lié au taux de ré-interventions, et que la détection d'une complication relève à la fois des méthodes de diagnostic et du rythme de suivi [45, 63, 66].

1.4 LES LIMITES DE LA TRC

Les patients traités par TRC ne montrent pas tous une amélioration. L'adoption de critères courants pour la TRC (IC sévère classe III-IV de la NYHA et complexe QRS > 120 ms), aboutit à une réponse favorable chez seulement 2/3 des candidats [55, 58, 67].

L'absence de réponse à la TRC peut être expliquée par une sélection non optimale des patients et par des questions techniques relatives au placement de la sonde du VG aussi bien qu'au délai de l'intervalle AV.

Comme il s'agit d'un traitement lourd et coûteux, une recherche abondante a été réalisée pour trouver des nouveaux critères plus performants, nécessaires pour sélectionner les répondeurs.

Des études cliniques ont été menées [61, 68, 69, 70] dans le but de répondre à cette question.

Plusieurs études se sont focalisées sur l'imagerie tissulaire Doppler et l'IRM ainsi que sur l'élargissement du QRS comme marqueurs de l'asynchronisme cardiaque. Plus de 4000 patients ont été inclus dans des essais de resynchronisation en se basant sur leur ECG. Un petit nombre d'études observationnelles, non randomisées, monocentriques et de courte durée suggéraient que les mesures électrocardiographiques de l'asynchronisme mécanique permettaient de mieux identifier les patients aptes à bénéficier de la TRC [71]. Même si l'échocardiographie Doppler 2D [61] et l'imagerie de synchronisation tissulaire, une nouvelle modalité technique d'imagerie tissulaire Doppler [70], semblent fournir des éléments prédictifs fiables du remodelage inverse du VG suite à la TRC, on ignore encore quel paramètre indique le mieux l'asynchronisme et la probabilité de bénéficier de la TRC. De même, les images appropriées pour effectuer ces mesures ne peuvent être obtenues chez tous les patients.

L'électrocardiographie ne semble pas être un marqueur précis du délai électromécanique, étant donné que l'asynchronisme mécanique est absent chez presque 30% des patients avec un QRS élargi [44], et que certains patients IC ont un asynchronisme malgré un QRS normal [54], et enfin

que le retard de conduction électrique peut ne pas avoir lieu chez des patients présentant un bloc de branche gauche [57]. De plus, certains articles [62, 72] ont rapporté des résultats cohérents sur la faible valeur prédictive de l'intervalle QRS sur les bénéfices de la TRC en ce qui concerne l'amélioration de la fonction du VG et le remodelage inverse du VG.

L'essai PROSPECT [69] était un essai prospectif, multicentrique et non randomisé dont le but était d'identifier les mesures échocardiographiques de l'asynchronisme et d'évaluer leur capacité à prédire la réponse à la TRC. Cette étude a montré qu'aucun des paramètres électrocardiographiques évaluant l'asynchronisme n'avait une valeur prédictive suffisante pour être recommandé comme critère de sélection des patients à traiter par la TRC en dehors des recommandations en vigueur [73].

D'autres pistes de recherche des critères prédictifs de réponse à la resynchronisation ont également été explorées :

- Fruhwald F.MF *et al* se sont intéressés au NT-ProBNP déjà reconnu comme un puissant marqueur de la dysfonction cardiaque et du pronostic et a cherché à analyser l'effet de la TRC sur les concentrations plasmatiques du NT-ProBNP chez les patients IC modérés à sévères de l'étude Cardiac Resynchronisation in Heart Failure Study (CARE-HF) [74]. D'après ces résultats, la TRC entraînerait une réduction précoce et prolongée de la concentration de NT-ProBNP, réduction associée à une amélioration précoce et progressive de la fonction du VG à l'ECG. L'auteur conclut donc que le NT-ProBNP pourrait devenir un outil simple de surveillance des effets de la TRC.
- Une étude de Vanderheyden M. *et al* [75] a été menée sur 24 patients pour vérifier si l'amélioration fonctionnelle post-TRC était associée à des modifications dans l'expression de marqueurs établis de structure moléculaire et de régulation du calcium. Les résultats de cette étude montrent que chez des patients en IC avec un asynchronisme

cardiaque, les effets bénéfiques de la TRC sont corrélés à des modifications des marqueurs moléculaires reconnus de l'IC, y compris des produits des gènes régulant la contractilité et l'hypertrophie pathologique.

- Les biomarqueurs du collagène de type I de la MEC ont eux aussi été explorés [76] mais sur une population non contrôlée. Les auteurs rapportent qu'ils influencent la réponse à long terme de la TRC et que la capacité de la TRC à restaurer l'équilibre entre la dégradation et la synthèse du collagène de type I est associée à une réponse bénéfique.

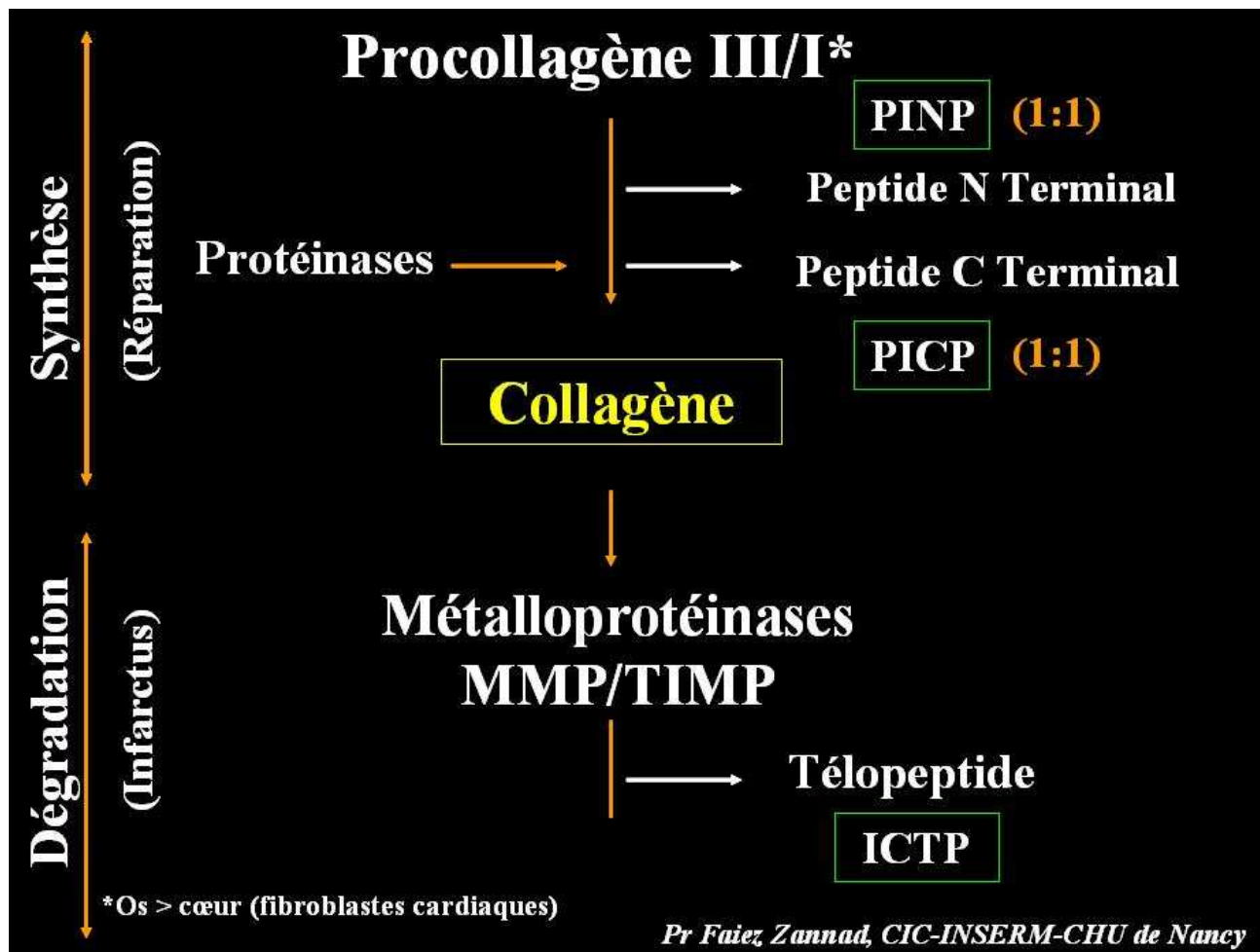
1.5 LES MARQUEURS SERIQUES DE LA MEC : SURVEILLANCE DU TURNOVER DE LA MEC CARDIAQUE

La biosynthèse du collagène est régulée à différents niveaux de transcription et de traduction. Les collagènes de type I et III sont les deux types de collagène les plus présents dans le myocarde à la fois dans le tissu normal et dans le tissu malade [77, 78]. Ils représentent un substrat important pour les métalloprotéinases de la matrice (MMPs).

L'activité réelle des MMPs, selon un processus étroitement régulé, dépend des taux de synthèse, d'activation et de l'équilibre entre les métalloprotéinases et leur inhibiteur tissulaire naturel (TIMP) [79].

La biosynthèse du collagène de la matrice est régulée sous diverses conditions physiologiques et pathologiques (Figure 9). Un dépôt excessif de collagène peut être responsable d'une rigidité anormale des tissus et d'une fonction cardiaque altérée lors d'une hypertrophie et d'une IC. La « qualité » du collagène (plutôt que la quantité) pourrait être un marqueur important pour définir la physiopathologie de l'hypertrophie et de l'IC. Ainsi, le rapport collagène de type I/collagène de type III est un important marqueur de détermination de la qualité du collagène et est donc pronostic de la rigidité du myocarde [39, 80].

Figure 9 : Synthèse et dégradation des collagène de type I et III.



Ce remodelage cardiaque aboutit à une fibrose cardiaque qui est un déterminant majeur de la dysfonction diastolique et de la capacité de pompe du cœur. Cette fibrose peut fournir un substrat structural à l'arythmogénicité, et donc potentiellement contribuer à la progression de l'IC et de la mort subite [80].

Jusqu'ici, l'IC est évaluée en partie par radiographie thoracique qui permet de reconnaître la silhouette cardiaque et de faire la part de la dilatation des différentes cavités. L'examen clé de l'évaluation de patients en IC, est l'échocardiographie Doppler. Elle permet d'estimer les fonctions systolique et diastolique du VG, le DC ou encore d'apprécier le diamètre du VG ... Ces examens permettent d'avoir une approche correcte des modifications structurales du cœur, du volume du VG mais ne donnent pas d'indication sur les modifications tissulaires.

Les mesures non invasives du turnover du collagène cardiaque en utilisant les marqueurs sériques permettent de surveiller à distance la réparation du tissu cardiaque et la fibrose, à la fois dans les modèles expérimentaux et dans les conditions cliniques. Il y a de nombreuses preuves que les concentrations sériques des fragments peptidiques du procollagène peuvent être utilisées comme marqueurs du turnover du collagène cardiaque [81].

Notre premier choix est de doser le PIIINP (peptide amino-terminal du procollagène de type III), un marqueur indiquant les effets de la synthèse du collagène. C'est le marqueur le plus fréquemment étudié. Le collagène de type III forme un réseau élastique stockant de l'énergie cinétique comme un élastique. Le PIIINP sérique semble lié à un processus de réparation des myocytes endommagés mais aussi au tissu interstitiel, il est corrélé au degré de cicatrisation après un IDM aigu. Une augmentation persistante de PIIINP peut refléter une modulation insuffisante de la synthèse du collagène entraînant des dommages plus marqués sur la matrice interstitielle [82].

Le PINP (peptide amino-terminal du procollagène de type I) est également un marqueur de synthèse du collagène de type I [83, 84].

De plus, il est possible de quantifier la dégradation du collagène de type I en dosant les concentrations sériques de ICTP (téloptide carboxy-terminal du collagène de type I). ICTP peut être considéré comme un marqueur utile de la dégradation du collagène de type I extracellulaire [85, 86].

Chez les patients avec un IDM aigu, les concentrations sériques de PINP et PIIINP sont corrélées à la taille de l'infarctus, à la dysfonction du VG, et aux artères coronaires obstruées. Une concentration élevée de PIIINP à l'admission et dans les quelques jours suivants un IDM aigu est prédictive d'une dilatation du VG [18].

Le PIIINP a une valeur pronostique chez les patients avec une ICC traités par thérapie pharmacologique optimale comprenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des concentrations élevées de PIIINP étant associées à un taux élevé de mortalité et d'hospitalisations [19].

Les MMP-1, MMP-8 et MMP-13 sont des métalloprotéinases interstitielles (ou collagénases) qui sont co-exprimées avec leurs inhibiteurs TIMP. Un équilibre entre collagénases et inhibiteurs est nécessaire pour une fonction et un remodelage cardiaques normaux. En effet, MMP-1 et TIMP-1 sont reconnus comme étant très appropriés dans le suivi du remodelage myocardique [79, 87], l'activité réelle de MMP-1 est dépendante des concentrations relatives en enzymes et en inhibiteurs tissulaires naturels.

1.6 LA MEC, CIBLE THERAPEUTIQUE

Dans l'étude RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [88], un essai randomisé contrôlé contre placebo, le blocage des récepteurs de l'aldostérone par la spironolactone, un antagoniste minéralocorticoïde (à la dose de 25 mg par jour), en plus d'un traitement pharmacologique optimal incluant les IEC, diminue le risque de morbidité et de mortalité chez des patients souffrant d'une IC congestive sévère due à une dysfonction systolique du ventricule. Cette faible dose de spironolactone, sans effet sur la pression sanguine et sans ou avec très peu d'effet sur la masse du VG, est capable d'empêcher sélectivement l'accumulation de collagène cardiaque. Une analyse des marqueurs du turnover du collagène de la MEC a été réalisée sur cette cohorte [19]. Chez les patients du groupe placebo, les marqueurs continuent d'augmenter ou leur concentration reste inchangée après six mois de suivi. Au contraire chez les patients avec 25 mg de spironolactone par jour, on voit diminuer significativement les concentrations de ces marqueurs durant la même période. De plus, le bénéfice sur la morbidité et sur la mortalité lié à la spironolactone était plus important dans les sous-groupes avec une concentration basale de marqueurs sériques plus élevée. Ces résultats suggèrent qu'une limitation du turnover excessif de la MEC liée à l'aldostérone peut être un des mécanismes extra rénaux contribuant à l'effet bénéfique de la spironolactone chez des patients avec ICC.

1.6.1 Les effets de la TRC sur la MEC

Certains des effets bénéfiques de la TRC pourraient être liés à sa capacité à induire une régression de la fibrose cardiaque sévère. L'activation asynchrone ventriculaire entraîne une dilatation du VG et une réduction de la fraction d'éjection (FE) ainsi qu'une redistribution du flux sanguin myocardique par plusieurs voies, y compris des modifications de la composition du tissu myocardique [43, 66, 89]. L'accumulation de tissu fibreux est une des caractéristiques essentielles des changements défavorables de la structure du tissu cardiaque. Plusieurs études ont montré qu'une

fibrose myocardique histologiquement prouvée était associée à une dilatation du VG et une baisse de la FE [20].

1.6.2 Les biomarqueurs de la MEC peuvent-ils prédire la réponse à la TRC ?

Il a été démontré que la TRC entraînait une réduction significative des fibres de collagène cardiaques [90]. Une autre étude menée de façon prospective sur 73 patients avec une IC et un asynchronisme du VG a analysé l'hypothèse selon laquelle le turnover du collagène de type I avait une influence sur la réponse à long terme de la TRC [76]. Mais cette étude n'avait pas prévu de recruter un groupe contrôle et a néanmoins conclu que chez les patients répondeurs la TRC semblait normaliser les concentrations sériques du peptide carboxy-terminal du procollagène de type I (PICP) [76], peptide libéré durant la synthèse du collagène de type I qui est associé à l'importance du dépôt myocardique de fibrilles de collagène de type I chez des patients IC [20]. Elle a aussi conclu que non seulement le turnover du collagène de type I avait un impact sur la réponse au traitement mais également que la capacité de la TRC à restaurer la balance synthèse/dégradation du collagène de type I était associée à une réponse positive. Ces conclusions sont à interpréter avec précaution au vu du faible nombre de patients et de l'absence d'un groupe témoin permettant la comparaison et l'affirmation de tels résultats.

Néanmoins, l'exploration de l'hypothèse selon laquelle la limitation de la synthèse et du dépôt cardiaque excessifs de fibrilles de collagène de type I pourrait être l'un des mécanismes contribuant aux effets cliniques de la TRC, reste une voie intéressante à étudier.

1.7 INTERET DE NOTRE ETUDE

Très peu d'études ont été menées pour explorer la piste des biomarqueurs du collagène dans la TRC, biomarqueurs qui ont fait leur preuve dans l'évaluation de l'IC [117].

Au cours de ces dix dernières années, la recherche de marqueurs plasmatiques du remodelage délétère du VG et de critères prédictifs de la réponse à la TRC s'est intensifiée. Ceci s'explique par le fait que le remodelage du VG et l'IC restent des problèmes importants de santé publique malgré les progrès de la thérapeutique et les bénéfices prouvés de la reperfusion, des IEC, des β -bloquants, des statines, des Antagonistes du Récepteur ATI à l'angiotensine (AATI), et des antagonistes de l'aldostérone. De plus, l'incidence mondiale de l'IC continue d'augmenter. Enfin, malgré le fait que de nombreuses études randomisées et contrôlées ont montré que la TRC améliorait significativement le statut clinique fonctionnel, le remodelage ventriculaire et la survie, environ 30 % des patients ne répondent pas au traitement [55, 58].

C'est pourquoi la recherche se focalise sur la découverte de critères prédictifs pouvant potentiellement prédire la réponse des patients IC au traitement par la TRC. Un simple marqueur plasmatique qui pourrait identifier les patients qui bénéficieraient vraiment de la TRC permettrait une sélection de ces patients et diminuerait les coûts.

L'étude CARE-HF [91] a été réalisée pour tester l'hypothèse selon laquelle le traitement par TRC diminue la mortalité globale et les hospitalisations non prévues pour événements CV chez les patients avec une IC modérée ou sévère due à une dysfonction du VG compliquée par un asynchronisme cardiaque, et traités par des diurétiques et un traitement pharmacologique optimal incluant des IEC et des bêta-bloquants. Les résultats de cette étude ont été évalués comme apportant un ajout significatif aux connaissances sur les effets de la TRC [92]: 1) c'est la première étude à montrer les bénéfices de la TRC par rapport à la survie comme critère de jugement unique ; 2) c'est

la première étude à montrer les bénéfices de la TRC sur une durée de suivi de 18 mois et l'amélioration continue durant cette période ; 3) c'est la première étude à montrer que les concentrations neuro-hormonales (NT-ProBNP) s'améliorent considérablement avec la TRC ; et enfin 4) c'est aussi la première étude qui utilise la mesure de l'asynchronisme comme critère d'inclusion.

La valeur prédictive des biomarqueurs du turnover de la MEC dans la TRC et l'effet de la TRC sur ces marqueurs n'ont jamais encore été étudiés de manière prospective sur un nombre important de patients ayant participé à un essai international et randomisé de cette envergure.

2 HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE TRAVAIL

Dans ce travail, notre objectif est d'établir l'évolution des biomarqueurs du turnover de la MEC sous l'influence de la resynchronisation cardiaque chez des patients avec une IC modérée ou sévère due à une dysfonction du VG compliquée par un asynchronisme cardiaque, déjà traités par diurétiques et traitement pharmacologique optimal incluant des IEC et des β -bloquants.

Nous voulons également étudier la relation entre les concentrations initiales des biomarqueurs sériques et certains déterminants démographiques, hémodynamiques, biologiques et cliniques des patients, en relation avec la sévérité de la maladie.

Notre troisième objectif est de mettre en évidence la valeur pronostique des concentrations initiales des biomarqueurs sériques sur la survenue d'évènements (mortalité toute cause confondue et/ou hospitalisation suites à des causes CV).

Nous analyserons enfin le caractère prédictif des concentrations initiales des marqueurs sériques de la MEC sur la réponse au traitement par la TRC, notre hypothèse étant que des concentrations initiales élevées des marqueurs de renouvellement de collagène pourraient discriminer des patients ayant une hétérogénéité tissulaire au niveau des ventricules et un asynchronisme et ainsi, prévoir la réponse à la TRC.

3 MATERIEL ET METHODES

3.1 CARE-HF

L'étude CARE-HF [91] a été conçue pour évaluer les effets à long terme de la resynchronisation cardiaque (atrio-biventriculaire) sur la morbidité et la mortalité des patients souffrant d'une IC modérée à sévère due une dysfonction systolique du VG déjà traités par diurétiques et traitement pharmacologique optimal incluant des IEC et des β -bloquants (sauf contre-indications et intolérance).

Environ 800 patients devaient être recrutés dans approximativement 100 centres européens. Les patients ont été randomisés de manière égale dans le groupe contrôle ou TRC. Etant donné que l'insu sur l'attribution des traitements aurait immédiatement été levé si l'investigateur voyait la cicatrice de l'implantation ou l'ECG du patient, l'étude a été conduite en ouvert, mais les membres du comité de direction n'étaient pas informés de l'attribution des traitements des patients (Annexe 1) [91].

3.1.1 Critères d'inclusion/non inclusion et critères d'évaluation :

Les critères d'inclusion et non inclusion dans l'étude sont présentés dans l'annexe 2 [91].

Un intervalle QRS > 150 ms sur l'ECG, habituellement associé à un bloc de branche gauche est généralement reconnu comme critère pour définir l'asynchronisme ventriculaire gauche. Les patients avec un élargissement moins marqué du QRS (120 -150 ms) devaient en plus réunir des preuves échocardiographiques d'asynchronisme ventriculaire (donc un délai de pré-éjection aortique \geq 140 ms, un délai intraventriculaire mécanique \geq 40 ms et une activation retardée de la paroi postéro-latérale du VG), vérifiées par un laboratoire central d'échocardiographie. La mortalité étant élevée dans les 3 premiers mois suivant le début de l'IC et afin de ne pas exclure cette période

à risque tout en s'assurant qu'il était peu probable que le patient guérisse de son IC, la durée minimale de l'existence de l'IC à l'inclusion a été fixée à 6 semaines. Les autres critères d'inclusion principaux prévoyaient :

- un classement fonctionnel de l'IC NYHA III ou IV,
- une dysfonction systolique et une dilatation du VG, une FEVG ≤ 35 %, un diamètre télédiastolique du VG ≥ 30 mm/m (indexé sur la taille),
- un traitement pharmacologique optimal

Les patients ayant une fibrillation atriale permanente ou persistante ou un flutter étaient exclus de l'étude car ils n'auraient pas pu bénéficier de la composante AV de la resynchronisation. Etaient exclus également les patients ayant subi un évènement CV majeur dans les 6 semaines précédentes, ceux présentant les indications conventionnelles pour un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur implantable, et ceux ayant une IC nécessitant un traitement continu par voie intraveineuse.

Le critère de jugement primaire de l'étude CARE-HF était le temps de survenue du premier évènement pour le critère composite de mortalité toutes causes confondues ou hospitalisations CV imprévues (pouvant être due à une aggravation de l'IC, un IDM, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou la survenue d'une arythmie symptomatique ou l'existence d'une arythmie soutenue) car ni la mortalité ni la morbidité seules n'auraient pu décrire de façon adéquate le poids de la maladie dans l'IC : la TRC améliorant la fonction cardiaque, elle pourrait réduire le risque d'aggravation de l'IC et des arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires *et* ainsi réduire le taux d'hospitalisations, AVC et décès.

Le critère de jugement secondaire principal était la mortalité toutes causes confondues seule. Les autres critères secondaires incluait :

- un composite de la mortalité toutes causes confondues *et* des hospitalisations imprévues dues à une aggravation de l'IC
- les hospitalisations imprévues dues à une aggravation de l'IC

- la classe NYHA à 90 jours
- la qualité de vie à 90 jours en utilisant le questionnaire Minnesota Living with Heart Failure (les scores sont compris entre 0 et 105, les scores les plus élevés représentant la qualité de vie la plus mauvaise),
- et l'outil European Quality of Life-5 Dimensions (Euro QoL EQ-5D) (scores compris entre - 0.594 et 1000, les valeurs les plus basses indiquant la plus mauvaise qualité de vie, les valeurs négatives représentant une qualité de vie inférieure à la mort).

3.1.2 Déroulement de l'étude et données collectées:

Après vérification des critères d'inclusion et non inclusion, et si nécessaire l'approbation du laboratoire central d'échocardiographie (pour les patients avec un QRS compris entre 120 et 150 ms), une date d'admission était programmée pour l'implantation du dispositif de resynchronisation cardiaque (Annexe 3) [118]. L'évaluation initiale avant la randomisation incluait l'enregistrement des données démographiques des patients, leurs antécédents médicaux et de qualité de vie, un examen physique, des tests sanguins, et un examen échocardiographique. Lors de la visite de randomisation, les patients étaient assignés de façon randomisée à un groupe de traitement. Le but était d'implanter le dispositif dans les 5 jours ouvrables suivant la randomisation. Les patients assignés au groupe contrôle voyaient cette visite d'admission annulée.

Des visites de suivi étaient programmées à 1, 3, 6, 9, 12 et 18 mois après la randomisation, et tous les 6 mois par la suite. A la fin de l'étude, une dernière visite avait lieu pour noter le statut clinique des patients. Le suivi des patients devait se poursuivre jusqu'à ce que le dernier patient inclus ait été suivi pendant 18 mois. Néanmoins, en mars 2004, le Comité indépendant de suivi des données de tolérance (Data Safety Monitoring Board - DSMB) a recommandé que l'essai soit prolongé jusqu'en mai 2005. Le Comité de Direction n'a pas été informé de la raison de cette recommandation mais savait qu'elle n'était pas due à un nombre insuffisant d'évènements du critère

primaire. Le Comité a décidé de clôturer le suivi de l'étude principale le 30 Septembre 2004 comme prévu à la base par le protocole mais il a cependant prévu une phase d'extension avec suivi jusqu'en mai 2005 avec la mortalité toutes causes confondues comme critère primaire.

Les dispositifs de resynchronisation étaient fournis par Medtronic et faisaient partie de la famille InSync® et Attain™ pour les électrodes de la veine cardiaque du VG. Les électrodes du VG étaient placées via le sinus coronaire dans la veine cardiaque latérale quand cela était possible, et l'électrode du VD était généralement positionnée à proximité du septum apical pour fournir le temps de conduction interventriculaire le plus long possible.

L'étude étant analysée en intention de traiter (c'est-à-dire que tous les patients inclus sont gardés dans leur groupe initial en cas de randomisation, pour effectuer l'analyse finale d'une étude), les patients randomisés dans le groupe TRC restaient dans ce bras pour l'évaluation de l'ensemble des critères d'efficacité que l'implantation ait été un succès ou non. Cette attitude se justifie au plan méthodologique puisqu'elle permet de préserver la validité du raisonnement statistique et au plan clinique puisqu'elle permet de se rapprocher des conditions réelles de prescription.

L'échocardiographie est utilisée afin d'évaluer l'asynchronisme et d'optimiser le rythme de la resynchronisation cardiaque. Des mesures échocardiographiques des volume, contractilité, remplissage et masse du VG étaient réalisées en initial, à 3, 9 et 18 mois dans les 2 groupes. La régurgitation mitrale systolique et/ou diastolique, la fonction ventriculaire droite et les modifications des dimensions des oreillettes étaient également évaluées.

L'activation neuroendocrinienne peut être à la fois le marqueur et le mécanisme de la détérioration de la fonction cardiaque. Le NT-ProBNP était donc mesuré en initial et à 3 et 18 mois. Un laboratoire central était chargé du dosage, un immunoessai par électrochimiluminescence au ruthénium (méthode ELISA sandwich, kit Elecsys, Roche Diagnostics). La limite de détection de ce kit (plus faible concentration mesurable) est de 0.5 à 5 pg/ml, et la précision totale en coefficient de variation de 2.9 à 6.1 %. Le domaine de mesure du kit s'étend de 30 à 35 000 pg/ml. Les

prélèvements d'échantillons sanguins (20 ml) étaient prélevés sur tubes EDTA, et centrifugés après 15 minutes de repos, le surnageant était ensuite stocké en aliquots à – 70 °C.

3.2 ETUDE ANCILLAIRE SUR LES BIOMARQUEURS DU COLLAGENE DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE CARDIAQUE

La présente étude a été menée sur 260 patients ayant participé à l'étude CARE-HF dans 68 centres répartis dans 11 pays, volontaires pour participer à cette sous-étude. Les échantillons sanguins pour cette étude ancillaire ont été réalisés en initial, à 3 et 18 mois. Ils ont été stockés à – 70°C jusqu'à l'analyse. Les aliquots nécessaires à notre analyse de biomarqueurs ont ensuite été véhiculés en récipient réfrigéré au laboratoire Unité Mixte UHP-INSERM U684. Les dosages ont été réalisés sur les patients ayant un échantillon initial et un échantillon de suivi (3 ou 18 mois).

3.3 TECHNIQUES DE DOSAGE IMMUNOLOGIQUE

3.3.1 Dosages radioimmunologiques (RIA)

Deux marqueurs de synthèse, PIIINP et PINP, et un marqueur de dégradation du collagène de type I ICTP, ont été mesurés à l'aide de kits de radio-immunologie par compétition, utilisant comme isotope l'iode 125 (I^{125}), et commercialisés par la société Orion Diagnostica (Espoo, Finlande). Les limites de détection de ces kits sont de: 0.3 ng/ml pour le PIIINP, 2.0 ng/ml pour le PINP et 0.4 ng/ml pour ICTP.

Les valeurs moyennes et intervalles de référence de ces kits ont été mesurés sur une population d'adultes finlandais sains.

Les valeurs moyennes sont de 3.7 ng/ml pour PIIINP, avec un intervalle de référence (0.025-0.975 fractiles) entre 2.3 et 6.4 ng/ml chez des adultes sains de 19 à 65 ans.

Les valeurs moyennes du fabricant pour PINP sont de 42 ng/ml pour les femmes (entre 25 et 44 ans) et 45 ng/ml pour les hommes (entre 22 et 65 ans), l'intervalle de référence (0.025-0.975 fractiles) est de 19 à 83 ng/ml pour les femmes et 22 à 87 ng/ml pour les hommes.

Pour ICTP, les valeurs moyennes sont de 3.5 ng/ml pour les femmes et 3.2 ng/ml pour les hommes, l'intervalle de référence (0.025-0.975 fractiles) est de 2.1 à 5.6 ng/ml pour les femmes et 2.1 à 5.0 ng/ml pour les hommes, valeurs mesurées chez des adultes sains de 19 à 74 ans.

La reproductibilité et la répétabilité de chacune des méthodes, exprimées par les coefficients de variation inter-essai et intra-essai, sont inférieures à 10 et 10.2 % respectivement.

Pour chacun des marqueurs, il existe une gamme d'étalonnage (calibrateurs) prête à l'emploi.

Le comptage a été effectué au service de médecine nucléaire du Professeur Karcher (Hôpital de Brabois, CHU de Nancy, allée du Morvan, 54500 Vandœuvre Les Nancy.) sur un compteur gamma Wallac Multigamma de la société Perkin-Elmer.

3.3.1.1 PINP

Le principe de cette technique consiste à mettre en compétition le PINP marqué et une concentration inconnue de PINP non marqué pour un nombre limité de sites de liaison de haute affinité sur l'anticorps (Ac) IgG anti-PINP polyclonal de lapin. Un second Ac, dirigé contre les IgG de lapin et couplé à des particules de kaolin, est utilisé pour séparer les PINP liés à un Ac des PINP libres. La radioactivité de l'antigène (Ag) traceur lié est mesurée grâce à un compteur gamma. La concentration de PINP marqué est inversement proportionnelle à celle de PINP non marqué de l'échantillon. Les concentrations des échantillons inconnus sont obtenues grâce à la courbe d'étalonnage dont les concentrations en PINP vont de 5 à 250 ng/ml.

3.3.1.2 PIINP et ICTP

Le principe est le même que pour PINP. Une concentration connue de PIINP (ou ICTP) marqué et une concentration inconnue de PIINP (ou ICTP) non marqué sont en compétition pour un nombre

limité de sites de liaison de haute affinité sur l'Ac. Après avoir séparé l'Ag libre, la concentration de PIIINP (ou ICTP) marqué est inversement proportionnelle à celle de PIIINP (ou ICTP) non marqué de l'échantillon. Les concentrations des échantillons sont ensuite obtenues grâce à la courbe d'étalonnage dont les concentrations en PIIINP (ou en ICTP) vont de 1 à 50 ng/ml.

3.3.2 Dosage immunoenzymatique (ELISA) du MMP-1

MMP-1 a été mesurée à l'aide de kits ELISA sandwich commercialisés par Amersham Biosciences (Orsay, France). La limite de détection de ces kits est 1.7 ng/ml pour le MMP-1. La répétabilité et la reproductibilité de la méthode sont $\leq 7.9\%$ en coefficient de variation intra-essai et $\leq 13.2\%$ en coefficient de variation inter-essai.

Les microplaques sont constituées de 96 puits couverts d'anti-MMP-1 et sont prêtes à l'emploi. Une gamme d'étalonnage a été préparée avec des points de concentrations 6.25 ; 12.5 ; 25 ; 50 ; 100 ng/ml, à l'aide d'une solution standard (1 ml de MMP-1 humaine recombinante) à 200 ng/ml et d'une solution tampon phosphate à 0.1 mol/l et de pH 7.5.

Le principe est celui d'une méthode ELISA sandwich. Les points de gamme et les échantillons de patients sont incubés dans des puits pré-recouverts d'Ac anti-MMP-1. Chaque MMP-1 présent se fixera dans les puits, tandis que les autres composants de l'échantillon seront éliminés par des phases successives de lavages/aspirations. La MMP-1 est détectée par un Ac anti-MMP-1 marqué à la peroxydase. L'excès de MMP-1 non fixé sera à nouveau éliminé par lavage et aspiration. La concentration de peroxydase liée à chaque puit est déterminée par l'addition d'un substrat TMB (3,3', 5,5'-Tétraméthylbenzidine) prêt à l'emploi. On laisse incubé à température ambiante (15-30°C) pendant trente minutes sur un agitateur de microplaques pour mélanger le contenu des puits.

La couleur bleue développée peut se lire à 630 nm mais il est préférable d'arrêter la réaction par addition d'une solution d'acide sulfurique à 1 mol/l et de lire la plaque à 450 nm dans les trente minutes (au-delà de trente minutes, la couleur jaune commence à se dégrader).

La lecture des plaques ELISA est réalisée par spectrophotométrie sur un dispositif FLUOstar OPTIMA de la société BMG Labtechnologies. Le FLUOstar calcule l'absorbance moyenne pour chaque point de gamme et donne une courbe standard où l'absorbance est une fonction de la concentration en ng/ml. La concentration de MMP-1 de l'échantillon est déterminée par extrapolation à partir de cette courbe.

3.4 METHODOLOGIE STATISTIQUE

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS V9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Le seuil de signification bilatéral a été fixé à $\alpha = 0.05$.

Les variables discontinues ont été présentées en effectifs et pourcentages.

Compte tenu de la distribution hautement dissymétrique des marqueurs étudiés et d'un certain nombre de caractéristiques cliniques, les variables continues ont été uniformément décrites en médianes et intervalles interquartiles, et l'analyse statistique a été faite par des méthodes non paramétriques.

La comparabilité initiale a été testée à l'aide des tests du Chi-2 (variables discontinues) et de Mann Whitney sur séries groupées (variables continues). Les analyses de corrélation ont été effectuées à l'aide du test de Spearman.

Les analyses du délai de survie sans événement ont été réalisées selon le modèle des risques proportionnels de Cox. Les facteurs explicatifs étaient les marqueurs de la matrice extracellulaire cardiaque (PIIINP, PINP, ICTP et MMP-1) et le NT-ProBNP (marqueur de stress ventriculaire).

Les facteurs âge et groupe de traitement ont été systématiquement intégrés aux modèles comme variables d'ajustement. Deux types d'analyses ont été conduites : d'abord sur les marqueurs

séparément (analyse exploratoire) puis sur l'ensemble des marqueurs (analyse confirmatoire). Aucune des interactions 2 à 2 entre les facteurs retenus dans les modèles finaux n'a été trouvée significative.

Concernant l'analyse des prédicteurs de réponse au traitement, sur l'ensemble de la population, les répondeurs ont été définis de 3 façons différentes :

- Les patients survivants à 18 mois et n'ayant pas subi d'hospitalisation imprévue pour aggravation de l'IC durant les 18 mois de suivi. Ce critère intègre l'ensemble des critères d'amélioration clinique.
- Les patients ayant amélioré leur FEVG de 3 % à 3 mois.
- Les patients ayant réduit leur concentration de NT-ProBNP de 30 % à 3 mois.

Ces 2 derniers critères sont des critères de réponse « intermédiaire » qui varient en fonction de la gravité de la maladie. Pour éviter un biais d'interprétation, l'amélioration à 18 mois n'a pas été analysée puisqu'elle n'aurait porté que sur les patients survivants donc implicitement les patients les mieux portants. Les chiffres de 3 % et 30 % ont été choisis en se basant sur la valeur de la médiane de l'évolution de la FEVG et du NT-ProBNP dans le groupe traité par TRC.

L'association entre les facteurs et les critères de réponse définis ci-dessus a été analysée par régression logistique. Aucune des interactions 2 à 2 entre les facteurs retenus dans les modèles finaux n'a été trouvée significative. L'analyse en sous-groupe de traitement n'a donc pas été effectuée.

4 RESULTATS

4.1 RESULTATS DE L'ETUDE CARE-HF

La phase de préparation de l'étude CARE-HF a débuté en 2000 [60, 93]. La première mise en place a eu lieu au cours du premier trimestre 2001 et la période d'inclusion des patients s'est achevée en mars 2003. Le schéma de base de l'étude prévoyait un suivi minimum de 18 mois, le suivi de l'étude principale a donc été clôturé le 30 Septembre 2004. La phase d'extension a ensuite été menée jusqu'en mai 2005.

Au total, 813 patients ont été recrutés dans 82 centres de 12 pays (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande Bretagne, Italie, Pays-Bas, Suède et Suisse). Quatre-cent quatre patients ont été assignés au groupe contrôle et 409 au groupe de resynchronisation cardiaque [60]. La période de suivi moyenne était de 29.4 mois [médiane = 29.6, Intervalle InterQuartile (IIQ) 23.6 – 34.6 mois]. En prenant en compte la phase d'extension, la période de suivi moyenne était de 37.4 mois [médiane = 37.6, IIQ 31.5 – 42.5 mois].

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en début d'étude [93]. Les patients avaient une IC modérée ou sévère traitée et une dysfonction systolique majeure du VG. Seuls 43 % des patients étaient traités par diurétiques à forte posologie (définie comme au moins 80 mg par jour de furosémide, au moins 2 mg par jour de bumétanide ou au moins 20 mg par jour de torsémide). En cours d'étude, 85 et 84 % des patients du groupe contrôle et TRC respectivement étaient traités par des β -bloquants.

A la fin de l'étude, 159 patients du groupe TRC ont présenté le critère primaire, et 224 patients du groupe contrôle [39 % contre 55 % ; risque relatif (RR) = 0.63 ; intervalle de confiance à 95 % (95IC) = 0.51 - 0.77 ; $p < 0.001$] (Annexe 4) [60]

Dans le groupe TRC, 82 patients sont décédés contre 120 patients du groupe contrôle (20 % contre 30 % ; RR = 0.64 ; 95IC = 0.48 - 0.85 ; $p < 0.002$) (Annexe 4) [60]. La cause principale des décès était CV chez 167 patients (83 %), non CV chez 34 patients (17 %), et non classable chez un patient (0.5 %).

A 3 et 18 mois, la FEVG était significativement plus élevée, l'index de volume télésystolique du VG était significativement inférieur, l'aire de régurgitation mitrale était significativement plus petite, et le délai interventriculaire mécanique significativement plus court dans le groupe TRC par rapport au groupe contrôle. A 18 mois, les concentrations plasmatiques du NT-ProBNP étaient inférieures chez les patients du groupe TRC.

Les effets indésirables les plus courants liés au dispositif ou à la procédure dans le groupe TRC étaient le déplacement d'une électrode (24 patients), la dissection du sinus coronaire (10 patients), le pneumothorax (6 patients), et l'infection due au dispositif (3 patients). L'aggravation de l'IC était l'effet indésirable le plus courant dans le groupe contrôle (chez 263 patients contre 191 dans le groupe TRC ; $p < 0.001$), tandis que l'arythmie atriale était plus fréquente dans le groupe TRC (chez 64 patients dans ce groupe contre 41 dans le groupe contrôle ; $p = 0.02$).

La conclusion de cette étude a été que chez les patients avec une IC et un asynchronisme cardiaque, la TRC diminue les complications et le risque de décès (Annexe 5) [119], et améliore les symptômes et la qualité de vie [94].

Le critère de jugement principal lors de la phase d'extension [95] était la mortalité toutes causes confondues depuis la randomisation jusqu'à la fin de la phase d'extension. (Annexe 6) [95].

Le critère secondaire était la raison du décès. 154 décès ont été enregistrés (38.1 %) chez les 404 patients du groupe contrôle et 101 (24.7 %) chez les 409 patients du groupe TRC (RR = 0.60 ; 95IC = 0.47 – 0.77 ; $p < 0.0001$). Une diminution du risque de mortalité suite à l'IC (34 contre 38 décès ; RR = 0.55 ; 95IC = 0.37 – 0.82 ; $p = 0.003$) et de la mort subite a été observé

(55 contre 32 décès ; RR = 0.54 ; 95IC = 0.35 – 0.84 ; p = 0.005). Ces résultats amènent à la conclusion que les bénéfices de la TRC observés dans l'étude CARE-HF se maintiennent, voire augmentent avec l'allongement de la période de suivi. La réduction de la mortalité était principalement due à une diminution du nombre de décès par aggravation de l'IC et des morts subites.

4.2 ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'ECHANTILLON DE L'ETUDE ANCILLAIRE AU STADE INITIAL

Parmi les 260 patients de la présente étude, 128 étaient randomisés dans le groupe contrôle et 132 dans le groupe TRC.

Le devenir des patients est résumé dans le tableau I.

Il n'y a pas de différence significative entre les patients des 2 groupes concernant les caractéristiques démographiques et cliniques initiales (Tableau II).

L'âge médian est respectivement de 67 (IIQ 59 – 72 ans) et 66 (IIQ 59 – 71 ans) ans avec 75 et 68 % d'hommes dans les groupes contrôle et TRC.

Quarante-sept et 44 % des patients respectivement du groupe contrôle et du groupe TRC ont une IC due à une cardiomyopathie dilatée. Les médianes de la FEVG et de l'intervalle QRS sont de 26 % (IIQ 22 – 29 %) et 160 ms (IIQ 154 – 180 ms) dans le groupe contrôle et de 25 % (IIQ 21 – 29 %) et 160 ms (IIQ 152 – 180 ms) dans le groupe TRC.

En ce qui concerne les traitements, 94 % des patients sont traités par diurétiques dans les 2 groupes, 95 et 99 % par des IEC ou AATI, 73 et 67 % par des β -bloquants, 56 et 55 % par la spironolactone et 43 et 36 % par des digitaliques respectivement dans les groupes contrôle et TRC.

Tableau I : Devenir des patients ayant des biomarqueurs disponibles

	Groupe Contrôle (N= 128)	Groupe TRC (N= 132)	p Chi-Carré (χ^2)
Mortalité toutes causes confondues <i>ou</i> hospitalisations CV imprévues (critère de jugement primaire)	61 (48)	48 (36)	0.065
Mortalité toutes causes confondues	33 (26)	21 (16)	0.0498
Mortalité toutes causes confondues au cours de la durée de l'étude et de la phase d'extension	40 (31)	26 (20)	0.032

Les valeurs sont rapportées comme n (%).

Tableau II : Caractéristiques initiales des patients ayant des biomarqueurs disponibles

Caractéristiques	Groupe Contrôle*		Groupe TRC*	
	n		n	
Age (ans)	128	67 (59-72)	132	66 (59-71)
Sexe masculin	128	96 (75%)	132	90 (68%)
Classe NYHA IV	128	8 (6%)	132	6 (5%)
Cause primaire de l'insuffisance cardiaque:				
<i>Cardiomyopathie dilatée</i>		60 (47%)		58 (44%)
<i>Maladie cardiaque ischémique</i>	128	48 (38%)	132	53 (40%)
<i>Maladie cardiaque d'autre origine</i>		20 (16%)		21 (16%)
Fréquence cardiaque (bpm)	125	70 (61-77)	130	69 (59-81)
Pression artérielle systolique (mmHg)	127	115 (108-130)	131	120 (105-130)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	127	70 (60-80)	131	70 (64-80)
Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	118	26 (22-29)	115	25 (21-29)
Index de volume télésystolique du VG (ml/m ²)	118	113 (85-141)	115	108 (87-140)
Intervalle QRS (ms)	125	160 (154-180)	130	160 (152-180)
Aire de régurgitation mitrale (cm ²)	97	5 (2-10)	106	5 (3-10)
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73m ²)**	122	60 (44-72)	130	60 (44-78)

Caractéristiques	Groupe Contrôle*		Groupe TRC*	
	n		n	
Diurétiques de l'anse	128	120 (94%)	132	124 (94%)
Spironolactone	128	72 (56%)	132	73 (55%)
IEC ou AAT1	128	122 (95%)	132	131 (99%)
Béta-bloquants	128	94 (73%)	132	88 (67%)
Digitaliques	128	55 (43%)	132	47 (36%)
Biomarqueurs				
NT-ProBNP, pg/ml	124	1408 (571-3074)	127	1362 (592-4119)
PINP, ng/ml	121	33.1 (23.0-49.3)	125	33.0 (24.6-49.4)
PIIINP, ng/ml	123	4.7 (3.8-6.5)	126	4.6 (3.8-6.8)
ICTP, ng/ml	123	3.4 (2.7-5.0)	126	4.1 (2.6-6.0)
MMP-1, ng/ml	119	2.7 (2.0-3.9)	121	2.7 (2.1-3.5)

Les valeurs sont rapportées comme des médianes (Intervalle InterQuartile IIQ) pour les variables continues ou en n (%) pour les variables catégoriques.

* Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes contrôle et TRC pour les caractéristiques initiales.

** Selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [96]

4.3 CONCENTRATIONS INITIALES DES BIOMARQUEURS DU TURNOVER DE LA MEC, CINETIQUES ET EFFETS DE LA TRC

Les valeurs initiales des biomarqueurs sont résumées dans le tableau II.

Il n'y avait pas de différence significative entre les concentrations initiales des biomarqueurs du collagène dans les groupes contrôle et TRC.

Les concentrations des différents biomarqueurs dans les groupes contrôle et TRC sont illustrées dans les figures 10 à 14. Pour les biomarqueurs de la MEC analysés, aucune modification significative ne s'est produite durant les 18 mois de suivi dans aucun des 2 groupes de traitement. La seule différence significative entre les 2 groupes est observée à 3 mois pour le PINP ($p = 0.049$) avec des concentrations significativement supérieures dans le groupe TRC.

Les concentrations du NT-ProBNP diminuent jusqu'au 3^{ème} mois dans les groupes contrôle et TRC. Elles poursuivent ensuite leur diminution jusqu'au 18^{ème} mois dans le groupe TRC tandis qu'elles restent stables dans le groupe contrôle pour aboutir à une différence significative entre les 2 groupes au 18^{ème} mois ($p = 0.002$).

Figure 10 : Evolution du NT-ProBNP pendant les 18 mois de suivi

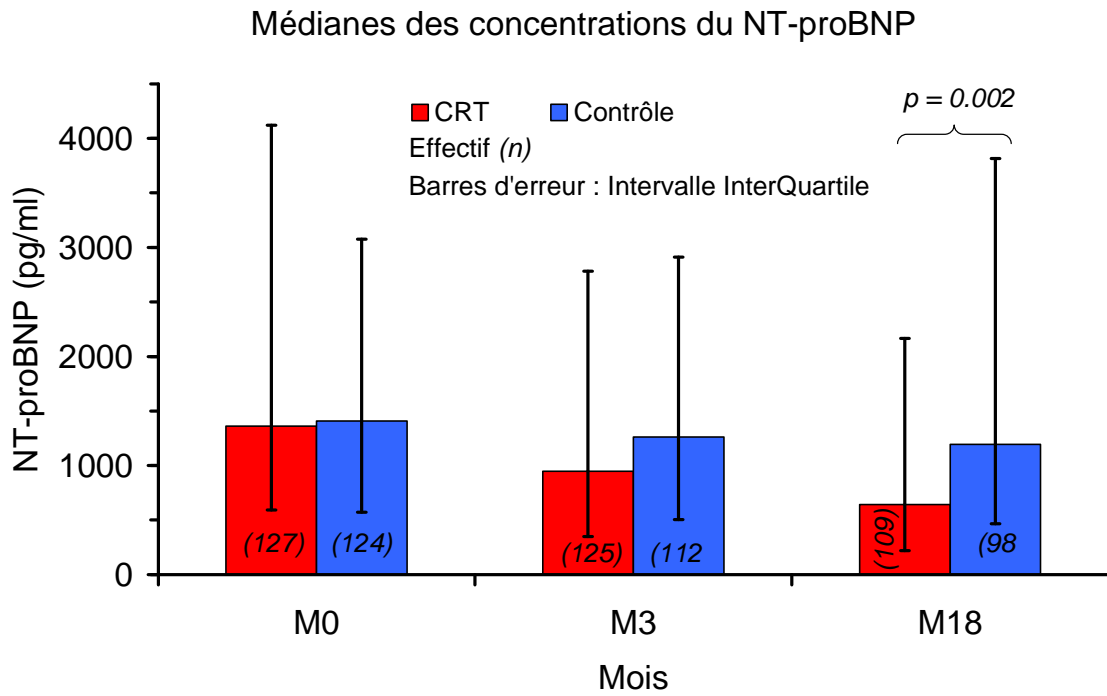


Figure 11 : Evolution du PINP pendant les 18 mois de suivi

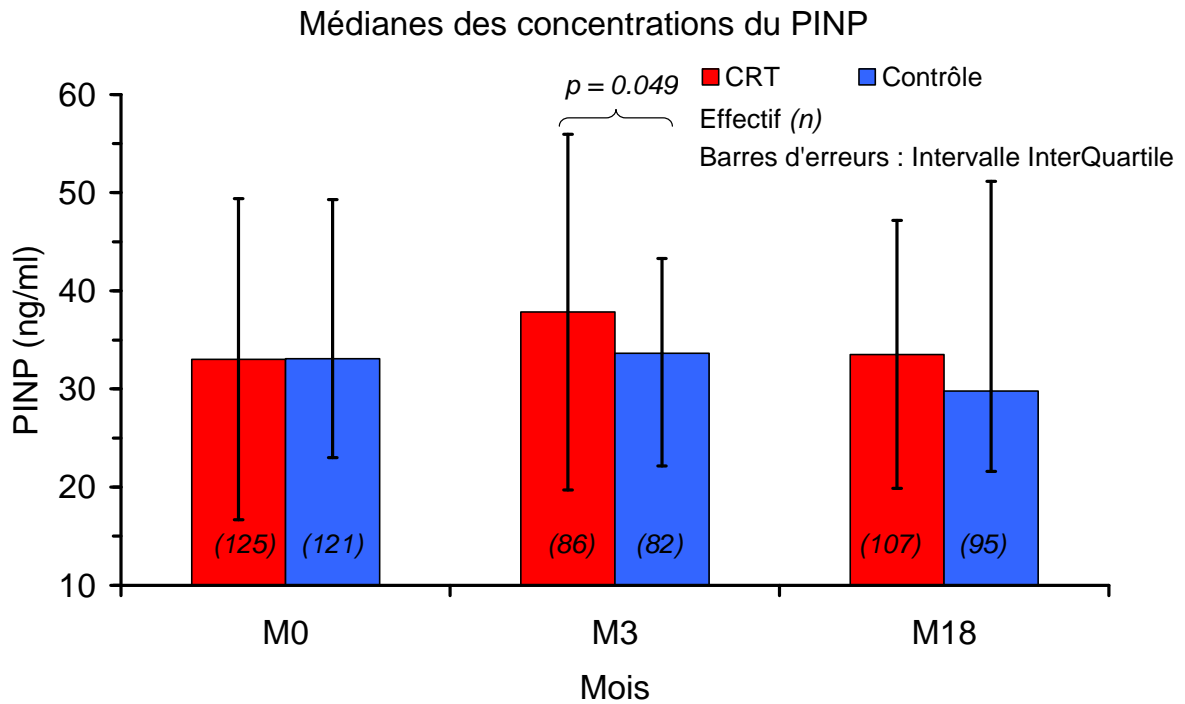


Figure 12 : Evolution du PIIINP pendant les 18 mois de suivi

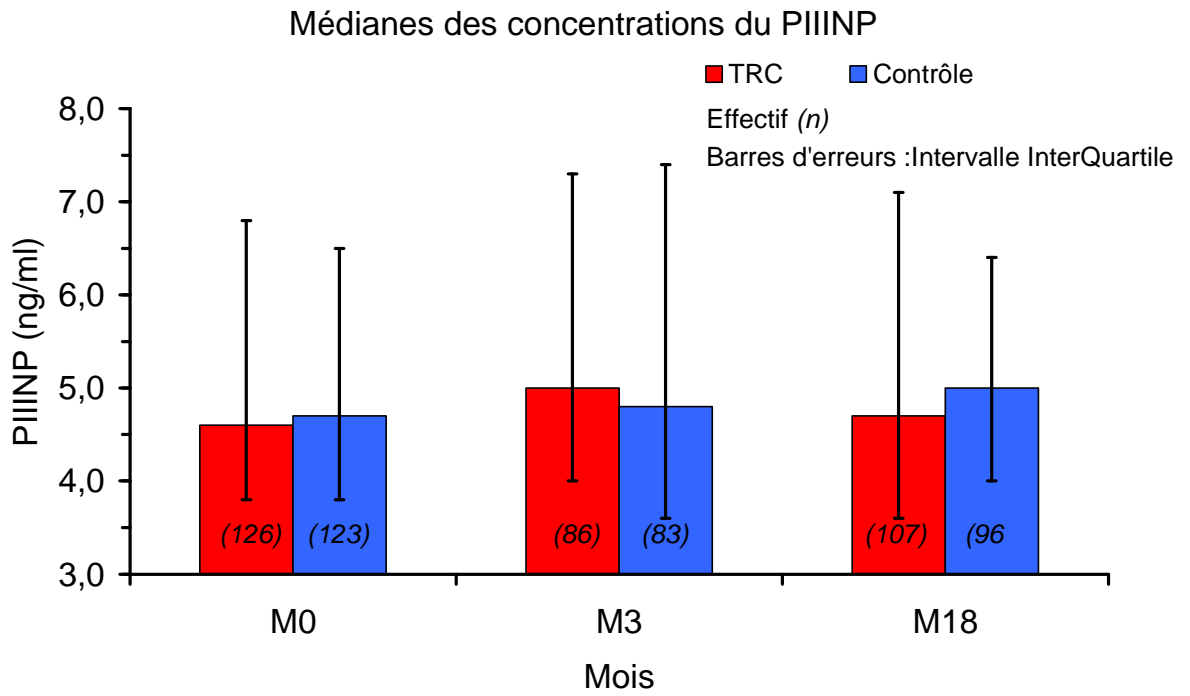


Figure 13 : Evolution de ICTP pendant les 18 mois de suivi

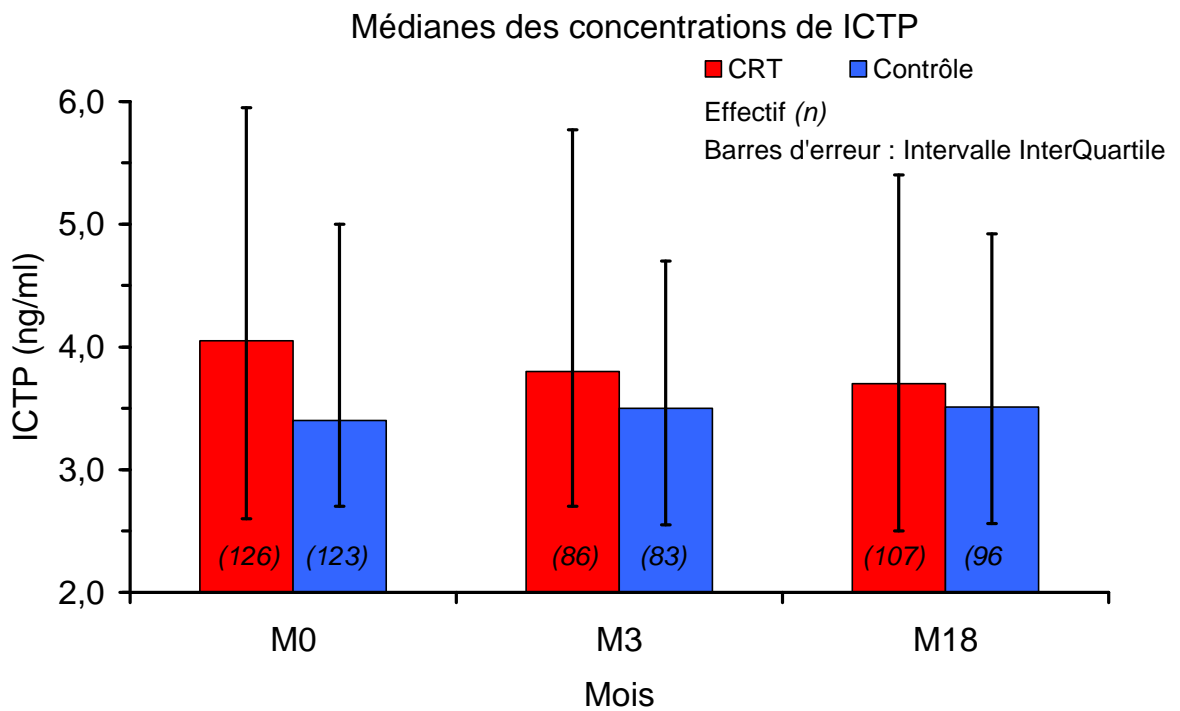
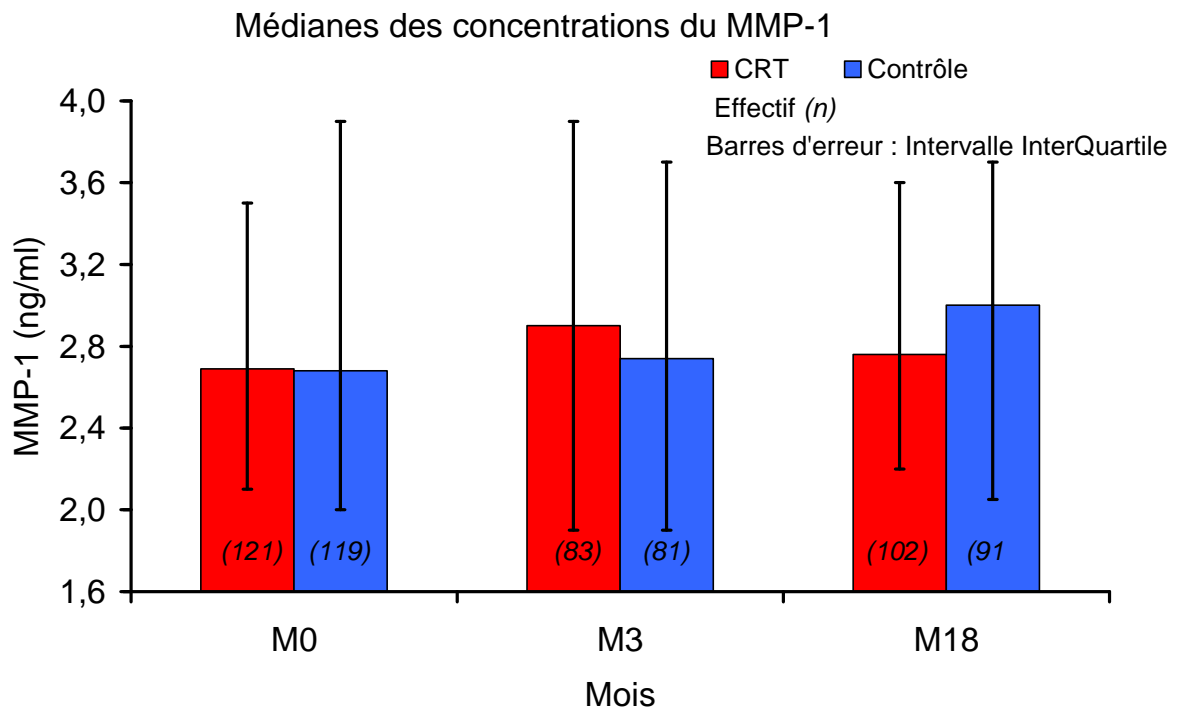


Figure 14 : Evolution de MMP-1 pendant les 18 mois de suivi



4.4 RELATION ENTRE LES VALEURS INITIALES DES BIOMARQUEURS DU COLLAGÈNE ET DES DETERMINANTS DE LA GRAVITE DE LA PATHOLOGIE SUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION DE NOTRE ETUDE

Les concentrations initiales des biomarqueurs de synthèse du collagène, PINP et PIIINP sont corrélées avec celles de l'ICTP ($r = 0.28$; $p < 0.0001$ et $r = 0.26$; $p < 0.0001$ respectivement) (Tableau III).

Le marqueur de dégradation du collagène MMP-1 est associé négativement uniquement avec PIIINP ($r = -0.13$; $p = 0.04$).

Le NT-ProBNP est positivement et significativement corrélé avec les 2 biomarqueurs de synthèse du collagène PINP et PIIINP, et avec l'ICTP ($r = 0.15$; 0.21 et 0.36 respectivement).

Tous les biomarqueurs du collagène à l'exception du PINP sont corrélés avec la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire), positivement pour MMP-1 et négativement pour les autres biomarqueurs du collagène.

L'ICTP est associé aux causes primaires d'IC ($p = 0.021$), les patients ayant une IC due à une cardiomyopathie dilatée idiopathique présentent des concentrations initiales d'ICTP inférieures [3.21 ng/ml (IIQ 2.40 – 5.20)] à celles des IC d'origine ischémique [4.10 ng/ml (IIQ 3.06 – 5.90)]. L'ICTP est aussi associé aux antécédents d'insuffisance rénale (IR) ($p < 0.0001$) avec des concentrations initiales significativement supérieures chez les patients présentant des antécédents d'IR. L'ICTP était également corrélé négativement à la pression artérielle ($r = -0.15$ et -0.17 ; $p = 0.020$ et 0.007 respectivement pour la pression artérielle systolique et diastolique).

Les concentrations initiales des marqueurs de synthèse sont associées de façon positive à l'aire de régurgitation mitrale ($r = 0.16$; $p = 0.025$ pour PIIINP et $r = 0.14$; $p = 0.018$ pour ICTP).

PIIINP est également corrélé aux antécédents d'asthme/maladie pulmonaire et les AVC/attaques ischémiques transitoires ($p = 0.011$ et 0.014 respectivement).

Ni la FEVG ni l'intervalle QRS ne sont associés avec aucune des concentrations initiales des biomarqueurs.

L'âge des patients est corrélé positivement aux concentrations initiales des biomarqueurs du collagène de type I ICTP ($r = 0.36$; $p < 0.0001$) et PINP ($r = 0.14$; $p = 0.019$). Par ailleurs, des concentrations initiales plus élevées de PINP sont retrouvées chez les femmes [35.8 ng/ml (IIQ 27.0 – 54.1) contre 32.3 ng/ml (IIQ 22.2 – 45.0) chez les hommes ($p = 0.034$)].

Le NT-ProBNP est corrélé avec la plupart des variables cliniques y compris la FEVG ($r = 0.40$; $p < 0.0001$) et l'aire de régurgitation mitrale ($r = 0.48$; $p < 0.0001$).

Tableau III : Corrélations entre les concentrations initiales des biomarqueurs de la MEC et les facteurs de risque

r* p* n*	PINP	PIINP	ICTP	MMP-1	NT-ProBNP	Débit de filtration glomérulaire	Intervalle QRS	FEVG
PINP	1.00 246	0.10 0.14 246	<u>0.28</u> < 0.0001 246	-0.03 0.69 237	<u>0.15</u> 0.021 245	-0.04 0.49 239	-0.01 0.92 241	0.02 0.81 220
PIINP	0.10 0.14 246	1.00 249	<u>0.26</u> < 0.0001 249	<u>-0.13</u> 0.041 240	<u>0.21</u> < 0.0001 248	<u>-0.15</u> 0.017 242	0.03 0.63 244	-0.05 0.45 223
ICTP	<u>0.28</u> < 0.0001 246	<u>0.26</u> < 0.0001 249	1.00 249	-0.07 0.25 240	<u>0.36</u> < 0.0001 248	<u>-0.45</u> < 0.0001 242	-0.05 0.45 244	-0.03 0.64 223
MMP-1	-0.03 0.69 237	<u>-0.13</u> 0.041 240	-0.07 0.25 240	1.00 240	-0.08 0.20 239	<u>0.14</u> 0.034 233	0.00 0.95 235	0.09 0.18 214
NT-ProBNP	<u>0.15</u> 0.021 245	<u>0.21</u> < 0.0001 248	<u>0.36</u> < 0.0001 248	-0.08 0.20 239	1.00 248	<u>-0.33</u> < 0.0001 244	0.11 0.090 246	<u>-0.40</u> < 0.0001 224
Débit de filtration glomérulaire	-0.04 0.49 239	<u>-0.15</u> 0.017 242	<u>-0.45</u> < 0.0001 242	<u>0.14</u> 0.034 233	<u>-0.33</u> < 0.0001 244	1.00 252	<u>0.15</u> 0.018 247	-0.10 0.12 226
Intervalle QRS	-0.01 0.92 241	0.03 0.63 244	-0.05 0.45 244	0.00 0.95 235	0.11 0.090 246	<u>0.15</u> 0.018 247	1.00 255	<u>-0.30</u> < 0.0001 229
FEVG	0.02 0.81 220	-0.05 0.45 223	-0.03 0.64 223	0.09 0.18 214	<u>-0.40</u> < 0.0001 224	-0.10 0.12 226	<u>-0.30</u> < 0.0001 229	1.00 233

* r: coefficients de corrélation de Spearman

* p: probabilité (r = 0)

* n: fréquence

4.5 VALEUR PRONOSTIQUE DES CONCENTRATIONS INITIALES DES BIOMARQUEURS

Les analyses ont été effectuées selon le modèle des risques proportionnels de Cox. Toutes les analyses ont été ajustées sur l'âge et le groupe, les résultats présentés sont donc indépendants de l'âge et du groupe.

4.5.1 Analyse des biomarqueurs un par un

Les résultats sont illustrés dans le tableau IV.

La concentration basale des biomarqueurs du collagène ne montre d'association significative avec aucun des critères de jugement, que ce soit le critère primaire composite ou la mortalité toutes causes confondues pendant la durée initialement prévue de l'étude.

Les concentrations initiales de NT-ProBNP sont associées positivement et significativement à l'ensemble des critères de jugement.

Par contre, en prenant en compte la phase d'extension, parmi les biomarqueurs du collagène, seules les concentrations initiales de PIIINP sont prédictives de la mortalité toutes causes confondues, avec un risque relatif de 1.15 ($p = 0.002$).

4.5.2 Analyse des biomarqueurs simultanément

Les résultats sont illustrés dans le tableau V.

Les concentrations initiales de PINP, ICTP et MMP-1 ne sont associées à aucun des critères de jugement ni pendant la durée de l'étude ni en prenant en compte la phase d'extension.

Pendant la durée de l'étude, seules les concentrations initiales de NT-ProBNP sont associées au critère primaire et à la mortalité toutes causes confondues avec des risques relatifs respectifs de 1.05 par incrément de 500 pg/ml ($p < 0.0001$) et 1.07 par incrément de 500 pg/ml ($p = 0.0004$).

En prenant en compte la phase d'extension, les concentrations initiales de PIIINP et NT-ProBNP sont des prédicteurs indépendants de la mortalité, avec des risques relatifs respectifs de 1.12 par

incrément de 2 ng/ml ($p = 0.013$) et 1.07 par incrément de 500 pg/ml ($p < 0.0001$). PIIINP est donc le seul biomarqueur du collagène associé de manière significative avec le risque de décès pendant la durée de l'étude et la phase d'extension. Le risque de décès toutes causes confondues augmente de 12 % ($p = 0.013$), avec chaque incrément de 2 ng/ml des concentrations initiales de PIIINP.

Tableau IV : Association entre les critères de jugement et les concentrations initiales des biomarqueurs (PINP, PIIINP, ICTP, MMP-1 et NT-ProBNP) analysés un par un, ajustée sur le groupe et l'âge

	Evènements/ Patients	Facteurs	RR (IC95)	p
Critère primaire (mortalité toutes causes confondues / hospitalisation CV)	108/251	NT-ProBNP <i>par incrément de 500 pg/ml</i>	1.04 (1.02-1.06)	0.0006
Mortalité toutes causes confondues	54/251	NT-ProBNP <i>par incrément de 500 pg/ml</i>	1.06 (1.02-1.09)	0.0005
Mortalité toutes causes confondues pendant l'étude ou pendant la phase d'extension	64/249	PIIINP <i>par incrément de 2 ng/ml</i>	1.15 (1.05-1.25)	0.002
	66/251	NT-ProBNP <i>par incrément de 500 pg/ml</i>	1.05 (1.03-1.08)	0.0002

RR: Risque Relatif (95 IC Intervalle de confiance à 95%)

Tableau V. Association entre les critères d'évaluation et les concentrations initiales des biomarqueurs (PINP, PIIINP, ICTP, MMP-1 et NT-ProBNP) analysés simultanément

	Evènements/ Patients	Facteurs	RR (IC95)	p
Critère primaire (mortalité toutes causes confondues / hospitalisation CV)	97/233	NT-ProBNP <i>par</i> <i>incrément de 500 pg/ml</i>	1.05 (1.02-1.07)	< 0.0001
Mortalité toutes causes confondues	49/233	NT-ProBNP <i>par</i> <i>incrément de 500 pg/ml</i>	1.07 (1.03-1.10)	0.0004
Mortalité toutes causes confondues pendant l'étude ou pendant la phase d'extension	59/233	PIIINP <i>par</i> <i>incrément de</i> <i>2 ng/ml</i> NT-ProBNP <i>par</i> <i>incrément de 500 pg/ml</i>	1.12 (1.03-1.23) 1.07 (1.04-1.11)	0.013 < 0.0001

RR: Risque Relatif (Intervalle de confiance à 95%)

4.6 LES BIOMARQUEURS COMME CRITERES PREDICTIFS DE LA REPONSE AU TRAITEMENT PAR LA THERAPIE DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

Seuls le PIIINP et le NT-ProBNP apparaissent associés au critère de réponse basé sur la survie sans hospitalisation imprévue pour aggravation de l'IC à 18 mois. Chaque incrément de 2 ng/ml de PIIINP est associé à une augmentation du risque de décès et d'hospitalisation imprévue suite à leur IC de 12 % ($p = 0.037$). De la même façon, chaque incrément de 500 pg/ml de NT-ProBNP augmente de 6 % ce même risque ($p = 0.003$).

Les patients du groupe TRC ont deux fois plus de probabilité de présenter le critère de réponse basé sur la survie sans hospitalisation imprévue pour aggravation de l'IC à 18 mois que les patients du groupe contrôle ($p = 0.021$) (Tableau VI).

Les autres critères de réponse : amélioration de la FEVG de 3 % à 3 mois et réduction des concentrations de NT-ProBNP de 30 % à 3 mois ne sont liés à aucun biomarqueur.

De plus, il n'existe pas d'interaction entre les 3 facteurs significatifs : PIIINP, NT-ProBNP et groupe TRC. L'analyse séparée en sous-groupe de traitement (TRC et contrôle) n'a donc pas été effectuée puisqu'au vu des résultats décrits ci-dessus il s'avère que les facteurs agissent indépendamment du traitement et donc qu'aucun n'est prédictif de l'efficacité de la TRC.

Par contre, et cela confirme les résultats décrits dans le chapitre précédent, NT-ProBNP et PIIINP sont associés indépendamment au risque de mortalité à 18 mois.

TABLEAU VI. Association des concentrations initiales des biomarqueurs au critère de réponse évaluant la survie et l'absence d'hospitalisation imprévue suite à l'IC à 18 mois

	Répondeurs/ Patients	Facteurs	OR (IC95)	p
Critère de réponse : patients survivants à 18 mois et n'ayant pas subi d'hospitalisation imprévue suite à leur IC durant les 18 mois de suivi	168/241	Groupe TRC	1.99 (1.11-3.56)	0.021
		NT-ProBNP <i>par incrément de 500 pg/ml</i>	0.94 (0.91-0.98)	0.003
		PIIINP <i>par incrément de 2 ng/ml</i>	0.88 (0.78-0.99)	0.037

OR: Odds Ratio (95 IC Intervalle de confiance à 95%)

5 DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons décrit l'évolution à long terme des biomarqueurs du collagène et du NT-ProBNP chez des patients souffrant d'une IC modérée à sévère due à une dysfonction systolique compliquée par un asynchronisme cardiaque.

Le traitement par la TRC ne semble pas avoir d'influence significative sur l'évolution de ces biomarqueurs au cours des 18 mois de suivi sauf pour le PINP à 3 mois avec des concentrations supérieures dans le groupe TRC. Pour le NT-ProBNP, une amélioration significative des concentrations de NT-ProBNP survient au 18^{ème} mois avec des concentrations inférieures dans le groupe TRC.

Les concentrations des biomarqueurs de synthèse du collagène de la MEC étaient significativement corrélées à l'ICTP en début d'étude, celle du PIIINP était aussi inversement corrélée à celle du MMP-1.

Le NT-ProBNP est positivement et significativement corrélé avec les 2 biomarqueurs de synthèse du collagène PINP et PIIINP, et avec l'ICTP.

La FEVG et l'intervalle QRS n'étaient associés à aucune des concentrations initiales des biomarqueurs du collagène. A l'inverse, la concentration basale du NT-ProBNP était corrélée à la FEVG.

Le NT-ProBNP et l'ensemble des biomarqueurs du collagène à l'exception du PINP étaient corrélés à la fonction rénale de façon positive pour MMP-1 et négative pour les autres biomarqueurs du collagène.

Parmi les biomarqueurs du collagène, seule une concentration basale élevée de PIIINP est associé à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues pendant l'étude ou la phase d'extension, et ce, indépendamment du NT-ProBNP.

Enfin, en définissant différents critères de réponse au traitement, aucun des biomarqueurs du collagène ni le NT-ProBNP n'apparaissent comme pouvant prédire une réponse au traitement par TRC.

Concentrations initiales des biomarqueurs du collagène

Plusieurs études ont montré que les concentrations plasmatiques des fragments peptidiques du procollagène et des métalloprotéinases peuvent être utilisées comme des marqueurs du turnover du collagène cardiaque [9] [117]. La validation des marqueurs sériques étudiés comme indicateurs du turnover de la MEC cardiaque a été rapportée dans des modèles expérimentaux [97]. Puisque le PINP et le PIIINP sont libérés durant la biosynthèse du collagène, il est possible de les utiliser comme marqueurs de ce processus [14, 98].

PIIINP est biomarqueur du collagène le plus souvent analysé. Les concentrations initiales dans les groupes contrôle et TRC de la présente étude sont similaires à celles rapportées chez les patients de l'étude RALES [19], où les concentrations initiales de PIIINP sont de 4.9 ± 2.7 ng/ml [moyenne \pm Déviation Standard (DS)] dans le groupe spironolactone et 4.9 ± 2.5 ng/ml dans le groupe placebo chez des patients avec une ICC. De la même façon, les concentrations initiales de PIIINP 4.61 ± 2.26 ng/ml chez les patients de l'étude RECOVER eux aussi souffrant d'ICC [21] sont comparables aux concentrations rapportées dans notre étude.

Les concentrations initiales de PIIINP dans notre étude sont donc cohérentes avec celles d'autres études sur des patients souffrant d'IC et confirment le concept selon lequel la fibrose est un « tissu dynamique », comme cela a été rapporté par *Sun et Weber* [99]. La synthèse du collagène serait un processus continu mettant en jeu une population de myofibroblastes métaboliquement active et nourrie par une néo-vascularisation. Ceci s'oppose aux concepts antérieurs qui décrivaient le tissu fibreux comme un tissu acellulaire inerte. En effet, des myofibroblastes actifs peuvent être trouvés dans un cœur humain infarci 17 ans après la survenue de l'IDM aigu [100].

Les concentrations initiales de PINP dans notre étude sont inférieures aux concentrations initiales de PINP rapportées dans l'étude RALES [19] : 41.3 ± 22.6 et 50.9 ± 57.1 ng/ml dans les groupes spironolactone et placebo. Le PINP n'a pas été dosé dans l'étude RECOVER par manque d'échantillons disponibles [21]. Ceci peut s'expliquer par le fait que PINP est moins spécifique que PIIINP au niveau du myocarde, ce qui implique que la variation des concentrations de ce propeptide peut être expliquée par d'autres facteurs indépendants de la fonction cardiaque.

De plus, comme rapporté dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les concentrations initiales des biomarqueurs de synthèse du collagène dans les 2 groupes de l'étude RALES (traité par spironolactone ou placebo).

Les concentrations initiales d'ICTP, marqueur de la dégradation du collagène, n'ont été analysées ni dans l'étude RALES ni dans l'étude RECOVER [19, 21]. Comparées à celles d'une étude menée sur des patients IC traités par TRC [76]: 4.90 ± 2.5 et 5.25 ± 2.5 ng/ml (moyenne \pm DS ; différence non significative entre les 2 groupes) respectivement chez les répondeurs et chez les non-répondeurs (les répondeurs étant considérés comme les patients ayant augmentés la distance marchée en 6 minutes de plus de 10 % au bout d'un an de suivi), les concentrations basales de nos patients sont cohérentes.

Les concentrations basales de MMP-1 chez nos patients ne sont comparables ni à celles de l'étude RALES [19] (1.5 ± 1.2 et 2.0 ± 2.0 ng/ml respectivement dans les groupes traités par spironolactone et placebo) ni à celles de l'étude sus-citée [76] (7.33 ± 10.5 et 11.9 ± 13.0 ng/ml respectivement chez les répondeurs et chez les non-répondeurs), car seule la fraction libre a été dosée dans celles-ci.

Par contre, comparées aux concentrations initiales de MMP-1 dans l'étude RECOVER [21]: 9.78 ± 7.07 ng/ml ($m \pm DS$), dosées en utilisant le même test ELISA que dans la présente étude, nos concentrations sont très inférieures.

La dégradation du collagène est régulée par les collagénases et les gélatinases (MMP-2 et MMP-9), et peut se produire à la fois au niveau intra- et extracellulaire. ICTP est un peptide produit quand les

fibrilles de collagène subissent une hydrolyse par MMP-1 et sa concentration sérique est considérée comme un marqueur spécifique de la dégradation du collagène de type I extracellulaire. La phase limitante de la dégradation extracellulaire du collagène est le clivage catalytique par MMP-1. Le niveau net d'activité de la protéinase est dépendant de l'équilibre entre MMP-1 et TIMP-1. Les TIMP, inhibiteurs endogènes des MMP, s'y associent par une liaison non covalente dans un ratio stoechiométrique de 1 :1. Chez des patients IC, le ratio MMP-1 : TIMP-1 dans le sérum reflète le niveau de l'activité de MMP-1 dans le myocarde [76]. Les concentrations de MMP-1 dans notre étude sont donc difficilement interprétables puisqu'elles ne peuvent être mises en rapport avec la concentration de leurs inhibiteurs naturels.

Evolution des biomarqueurs du collagène au cours des 18 mois de suivi

Dans cette étude, les concentrations des biomarqueurs du collagène ne montrent pas d'évolution significative au cours des 18 mois de suivi.

Ce résultat est en contraste avec ce qui a été décrit dans la population RALES dans laquelle PIIINP et de PINP diminuent significativement entre le screening et le sixième mois chez des patients avec une ICC traités par spironolactone, alors que dans le groupe placebo, PIIINP reste stable et PINP augmente. Une des explications à la diminution de PINP et de PIIINP dans le groupe spironolactone serait que le traitement de l'IC des patients contribuerait à limiter l'augmentation de la fibrose par diminution de la synthèse de collagène de la matrice. Dans notre population, les biomarqueurs de la MEC ne montrent aucune évolution significative ni dans un groupe ni dans l'autre car compte tenu du caractère isolé de la différence significative entre les 2 groupes observée à 3 mois avec des concentrations significativement supérieures de PINP dans le groupe TRC, la possibilité que cette différence soit due au seul hasard ne peut être écartée. On peut suggérer au vu de ces résultats que la fibrose cardiaque est évolutive et s'amplifie au cours du temps, plus spécialement dans cette population avec asynchronisme de contraction, plus sévère que celle de l'étude RALES, et pour laquelle ni le traitement optimal de l'IC ni l'ajout de la TRC au traitement ne

permettent d'améliorer le remodelage de la MEC, mais tout juste de maintenir la fibrose à un niveau constant en stabilisant le dépôt des marqueurs de synthèse.

Dans notre étude, les concentrations d'ICTP ne varient pas de manière significative au cours du suivi dans aucun des 2 groupes. Encore une fois, aucune différence n'est observée entre les 2 groupes. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude sus-citée chez des patients IC traités par TRC [76] avec l'absence de différence significative entre les concentrations initiales et à un an que ce soit chez les répondeurs ou les non-répondeurs.

Concernant l'évolution du MMP-1 et bien que les TIMPs n'aient pas été dosés dans notre étude, il a été précédemment rapporté que les concentrations de MMP-1 augmentent dans l'IC et que cette augmentation surpasse habituellement les modestes modifications des concentrations de TIMP-1 [101]. Dans la présente étude, comme dans l'étude RALES [19], les concentrations de MMP-1 n'évoluent pas de manière significative durant le suivi.

Dans l'étude de *Garcia-Bolao et al* [76], les concentrations de MMP-1 augmentent significativement à 1 an chez les répondeurs ($p = 0.032$) mais pas chez les non-répondeurs ($p = 0.471$). La différence à un an sur l'ensemble des patients n'est pas significative non plus (0.875).

L'ensemble de ces résultats suggère que la TRC n'est pas reliée à des modifications majeures dans la dégradation des fibres de collagène de type I dans le cœur des patients IC, ni en supprimant l'équilibre MMP-1/TIMP-1 ni en limitant la dégradation du collagène. Il est donc peu probable que ce traitement affecte la qualité du collagène au cours du processus de remodelage cardiaque. Les études à l'avenir devraient évaluer simultanément l'activité des métalloprotéinases avec leurs inhibiteurs naturels chez les patients IC.

Dans notre population, l'association d'une synthèse et d'une dégradation stable des collagènes de type I et III correspondrait à une stabilisation de la fibrose, suggérant que la fibrose cardiaque est un processus évolutif s'aggravant au cours de la progression de l'IC, et pouvant être maîtrisée par un traitement adéquat. L'introduction de la TRC en plus du traitement optimal ne semble pas avoir d'influence supplémentaire sur la fibrose et le remodelage cardiaque au vu de nos résultats.

Association des biomarqueurs du collagène à différents déterminants de la gravité de la pathologie

Les biomarqueurs du turnover du collagène se révèlent associés à différentes caractéristiques des patients dont certaines sont considérées comme des facteurs de gravité de la pathologie [102].

Les marqueurs de synthèse du collagène sont corrélés à ICTP en début d'étude. Cette corrélation positive entre synthèse et dégradation confirme encore une fois le processus parallèle de la synthèse et de la dégradation de la MEC. Si on ajoute en plus l'association de PIIINP avec le MMP-1, ces résultats soulignent le fait que le processus de remodelage consiste en un équilibre continu entre les divers acteurs du turnover de la MEC.

Les concentrations basales de NT-ProBNP sont corrélées à celles de PINP, PIIINP et ICTP, donc à travers ces biomarqueurs à l'ensemble du processus de turnover de la MEC. La concentration de NT-ProBNP, qui se trouve elle aussi associée au remodelage du VG et dont des valeurs élevées sont considérées en elles-mêmes comme facteur de sévérité dans l'IC, vient confirmer l'hypothèse selon laquelle la dysfonction du VG fait intervenir à la fois des mécanismes tissulaires mais également une activation neuroendocrine avec une influence sur les concentrations des peptides natriurétiques [12, 26, 34]. De plus, une différence significative entre les concentrations de NT-ProBNP dans les groupes TRC et contrôle a été mise en évidence au 18^{ème} mois dans la présente étude, ce qui vient confirmer les résultats d'une étude précédente sur les patients de l'étude CARE-HF [74] qui montrait que la TRC exerçait un effet précoce et continu de réduction du NT-ProBNP.

La présente étude n'a mis en évidence aucune corrélation significative entre les biomarqueurs du collagène de la MEC ou entre le NT-ProBNP et l'intervalle QRS, reflet électrique à l'ECG de l'asynchronisme cardiaque. L'hypothèse selon laquelle un élargissement du QRS suite à une hétérogénéité de conduction électrique qui serait associée à une fibrose tissulaire, ou en d'autres termes, qu'un défaut de conduction électrique serait associé à une fibrose du tissu ne peut être confirmée au vu de nos résultats. Alternativement, nos résultats pourraient indiquer que les

biomarqueurs du collagène ne sont pas des outils assez sensibles et appropriés pour mettre en évidence une relation entre la fibrose cardiaque et l'allongement de la conduction intracardiaque.

Comme dans la sous-population de l'étude RALES (résultats non publiés), aucun des biomarqueurs du collagène ne montre d'association avec la FEVG qui est le reflet du remodelage ventriculaire myocytaire à l'imagerie. Les biomarqueurs du collagène révèlent une information qui va au-delà de et est complémentaire à la dysfonction ventriculaire visible à l'imagerie.

Le NT-ProBNP est lui au contraire associé significativement à la FEVG ce qui confirme la relation entre le stress ventriculaire, le phénomène de remodelage et la gravité de l'IC. Le NT-ProBNP est par ailleurs corrélé avec presque toutes les variables cliniques, confirmant qu'il représente une mesure unique complète et détaillée de la fonction cardiaque, reflétant aussi la fonction rénale qui est l'un des plus puissants facteurs pronostic de l'IC [103].

L'association entre l'ensemble des biomarqueurs du collagène de la MEC à l'exception du PINP et la fonction rénale, comme la corrélation entre l'historique de l'IR et l'ICTP et la corrélation positive du MMP-1, et négative des autres biomarqueurs du collagène, à la filtration glomérulaire, sont autant de facteurs tendant à confirmer l'intrication entre fonction rénale, sévérité de l'IC et déterminants du remodelage ventriculaire dans l'IC. L'hypovolémie et l'hypertension caractéristiques d'une insuffisance rénale, entraînent sécrétion et élévation des concentrations de NT-ProBNP et des biomarqueurs du collagène (car l'élimination de ces peptides se fait au niveau rénal).

Une concentration initiale basse d'ICTP est associée dans notre étude à une pression artérielle élevée, ce qui confirme les résultats d'études précédentes observant chez des patients hypertendus une augmentation de la synthèse du collagène, et une inhibition de sa dégradation avec pour résultat une fibrose [117]. De la même façon, une concentration initiale inférieure d'ICTP est observée chez les patients dont l'IC a pour origine une cardiomyopathie dilatée idiopathique en comparaison à une origine ischémique, ce qui vient appuyer l'observation selon laquelle la dégradation du collagène est augmentée de façon prédominante dans les cardiomyopathies ischémiques [104, 105].

L'aire de régurgitation mitrale dans la présente étude semble d'autant plus étendue que les concentrations basales des biomarqueurs de synthèse sont élevées, ce qui pourrait être expliqué par le fait que la fibrose empêcherait la fermeture de la valve, favorisant ainsi la régurgitation lors de la contraction. De fait, la régurgitation mitrale est un des signes associés inconstamment à l'asynchronisme de contraction. Une hypothèse spéculative est que l'asynchronisme associé à la fibrose conduit à une fuite mitrale.

Valeur pronostique des concentrations initiales des biomarqueurs

Les concentrations de PIIINP en début d'étude sont supérieures chez les patients ayant un pronostic défavorable sur l'issue de la pathologie dans la présente étude et ce de façon additive et indépendante de l'association entre le NT-ProBNP et la survenue d'évènements. Des résultats semblables ont déjà été rapportés chez les patients IC de l'étude RECOVER [21] dans laquelle le PIIINP montrait une association indépendante avec la morbi-mortalité liée à l'ICC suggérant qu'un turnover excessif de la MEC était associé à un pronostic défavorable. La valeur pronostique du PIIINP a aussi été mise en évidence dans l'étude RALES [19], dans laquelle des concentrations basales de PIIINP > 3.85 ng/ml étaient associées à une augmentation de la mortalité.

Aucun autre marqueur du collagène de la MEC n'a montré d'association avec la survenue d'évènement.

PIIINP fournit une information supplémentaire sur la survenue d'évènement, indépendamment d'autres puissants prédicteurs comme le NT-ProBNP [106], suggérant que le remodelage fibrotique cardiaque peut représenter une expression locale de l'activation systémique neuro-hormonale. La fibrose cardiaque est associée à un statut cardiaque fonctionnel détérioré et à un mauvais pronostic. Le dépôt de collagène peut affecter la capacité cardiaque fonctionnelle de différentes façons : par la détérioration de la capacité de pompe du coeur dont un des déterminant majeur est la fibrose cardiaque, ou encore en fournissant un substrat structurel à l'arrhythmogénicité, contribuant par conséquent à la progression de l'ICC et la mort subite.

L'hypothèse avancée selon laquelle les concentrations des biomarqueurs sériques de la MEC auraient une valeur pronostique sur les évènements chez nos patients se confirme donc et est en cohérence avec les résultats d'études précédentes.

Les biomarqueurs comme critères prédictifs de la réponse au traitement par la thérapie de resynchronisation cardiaque

Très peu d'études publiées dans la littérature ont utilisé les biomarqueurs du collagène de la MEC comme critère prédictif potentiel de la réponse au traitement de patients IC par resynchronisation. De plus, la définition des répondeurs/non répondeurs varie d'une étude à une autre.

Dans la présente étude, malgré le choix de 3 critères de réponse, basés soit sur une réponse globale (critère de survie sans hospitalisation) à 18 mois, soit sur une réponse intermédiaire d'amélioration fonctionnelle à 3 mois (augmentation de la FEVG et diminution des concentrations de NT-ProBNP), nous n'avons pas réussi à démontrer qu'aucun des biomarqueurs du collagène ni le NT-ProBNP ne pouvaient être utilisés comme critère prédictif de la réponse au traitement par la TRC. Nos résultats ont cependant confirmé le potentiel pronostique de PIIINP et NT-ProBNP, et ce de façon indépendante, sur la survenue d'évènements, ici la mortalité à 18 mois et les hospitalisations imprévues par suite de l'IC au cours du suivi à 18 mois.

Une précédente étude [76] a étudié l'influence du turnover du collagène à travers le ratio PICP : ICTP sur la réponse à long terme de la TRC chez des patients IC. A un an, les patients étaient catégorisés comme répondeurs s'ils avaient amélioré la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes de plus de 10 %. Les non-répondeurs regroupaient les patients qui n'avaient pas amélioré leur test de marche ou étaient décédés suite à des causes cardiaques durant les 12 mois de suivi. Les résultats de cette étude ont montré une association significative entre le ratio PICP : ICTP et la réponse au traitement par TRC, et plus spécifiquement, qu'un ratio élevé en début d'étude,

conséquence d'un excès de PICP était prédictif d'une réponse à long terme de la TRC chez des patients IC. De plus, la réduction de ce ratio, résultat d'une diminution de PICP est associée à une réponse positive à la TRC chez ces patients. Ces résultats suggèrent d'après les auteurs qu'un turnover altéré du collagène de type I, avec une synthèse prédominant sur la dégradation, détermine la réponse à la TRC chez des patients IC. De plus toujours d'après les auteurs, la capacité de la TRC à restaurer l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du collagène de type I serait liée aux bénéfices cliniques qu'elle apporte. Il faut cependant apporter d'importantes limitations quant à la méthodologie et à l'extrapolation des résultats de cette étude. Outre le fait qu'un petit nombre de patients (73) ont été inclus, cette étude a été réalisée en l'absence d'un groupe contrôle. Les résultats décrits par les auteurs peuvent en conséquence simplement démontrer, comme cela a été rapporté dans d'autres études, que le turnover de la MEC, indiqué par le rapport PICP : ICTP, est associé au pronostic indépendamment de la TRC et que l'amélioration du remodelage est associée à un meilleur pronostic. En l'absence de groupe contrôle, cette amélioration ne peut être rapportée comme conséquence de la TRC. D'autre part, en prenant comme seule définition des répondeurs un critère d'amélioration fonctionnelle, les auteurs ne tiennent compte ni de l'évolution naturelle de la maladie, ni de l'influence des autres traitements administrés au patient pour soigner son IC.

La fibrose myocardique est le résultat d'une part de l'augmentation de la synthèse de collagène par les fibroblastes et myofibroblastes et d'autre part d'une dégradation du collagène extracellulaire diminuée ou inchangée [80]. Des données histologiques récentes, mesurées sur des échantillons biopsiques, ont montré que la réponse à la TRC à long terme est associée avec une diminution de la fibrose myocardique [90].

Au vu du peu d'études menées sur le sujet et des résultats de la présente étude, il n'est cependant pas aisé de spéculer sur le mécanisme précis de l'effet de la TRC sur le turnover du collagène de type I.

Une autre étude menée sur les patients CARE-HF [74] a montré une fonction ventriculaire améliorée reflétée par l'augmentation de la FEVG dans le groupe traité par TRC. Cette étude a aussi

évalué le NT-ProBNP comme critère prédictif de la réponse à la TRC avec comme définition des répondeurs les patients survivants à 18 mois et ayant amélioré leur classe NYHA. Les résultats montraient que la TRC provoquait une réduction précoce et prolongée des concentrations plasmatiques de NT-ProBNP. Cette diminution précoce pourrait d'après les auteurs refléter une amélioration hémodynamique aiguë avec réduction de la pression de remplissage ventriculaire et amélioration de l'efficacité ce qui pourrait entraîner un remodelage ventriculaire bénéfique. Dans le cas de cette étude également, le critère de réponse est à analyser avec précaution, car seuls les survivants sont évalués et considérés comme répondeurs, donc probablement les patients qui étaient de toute façon plus à même d'améliorer leur fonction cardiaque et de répondre au traitement quel qu'il soit, et c'est encore en se basant sur un critère clinique, la classe NYHA, que s'évalue la réponse, critère présentant un éventail de symptômes assez vaste, qui pourrait ne pas refléter adéquatement des améliorations plus modestes.

Limites de cette étude

Certaines limites doivent être signalées concernant notre étude. Les échantillons sanguins à un, trois et dix-huit mois de suivi ne pouvaient pas être obtenus pour tous les patients soit à cause d'échantillons manquants soit suite à des décès précoces. Ainsi, les modifications des concentrations de biomarqueurs du turnover de la MEC ont été analysées uniquement chez les patients pour qui les échantillons et autres données étaient disponibles en début d'étude, à trois et/ou 18 mois.

De plus, nous n'avons pas pu doser TIMP-1, qui est l'inhibiteur naturel des métalloprotéinases. Une analyse de la balance MMP-1/TIMP-1 aurait pu être intéressante même si l'influence de ces deux marqueurs sur le risque de mortalité n'a pas été démontrée dans l'IC (RALES).

Enfin, la population de l'étude CARE-HF ayant été sélectionnée sur un QRS large, l'hypothèse de l'association entre le degré d'asynchronisme et le degré de fibrose tissulaire n'a pu être confirmée.

CONCLUSION

Chez des patients souffrant d'une IC modérée à sévère due à une dysfonction systolique compliquée par un asynchronisme cardiaque, les concentrations des biomarqueurs du turnover du collagène de la MEC cardiaque ne montre pas de modification significative au cours du suivi à 18 mois et le traitement par resynchronisation cardiaque ne l'influence pas significativement. Seul le marqueur neuro-hormonal NT-ProBNP est influencé bénéfiquement à long terme par la thérapie de resynchronisation cardiaque.

Ces biomarqueurs sont liés de façon significative à différents déterminants de la sévérité de la maladie. PIIINP est significativement associé à la survenue d'évènements et ce de façon indépendante et donc complémentaire à l'information apportée par le NT-ProBNP.

Ni le NT-ProBNP ni aucun des biomarqueurs du collagène ne se sont révélés pouvoir discriminer les patients les plus à même de bénéficier favorablement du traitement par resynchronisation cardiaque.

Afin de confirmer les résultats de cette étude et peut-être trouver parmi les biomarqueurs du collagène un outil simple afin d'évaluer quelle catégorie de patients sera la plus apte à bénéficier de la TRC, l'analyse des biomarqueurs du collagène de la MEC pourrait être évaluée de façon prospective, sur un plus grand nombre de patients, et le choix d'une définition des répondeurs au traitement plus complète et prenant en compte à la fois l'évolution naturelle de la maladie, les critères fonctionnels et biologiques d'amélioration pourrait être discuté au sein des différentes équipes ayant travaillées sur le sujet. Enfin, afin de prouver l'hypothèse selon laquelle plus un patient est fibreux plus il présente de risques d'être asynchrone, il serait utile d'élargir ces travaux à une population qui n'aurait pas été sélectionnée suivant un critère d'élargissement du QRS.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Barsotti A, Dini FL, Nardini V, et al. [From myocardial hypertrophy to heart failure: role of the interstitium]. *Cardiologia* 1993;**38**:67-77.
- 2 Brilla CG, Maisch B. Regulation of the structural remodelling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J* 1994;**15 Suppl D**:45-52.
- 3 Weber KT, Brilla CG, Campbell SE. Regulatory mechanisms of myocardial hypertrophy and fibrosis: results of in vivo studies. *Cardiology* 1992;**81**:266-73.
- 4 Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;**79**:215-62.
- 5 Sun Y, Weber KT. Cardiac remodelling by fibrous tissue: role of local factors and circulating hormones. *Ann Med* 1998;**30 Suppl 1**:3-8.
- 6 Stork T, Mockel M, Danne O, et al. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: their relation to coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;**9 Suppl 3**:533-7.
- 7 De Castro S, Caselli S, Maron M, et al. Left ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Heart* 2007;**93**:205-9.
- 8 Poulsen SH. Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction. *Dan Med Bull* 2001;**48**:199-210.
- 9 Weber KT. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. *Circulation* 1997;**96**:2488-92.
- 10 Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;**91**:988-98.
- 11 Mann DL. Tumor necrosis factor-induced signal transduction and left ventricular remodeling. *J Card Fail* 2002;**8**:S379-86.
- 12 Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;**97**:1921-9.
- 13 Kotlyar E, Vita JA, Winter MR, et al. The relationship between aldosterone, oxidative stress, and inflammation in chronic, stable human heart failure. *J Card Fail* 2006;**12**:122-7.
- 14 Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;**101**:1729-35.
- 15 Delyani JA, Robinson EL, Rudolph AE. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;**281**:H647-54.
- 16 Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;**108**:1831-8.
- 17 Schwartzkopff B, Fassbach M, Pelzer B, et al. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:439-4.
- 18 Uusimaa P, Risteli J, Niemela M, et al. Collagen scar formation after acute myocardial infarction: relationships to infarct size, left ventricular function, and coronary artery patency. *Circulation* 1997;**96**:2565-72.
- 19 Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation* 2000;**102**:2700-6.
- 20 Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004;**110**:1263-8.

- 21 Radauceanu A, Ducki C, Virion JM, et al. Extracellular matrix turnover and inflammatory markers independently predict functional status and outcome in chronic heart failure. *J Card Fail* 2008;**14**:467-74.
- 22 Quilliot D, Alla F, Bohme P, et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2005;**29**:1321-8.
- 23 Alla F, Kearney-Schwartz A, Radauceanu A, et al. Early changes in serum markers of cardiac extra-cellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:147-53.
- 24 Rehman SU, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in clinical medicine. *Cardiol Rev* 2008;**16**:240-9.
- 25 Troughton RW, Richards AM. Outpatient monitoring and treatment of chronic heart failure guided by amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement. *Am J Cardiol* 2008;**101**:72-5.
- 26 Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;**90**:195-203.
- 27 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;**52**:1528-38.
- 28 Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. *Int J Cardiol* 2008.
- 29 Waldo SW, Beede J, Isakson S, et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1874-82.
- 30 Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, et al. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart* 2004;**90**:866-70.
- 31 Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1733-9.
- 32 Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:728-35.
- 33 Khan IA, Fink J, Nass C, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am J Cardiol* 2006;**97**:1530-4.
- 34 Magga J, Puhakka M, Hietakorpi S, et al. Atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and serum collagen markers after acute myocardial infarction. *J Appl Physiol* 2004;**96**:1306-11.
- 35 Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;**151**:999-1005.
- 36 Richards AM, Troughton R, Lainchbury J, et al. Guiding and monitoring of heart failure therapy with NT-ProBNP: concepts and clinical studies. *J Card Fail* 2005;**11**:S34-7.
- 37 Squire IB, O'Brien RJ, Demme B, et al. N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (N-ANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 2004;**107**:309-16.
- 38 Rivera M, Talens-Visconti R, Jordan A, et al. [Myocardial remodeling and immunologic activation in patients with heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2006;**59**:911-8.
- 39 Jimenez-Navarro MF, Gomez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, et al. [Collagen synthesis and heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2005;**58**:975-8.
- 40 Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor antagonism and cardiac remodeling in ischemic heart failure. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;**2**:287-94.
- 41 Kass DA. Ventricular dyssynchrony and mechanisms of resynchronization therapy. *Eur Heart J Suppl* 2002;**4**:D23-30.

- 42 Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:217-23.
- 43 Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;**110**:3766-72.
- 44 Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;**89**:54-60.
- 45 Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, et al. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *Eur Heart J* 2002;**23**:1692-8.
- 46 Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000;**101**:2703-9.
- 47 Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;**95**:2660-7.
- 48 North American Society of Pacing and Electrophysiology 23rd Annual Scientific Sessions. May 8-11, 2002. San Diego, California, USA. Abstracts. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;**25**:523-750.
- 49 Agricola E, Galderisi M, Mele D, et al. Mechanical dyssynchrony and functional mitral regurgitation: pathophysiology and clinical implications. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;**9**:461-9.
- 50 Donal E, De Place C, Kervio G, et al. Mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: value of both regional left ventricular contractility and dyssynchrony. *Eur J Echocardiogr* 2008.
- 51 Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, et al. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;**143**:1085-91.
- 52 Conti JB. Biventricular pacing therapy for congestive heart failure: a review of the literature. *Cardiol Rev* 2001;**9**:217-26.
- 53 Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for the management of chronic heart failure. *Am Heart Hosp J* 2003;**1**:55-61.
- 54 Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:2117-24.
- 55 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140-50.
- 56 Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:194-201.
- 57 Fung JW, Yu CM, Yip G, et al. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004;**90**:17-9.
- 58 Duncan A, Wait D, Gibson D, et al. Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J* 2003;**24**:430-41.
- 59 Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;**105**:438-45.
- 60 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539-49.
- 61 Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:65-9.

- 62 Yu CM, Fung JW, Chan CK, et al. Comparison of efficacy of reverse remodeling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:1058-65.
- 63 Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;**289**:730-40.
- 64 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;**346**:1845-53.
- 65 Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;**289**:2685-94.
- 66 Donal E, Leclercq C, Linde C, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;**27**:1018-25.
- 67 Pires LA, Abraham WT, Young JB, et al. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J* 2006;**151**:837-43.
- 68 Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;**110**:66-73.
- 69 Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design. *Am Heart J* 2005;**149**:600-5.
- 70 Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:677-84.
- 71 Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006;**27**:1270-81.
- 72 Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:723-30.
- 73 Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;**117**:2608-16.
- 74 Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, et al. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J* 2007;**28**:1592-7.
- 75 Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:129-36.
- 76 Garcia-Bolao I, Lopez B, Macias A, et al. Impact of collagen type I turnover on the long-term response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008;**29**:898-906.
- 77 Diez J, Laviades C, Mayor G, et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995;**91**:1450-6.
- 78 Host NB, Jensen LT, Bendixen PM, et al. The aminoterminal propeptide of type III procollagen provides new information on prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;**76**:869-73.
- 79 Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* 2000;**102**:1944-9.
- 80 Eghbali M, Weber KT. Collagen and the myocardium: fibrillar structure, biosynthesis and degradation in relation to hypertrophy and its regression. *Mol Cell Biochem* 1990;**96**:1-14.
- 81 Jugdutt BI. Remodeling of the myocardium and potential targets in the collagen degradation and synthesis pathways. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003;**3**:1-30.

- 82 Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004;**10**:403-11.
- 83 Lin YH, Chiu YW, Shiau YC, et al. The relation between serum level of aminoterminal propeptide of type I procollagen and diastolic dysfunction in hypertensive patients without diabetes mellitus: A pilot study. *J Hum Hypertens* 2006;**20**:964-7.
- 84 Olsen MH, Christensen MK, Wachtell K, et al. Markers of collagen synthesis is related to blood pressure and vascular hypertrophy: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2005;**19**:301-7.
- 85 Murakami T, Kusachi S, Murakami M, et al. Time-dependent changes of serum carboxy-terminal peptide of type I procollagen and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen concentrations in patients with acute myocardial infarction after successful reperfusion: correlation with left ventricular volume indices. *Clin Chem* 1998;**44**:2453-61.
- 86 Kitahara T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) predicts cardiac events in chronic heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Circ J* 2007;**71**:929-35.
- 87 Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006;**113**:2089-96.
- 88 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709-17.
- 89 Bruggink AH, van Oosterhout MF, de Jonge N, et al. Reverse remodeling of the myocardial extracellular matrix after prolonged left ventricular assist device support follows a biphasic pattern. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:1091-8.
- 90 D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, et al. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J* 2006;**27**:201-6.
- 91 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:481-9.
- 92 Ellenbogen KA, Wood MA, Klein HU. Why should we care about CARE-HF? *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:2199-203.
- 93 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:205-14.
- 94 Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005;**26**:2681-8.
- 95 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;**27**:1928-32.
- 96 Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;**139**:137-47.
- 97 Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA. Analysis of healing after myocardial infarction using polarized light microscopy. *Am J Pathol* 1989;**134**:879-93.
- 98 Jensen LT, Horslev-Petersen K, Toft P, et al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;**81**:52-7.
- 99 Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res* 2000;**46**:250-6.
- 100 Willems IE, Havenith MG, De Mey JG, et al. The alpha-smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars. *Am J Pathol* 1994;**145**:868-75.
- 101 Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002;**90**:520-30.
- 102 Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;**351**:1285-95.

- 103 de Silva R, Rigby AS, Witte KK, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;**98**:391-8.
- 104 Radauceanu A, Moulin F, Djaballah W, et al. Residual stress ischaemia is associated with blood markers of myocardial structural remodelling. *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:370-6.
- 105 Klappacher G, Franzen P, Haab D, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol* 1995;**75**:913-8.
- 106 Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, et al. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2007;**28**:1827-34.
- 111 Iraqi W, Rossignol P, Fay R, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the EPHEBUS study. *Article submitted in Circulation*
- 112 <http://www.cardiodiac.net/PaceMaker.html>
- 113 http://www.medtronic.com/BE/fr/health/hf/what_is_crt.html
- 114 <http://img.photobucket.com/albums/v671/passmore/ECG.jpg>
- 115 <http://www.esculape.com/fmc/blocdebranche.html>
- 116 http://www.smalltimes.com/articles/article_display.cfm?Section=ARCHI&C=Bio&ARTICLE_ID=267546&p=109
- 117 Zannad F, Rossignol P and Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Article submitted.*
- 118 http://www.medtronic.com/physician/care_hf/s_design.html
- 119 http://www.medtronic.com/physician/care_hf/s_results.html

ANNEXES

ANNEXE 1. PROCESSUS DE RECRUTEMENT ET DE RANDOMISATION DE L'ETUDE CARE-HF

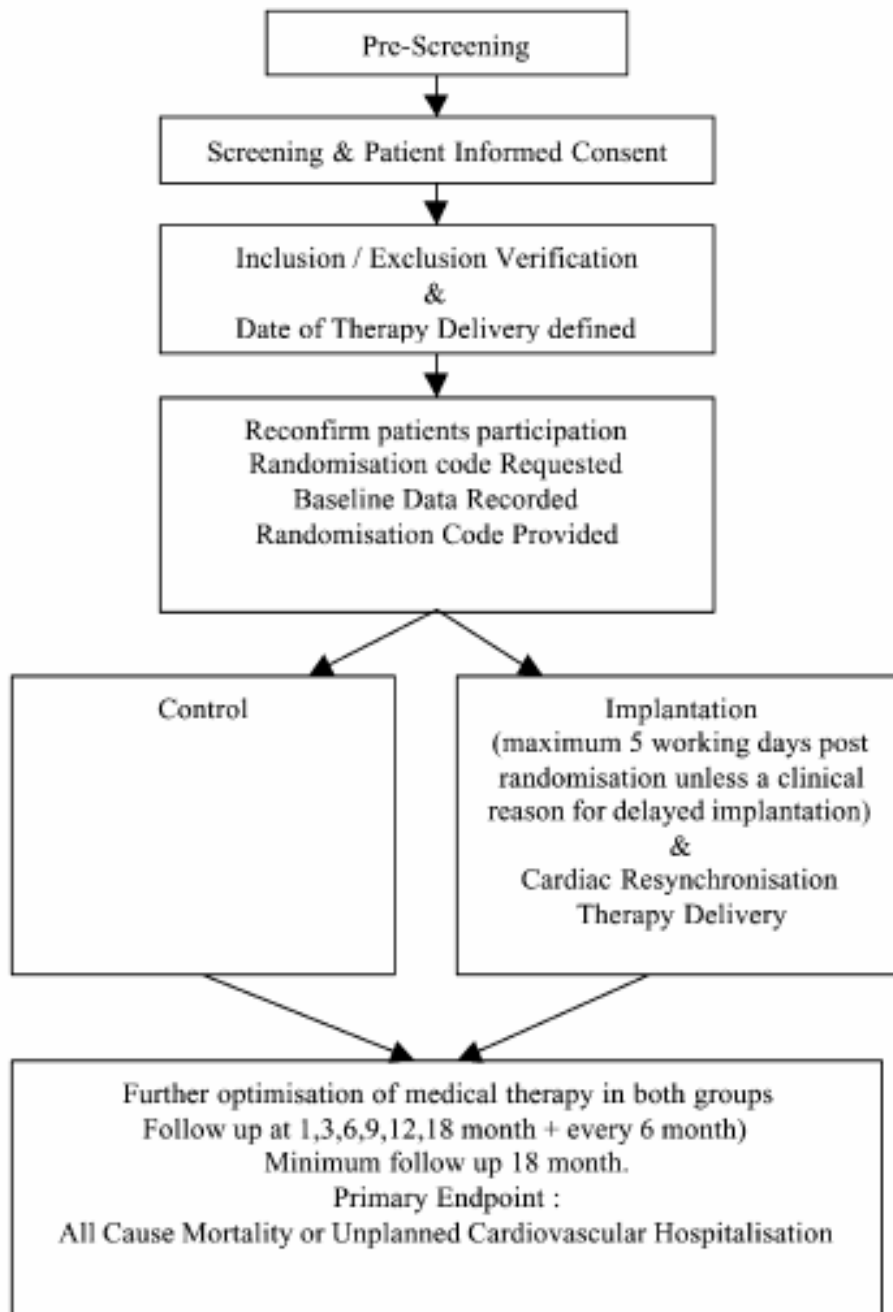


Fig. 1. Enrolment and randomisation process.

ANNEXE 2. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION DE L'ETUDE CARE-HF

Critères d'inclusion

Insuffisance cardiaque chronique (> 6 semaines) d'après les investigateurs

Symptômes de la Classe NYHA III – IV

Doses de diurétiques (minimum 40 mg de furosémide ou équivalent) stables (minimum 1 semaine)

Rythme sinusal

Traitement pharmacologique optimal d'après les investigateurs

Asynchronisme ventriculaire indiqué par le QRS ou l'Echo :

1. Intervalle QRS \geq 150 ms sur au moins 2 dérivations d'un ECG
2. Intervalle QRS > 120 ms et au moins 2 des 3 critères écho suivants :
 1. Délai de pré-éjection aortique > 140 ms, l'intervalle entre le début du complexe QRS et le début du débit aortique en utilisant un Doppler pulsé
 2. Délai interventriculaire mécanique > 40 ms, différence de temps entre le début de l'éjection pulmonaire et l'éjection aortique, en utilisant un Doppler pulsé
 3. Activation retardée de la paroi ventriculaire gauche postéro-latérale, définie comme le mouvement vers l'intérieur maximal de la paroi postéro-latérale, en utilisant le M mode ou un Doppler tissulaire, se produisant après le remplissage du ventricule gauche, utilisant le « transmitral Doppler flow signal ».

Fraction d'éjection du ventricule gauche \leq 35 % d'après une technique d'imagerie objective

Diamètre télédiastolique du ventricule gauche \geq 30 mm/m (indexé sur la taille)

Patient ayant donné leur consentement libre et éclairé signé par écrit

Critères de non inclusion

Fibrillation auriculaire chronique dans les 6 semaines précédant la randomisation

Altération de la fonction du ventricule gauche non liée à la fonction systolique du ventricule gauche

Formes potentiellement réversibles de cardiomyopathie

Chirurgie cardiaque, intervention coronaire percutanée, cardiomyoplastie, infarctus du myocarde, angine instable ou sévère, accident vasculaire cérébral, dans les 6 semaines précédant la randomisation

Indication conventionnelle pour un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur cardiaque implantable ou un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur cardiaque implantable déjà implanté

Patients hospitalisés nécessitant une thérapie intraveineuse en continu pour insuffisance cardiaque

Espérance de vie < 1 an pour une pathologie non liée à l'insuffisance cardiaque

Valve mécanique tricuspide

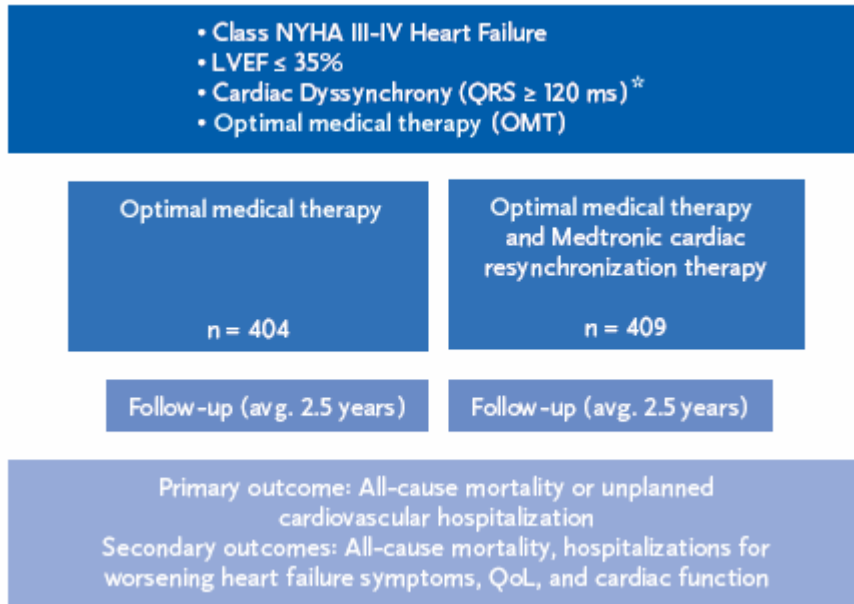
Problème anticipé d'observance

Participation à un autre essai

Age < 18 ans

Grossesse

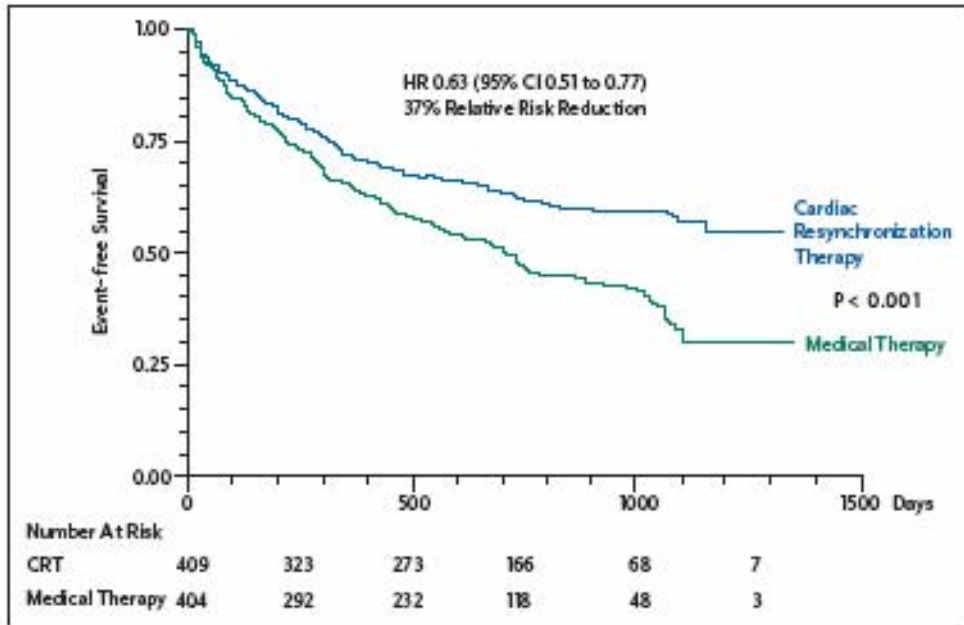
ANNEXE 3. DESIGN DE L'ETUDE CARE-HF



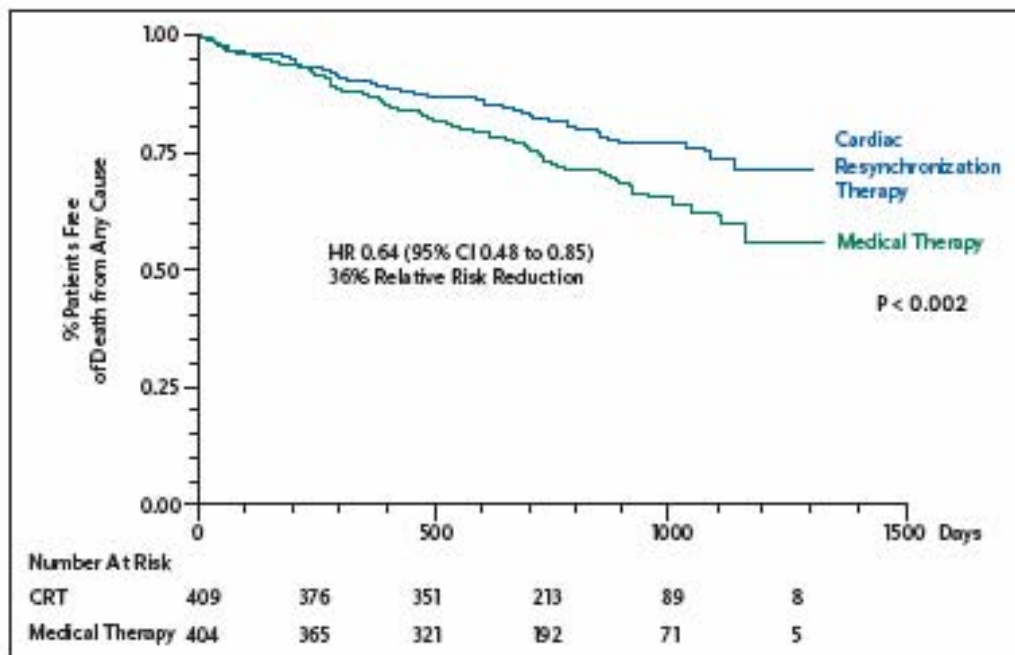
**Patients with QRS 120-149 ms were required to meet echocardiographic evidence for ventricular dyssynchrony including aortic pre-ejection delay 140ms, interventricular mechanical delay 40ms and delayed activation of posterolateral LV-wall.*

ANNEXE 4. RESULTATS DE L'ETUDE CARE-HF. CRITERES PRIMAIRE ET SECONDAIRE

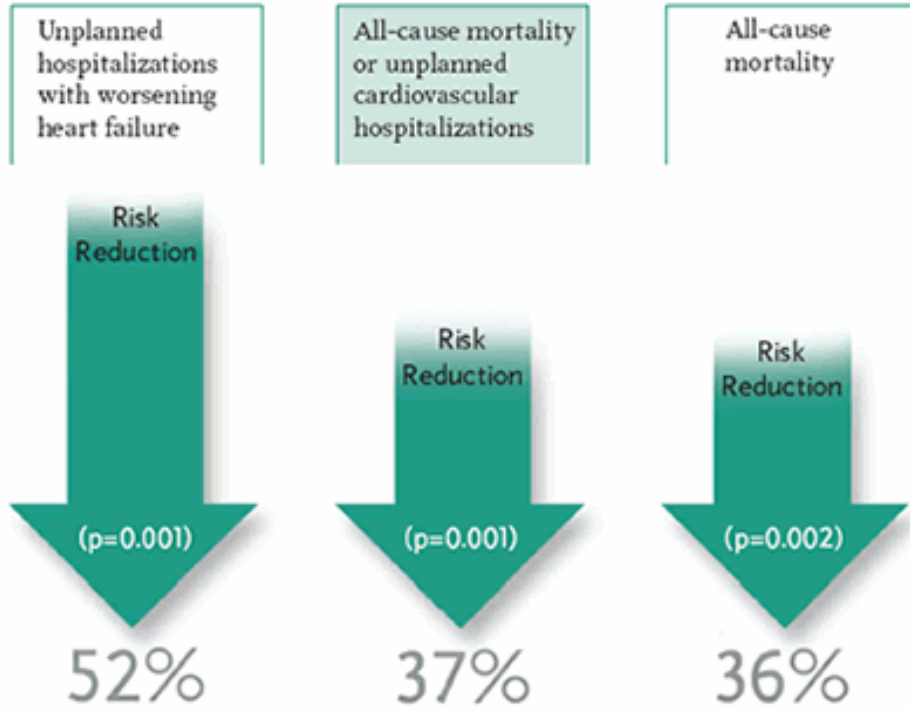
Primary endpoint: All-cause mortality or unplanned cardiovascular hospitalization



Secondary endpoint: All-cause mortality



ANNEXE 5. RESULTATS GLOBAUX DE L'ETUDE CARE-HF



ANNEXE 6. RESULTATS DE L'ETUDE CARE-HF. PHASE D'EXTENSION

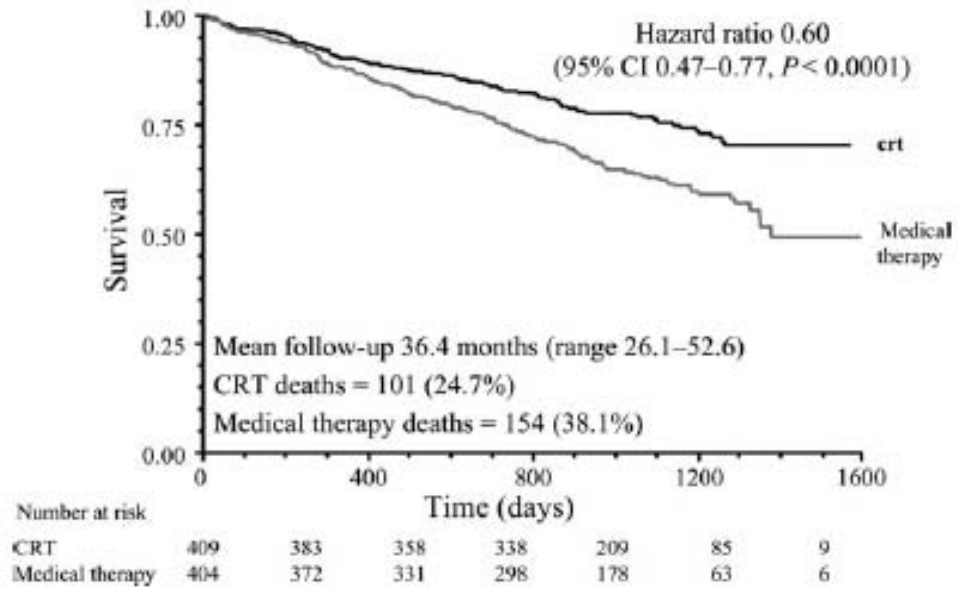


Figure 1 The Kaplan-Meier estimates of the time to all-cause mortality.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 20 Octobre 2008

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Wafae IRAQI

Sujet : BIOMARQUEURS DU REMODELAGE
CARDIAQUE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE
INSUFFISANCE CARDIAQUE MODEREE A SEVERE
DUE A UNE DYSFONCTION DU VENTRICULE GAUCHE
COMPLIQUEE PAR UN ASYNCHRONISME
CARDIAQUE: DONNEES DE L'ETUDE CARE-HF

Jury :Président : Professeur Jean-Yves JOUZEAU, Faculté de
Pharmacie, Nancy

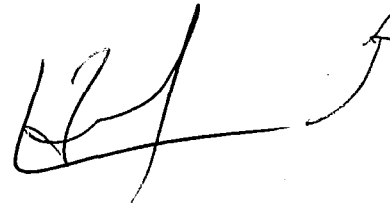
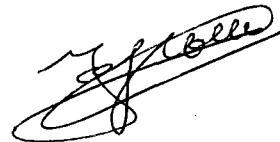
Juges :

Professeur Faiez ZANNAD, Faculté de Médecine, Nancy
Professeur Luc ROCHETTE, Faculté de Pharmacie, Dijon
Docteur André GIESENFELD, Praticien Hospitalier, Nancy
Docteur Patrick ROSSIGNOL, MCU-PH, Nancy

Vu,
Nancy, le


Le Président du Jury



Le Directeur de Thèse

J-Y JOUZEAU

Vu et approuvé,

Nancy, le 19.09.08

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy



Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 25.09.08

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,




Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3116

N° d'identification : 3116

TITRE

BIOMARQUEURS DU REMODELAGE CARDIAQUE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE MODEREE A SEVERE DUE A UNE DYSFONCTION DU VENTRICULE GAUCHE COMPLIQUEE PAR UN ASYNCHRONISME CARDIAQUE: DONNEES DE L'ETUDE CARE-HF

Thèse soutenue le 20 Octobre 2008

Par Wafae IRAQI

RESUME :

L'un des mécanismes délétères de l'insuffisance cardiaque (IC) est associé à un effet de remodelage du ventricule gauche (VG). Les biomarqueurs circulants du collagène sont des outils utiles pour évaluer le remodelage cardiaque, plus spécifiquement lié au remodelage la matrice extracellulaire (MEC). L'influence de la thérapie par resynchronisation cardiaque (TRC) sur le remodelage de la MEC n'a pas encore été étudiée.

Objectifs : notre projet consiste à évaluer les effets de TRC sur le remodelage de la MEC par la mesure de l'évolution des biomarqueurs du turnover de la MEC chez des patients ayant une IC modérée ou sévère due à une dysfonction systolique du VG compliquée par un asynchronisme cardiaque, et traités par diurétiques et traitement pharmacologique optimal. Nous avons également étudié la relation entre les concentrations initiales des biomarqueurs sériques et les caractéristiques cliniques des patients en relation avec la sévérité de la maladie ainsi qu'avec son pronostic (mortalité toute cause confondue et/ou hospitalisation suites à des causes cardiovasculaires). Nous avons enfin analysé la relation entre les concentrations initiales de ces biomarqueurs et la réponse au traitement par la TRC.

Matériel et méthodes : nous avons utilisé les données et prélèvements sériques de 260 patients de la cohorte CARE-HF. Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, conçue pour évaluer les effets à long terme de la TRC sur la morbidité et la mortalité des patients souffrant d'une IC modérée à sévère due une dysfonction systolique du VG déjà traités par diurétiques et traitement pharmacologique optimal. Cette étude a permis de démontrer les effets bénéfiques de la TRC sur la morbidité et la mortalité des patients. Nous avons dosé PIIINP, PINP et ICTP et MMP-1 sur les échantillons disponibles en début d'étude, 3 mois et 18 mois.

Résultats: Le traitement par TRC ne semble pas avoir d'influence significative sur l'évolution des biomarqueurs au cours des 18 mois de suivi. Les concentrations des biomarqueurs du collagène de la MEC sont associées à différents déterminants de la sévérité de la maladie comme la fonction rénale mais pas à la fraction d'éjection du VG ni à l'intervalle QRS. PIIINP est associé à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues pendant l'étude étendue à une phase d'observation prolongée Enfin, aucun des biomarqueurs du collagène n'apparaît comme pouvant prédire une réponse au traitement par TRC.

Conclusion : Les biomarqueurs du collagène ne subissent pas d'influence significative du fait de la TRC chez des patients IC présentant un asynchronisme. Par contre, la concentration basale de PIIINP a une valeur pronostique sur l'issue de la pathologie. Aucun des biomarqueurs du collagène étudiés ne peut être utilisé comme critère prédictif de réponse à la TRC.

MOTS CLES : asynchronisme, insuffisance cardiaque, matrice extracellulaire, biomarqueurs, collagène

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Faiez ZANNAD	CIC INSERM-CHU	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle