



HAL
open science

Analyse de la fonction ventriculaire gauche. De l'analyse de la fonction ventriculaire gauche à l'intelligence artificielle

Arnaud Hubert

► To cite this version:

Arnaud Hubert. Analyse de la fonction ventriculaire gauche. De l'analyse de la fonction ventriculaire gauche à l'intelligence artificielle. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2022. Français. NNT : 2022REN1B080 . tel-04089185

HAL Id: tel-04089185

<https://theses.hal.science/tel-04089185v1>

Submitted on 4 May 2023

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.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N°605

BIOLOGIE-SANTE

Spécialité : « *Analyse et traitement de l'information et des images médicales* »

Par Dr Arnaud HUBERT

Titre : Analyse de la fonction ventriculaire gauche

« *De l'analyse de la fonction ventriculaire gauche à l'intelligence artificielle* »

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 19 décembre 2022

Unité de Recherche : LTSI - UMR INSERM U1099

Rapporteurs avant soutenance :

Damien Garcia – DR INSERM, Creatis INSA (Villeurbanne)

Nadjib Hammoudi – PU-PH, AP-HP

Composition du Jury :

Anne Bernard PU-PH CHU Tours

Membre du Jury

Bernard Cosyns PU-PH, CHU Bruxelles

Président du Jury

Julien Magne PU-PH, CHU Limoges

Membre CSI

Elena Galli PH, CHU Rennes

Membre du Jury

Alfredo Hernandez, DR INSERM, Université Rennes 1

Membre du Jury

Virginie le Rolle, DR INSERM, Université Rennes 1

Co-Directeur de Thèse

Erwan Donal, PU-PH, CHU Rennes

Directeur de Thèse

Nadjib Hammoudi, PU-PH, AP-HP

Rapporteur avant soutenance

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier toute l'équipe de recherche qui s'est trouvée à mes côtés depuis le début de mon Master 2, pour certains plus en amont encore, ce qui inclu bien sûr toute l'équipe SEPIA du LTSI et en particulier Alfredo et Virginie, soutiens infaillibles malgré les inévitables tempêtes que nous avons dû traverser. Merci également à mes co-doctorants sans qui ce manuscrit aurait été bien terne à savoir Alban Gallard, Kimi Owashi et Marion Taconne. Enfin, du côté « médical » de l'équipe, je remercie Elena qui m'a mis le pied à l'étrier de la recherche avec toute la rigueur et l'investissement que cela implique ; et bien sûr Erwan, infatigable travailleur et moteur indéniable pour avancer dans les travaux.

Aux Pr Magne et Cosyns, d'avoir d'abord pris le temps d'être membre de mon comité de suivi et de leurs conseils distillés lors de ces échanges, c'est un honneur pour moi d'avoir deux scientifiques prestigieux tels que vous parmi mon jury.

Aux Pr Hammoudi et Bernard d'avoir accepté sans réserve d'être présents dans mon jury.

Au Dr Garcia pour avoir été rapporteur de mon manuscrit avant soutenance.

A toute l'équipe de Cardiologie du CHU que j'ai déjà eu l'occasion de remercier à plusieurs reprises au cours de mon cursus mais à qui je veux de nouveau exprimer toute ma gratitude.

A mon épouse et mes enfants, sans qui tout cela n'aurait absolument aucun sens. Je suis heureux d'être parvenu à trouver l'équilibre familial qu'ils méritent, pour m'avoir supporté toutes ces années de dur labeur pour en arriver à ce résultat.

A mes parents, qui m'ont donné leur amour, la culture du travail et de la méritocratie dont je suis un pur produit.

Table des matières

1	<i>Liste des publications de la Thèse</i>	9
2	<i>Introduction</i>	11
3	<i>Généralités</i>	15
3.1	L'insuffisance Cardiaque	15
3.1.1	L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.....	15
	L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.....	16
3.1.2	16
3.2	L'étude de la fonction ventriculaire gauche	16
3.3	Outils d'analyse de la fonction myocardique systolique en échocardiographie	17
3.3.1	La fraction d'éjection ventriculaire gauche	17
3.3.2	Le doppler tissulaire myocardique.....	18
3.3.3	Speckle tracking imaging.....	18
3.3.4	Travail myocardique.....	19
3.3.5	Intégrales de traces de strain	23
4	<i>Utilisation de l'approche black-box dans les cardiomyopathies conductives pour la prédiction de la réponse à la resynchronisation</i>	26
4.1	Méthodologie commune aux travaux	28
4.1.1	Échocardiographie.....	28
4.1.2	Paramètres issus de l'étude des integrales de strain longitudinal.....	29
4.1.3	Suivi.....	31
4.2	Analyse multiparamétrique de l'asynchronisme électromécanique par machine learning pour prédire la réponse à la resynchronisation	31
4.2.1	Population	32
4.2.2	Methode de Machine learning.....	34

4.2.2.1	Phase de sélection de caractéristiques.....	35
4.2.2.2	Estimation de l'ensemble de classification.....	36
4.2.3	Résultats.....	37
4.3	Ajout de données supplémentaires pour une nouvelle analyse multiparamétrique	38
4.3.1	Population et Méthode.....	39
4.3.2	Résultats.....	39
4.4	Travail myocardique ou intégrales de strain ?.....	41
4.4.1	Population et Méthode.....	42
4.4.2	Résultats.....	43
4.5	Etablir automatiquement le profil des répondeurs : le clustering non supervisé.....	46
4.5.1	Population et Méthode.....	47
4.5.1.1	Phase de clustering.....	49
4.5.1.2	Reduction du nombre de dimension post-clustering.....	49
4.5.1.3	L'analyse Rank test.....	50
4.5.2	Résultats.....	50
4.6	Discussion	52
4.6.1	Rôle de l'imagerie cardiaque dans la prédiction de la réponse à la CRT	52
4.6.2	Avantages des méthodes développées	53
4.6.3	Intérêts de la fusion des données multidimensionnelles.....	54
4.6.4	Limites.....	55
5	<i>Approche à base de modèles, physiopathologique, pour l'analyse du travail myocardique ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique.....</i>	59
5.1	Méthode.....	61
Données expérimentales.....	61	
5.1.1.....	61	
5.1.2	Estimation de la pression ventriculaire à partir du modèle computationnel	62
5.1.2.1	Activité électrique cardiaque.....	63
5.1.2.2	Cavités cardiaques.....	63

5.1.2.3	Circulations systémiques et pulmonaires	63
5.1.2.4	Valves cardiaques.....	63
5.1.3	Pression intraventriculaire gauche spécifique-patients	64
5.1.4	Estimation du travail myocardique	65
5.1.5	Comparaison entre les données simulées et données expérimentales	67
5.1.5.1	Comparaison des courbes de pression	67
5.1.5.2	Comparaison des indices de travail cardiaque.....	67
5.2	Résultats	67
5.2.1	Pressions ventriculaires simulées spécifique-patients.....	67
5.2.1.1	Étape 1 : estimation des pressions intraventriculaires gauches à partir des données invasives 67	
5.2.1.2	Étape 2 : Estimation des pressions intraventriculaires gauches à partir des tensions artérielles systoliques et diastoliques.....	68
	Comparaison des indices de travail cardiaque	69
5.2.2	69
5.3	Discussion	70
5.4	Conclusion	73
6	<i>Approche intermédiaire, pour une analyse semi-automatique de la fonction diastolique ventriculaire gauche.....</i>	75
6.1	Introduction.....	75
6.2	Méthode.....	76
6.2.1	Population	76
6.2.2	Échocardiographie.....	77
6.2.3	Estimation des volumes	77
6.2.4	Boucles strain-volume	78
6.2.5	Analyse statistique.....	78
6.3	Résultats	79

6.4	Discussion	81
6.4.1	Estimation du volume ventriculaire gauche	81
6.4.2	Développement des boucles Strain-volume	82
6.4.3	Évolution de l'aire strain-volume au cours du cycle cardiaque	83
6.4.4	Implications cliniques.....	84
7	<i>Conclusion générale et perspectives</i>	85
8	<i>Bibliographie</i>	89
9	<i>Annexes</i>	103
9.1	Articles de la section 3.2.	103
9.2	Article de la section 3.3.....	105
9.3	Article de la section 3.4.....	115
9.4	Article de la section 3.5.....	123
9.5	Article de la section 4.....	134
9.6	Article de la section 5.....	152

1 Liste des publications de la Thèse

Voici la liste des travaux auxquels j'ai participé pendant ma thèse et qui ont abouti à une publication :

- **Hubert A**, Le Rolle V, Galli E, Bidaud A, Hernandez A, Donal E. New expectations for diastolic function assessment in transthoracic echocardiography based on a semi-automated computing of strain-volume loops. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Dec 1;21(12):1366-1371. doi: 10.1093/ehjci/jeaa123. PMID: 33245757.
- Donal E, Taconne M, **Hubert A**, Le Rolle V. The future of the diastolic function assessment will take advantage of the past and of the automatization. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan 25;jeab014. doi: 10.1093/ehjci/jeab014. Epub ahead of print. PMID: 33495779.
- Donal E, **Hubert A**, Le Rolle V, Leclercq C, Martins R, Mabo P, Galli E, Hernandez A. New Multiparametric Analysis of Cardiac Dyssynchrony: Machine Learning and Prediction of Response to CRT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep;12(9):1887-1888. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.009. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31005538.
- **Hubert A**, Gallard A, Rolle VL, Smiseth OA, Leclercq C, Voigt JU, Galli E, Galand V, Hernandez A, Donal E. Left ventricular strain for predicting the response to cardiac resynchronization therapy: two methods for one question. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan 31;jeaa422. doi: 10.1093/ehjci/jeaa422. Epub ahead of print. PMID: 33517397.
- Gallard A, **Hubert A**, Smiseth O, Voigt JU, Le Rolle V, Leclercq C, Bidaud A, Galli E, Donal E, Hernandez AI. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using a multi-feature learning method. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov 23. doi: 10.1007/s10554-020-02083-1. Epub ahead of print. PMID: 33226549.

- Gallard A, Bidaut A, **Hubert A**, Sade E, Marechaux S, Sitges M, Separovic-Hanzevacki J, Le Rolle V, Galli E, Hernandez A, Donal E. Characterization of Responder Profiles for Cardiac Resynchronization Therapy through Unsupervised Clustering of Clinical and Strain Data. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021 Jan 29:S0894-7317(21)00066-3. doi: 10.1016/j.echo.2021.01.019. Epub ahead of print. PMID: 33524492.

- Owashi KP, **Hubert A**, Galli E, Donal E, Hernández AI, Le Rolle V. Model-based estimation of left ventricular pressure and myocardial work in aortic stenosis. *PLoS One.* 2020 Mar 3;15(3):e0229609. doi: 10.1371/journal.pone.0229609. PMID: 32126071

- Taconne M, Le Rolle V, Panis V, **Hubert A**, Auffret V, Galli E, et al. How myocardial work could be relevant in patients with an aortic valve stenosis? *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2022;jeac046. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac046>.

2 Introduction

L'insuffisance cardiaque est un syndrome dont le diagnostic est initialement clinique, caractérisé par une congestion hydrique. Elle est soit liée à une insuffisance ventriculaire droite (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire) soit liée à une insuffisance ventriculaire gauche (œdème pulmonaire, hypotension artérielle systémique), soit le plus souvent liée à une affection des deux cavités ventriculaires.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie extrêmement fréquente et dont l'incidence est en croissante augmentation dans le monde, y compris dans les pays occidentaux. Sa prévalence est estimée entre 1 et 2% de la population générale. Cette pathologie touche plus de 26 millions de patients à travers le monde et est responsable de plus d'1 millions d'hospitalisations annuelles en Amérique du Nord et en Europe [1]. Le coût qui en résulte pour la société est majeur, estimé à 2% des dépenses de santé globales. Malgré les nombreux progrès thérapeutiques, tant pharmacologiques que technologiques, son pronostic demeure péjoratif avec un taux d'évènement majeur à 6 mois (mortalité et hospitalisation pour insuffisance cardiaque), qui avoisine en France les 50% après une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë [2].

L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche (VG) reste actuellement un enjeu majeur en cardiologie. En effet, une multitude de traitements repose sur cette évaluation, ne serait-ce que pour distinguer une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée de celle à fraction d'éjection altérée, dont les traitements n'ont presque rien en commun[3]. Une très grande variété de méthodes est décrite pour analyser la fonction ventriculaire gauche mais la plus communément utilisée est l'échocardiographie, et plus particulière la fraction d'éjection. La Méthode de référence actuelle est celle du Simpson Biplan[4] (méthode détaillée dans le chapitre Généralités) mais qui souffre de plusieurs limites : manque de reproductibilité intra et

inter-observateur[5], susceptibilité de la mesure à la post charge[6], au remodelage ventriculaire[7]... Beaucoup d'espoirs ont été placés dans une méthode plus fine d'analyse, qui a pour avantage d'être semi-automatisable, l'analyse du strain. Malgré une quantité importante d'informations disponibles avec des courbes de déformations pour chaque segment du ventricule gauche, seul le strain global longitudinal a été très majoritairement analysé. De nombreuses études sur le sujet ont été publiées avec malheureusement peu d'apparition dans les recommandations internationales[3,8] et donc un impact clinique quotidien finalement modeste. Beaucoup plus récemment vient se surajouter une analyse encore plus précise, celle du travail myocardique[9]. Ainsi, le clinicien à aujourd'hui à sa disposition une très grande quantité d'informations dont il ne tire actuellement que quelques données (si nous prenons pour exemple la fonction systolique : la FEVG, le strain global longitudinal et plus récemment le travail myocardique global) ce qui explique probablement en partie l'échec de ces nouvelles techniques échocardiographiques à s'implanter dans nos pratiques quotidiennes. C'est notamment par les échecs retentissants d'études majeures sur le problème épineux de la réponse à la resynchronisation cardiaque (*Cardiac Resynchronization Therapy CRT*) analysant l'utilisation des paramètres d'asynchronisme électromécanique notamment dans le strain pour prédire la réponse des patients[10]. Les travaux de notre équipe sur le sujet [11–13] ont montré la nécessité d'optimiser l'analyse de tous ces signaux en sortant d'observation monoparamétrique ou multiparamétrique limitée (3-4 paramètres simultanés) pour passer à une analyse beaucoup plus globale du signal mais nécessitant l'aide d'algorithmes mathématiques que l'on nomme de façon très générique « intelligence artificielle ».

Dans ce cadre, les outils d'intelligence artificielle (IA) en imagerie cardiologique sont particulièrement prometteurs. Les espoirs sont immenses : permettre d'améliorer l'efficacité des échocardiographes à la fois en vitesse d'exécution, reproductibilité (diagnostics automatiques) mais aussi parvenir à faire des diagnostics jusqu'alors difficiles ou encore prédire

des réponses à des traitements pour proposer des thérapeutiques personnalisées au patient. Des résultats préliminaires pour des pathologies comme la dysfonction diastolique [14], la cardiomyopathie hypertrophique[15], les constrictions et restrictions myocardiques [16] étaient très encourageants.

Il y a des nombreuses techniques « d'intelligence artificielle » (IA), terme qui est un abus de langage, il s'agit plutôt d'algorithmes mathématiques complexes passant par de larges volumes de calculs pour arriver à une conclusion. Ces algorithmes peuvent être plus ou moins contraints par des données d'entrée, des données de sorties, des données contextuelles. Par ailleurs, les algorithmes peuvent être élaborés selon plusieurs « philosophies ». En effet, on peut décider de maîtriser de bout en bout (déterminer à l'avance) la chaîne de calcul qui va être effectuée pour répondre à la question posée mais il est aussi possible à l'extrême inverse de laisser l'algorithme élaborer seul une chaîne de calcul, qu'il ne sera pas possible de retracer à posteriori, pour répondre à la question posée (modèle dit « black box »). Entre ces deux extrêmes, une multitude d'alternatives intermédiaires sont possibles.

L'objectif général est de développer de nouveaux outils semi-automatisés ou automatisés via le recours à des algorithmes d'IA pour améliorer la performance des échocardiographies réalisées, en optimisant l'utilisation de grandes quantités d'informations disponibles, dans le de domaine de l'insuffisance cardiaque pour *in fine*, tendre vers la thérapie individualisée proposée au patient. Cet objectif général va se décliner dans plusieurs phénotypes d'insuffisance cardiaque dans lesquels seront utilisés plusieurs méthodes d'intelligence artificielle, adaptées au problème posé.

Le premier phénotype va être l'insuffisance cardiaque systolique par asynchronisme électromécanique (cardiomyopathie conductive). L'objectif sera d'améliorer la prédiction de la réponse à la resynchronisation en utilisant des algorithmes de type black box, afin

d'individualiser au maximum les décisions d'implantations d'une thérapie par resynchronisation cardiaque.

Le second phénotype sera celui des insuffisances cardiaques valvulaires dans lequel on développera de nouveaux outils pour analyser plus finement la fonction ventriculaire gauche.

Le troisième et dernier phénotype sera l'insuffisance cardiaque diastolique. On explorera de nouveaux outils automatisés, qui n'existent pas actuellement en pratique courante, pour augmenter la performance de l'échocardiographie dans le diagnostic de la dysfonction diastolique, que l'on sait actuellement nettement insuffisant. Le but à terme est d'optimiser au mieux les traitements médicamenteux ou thérapie invasive pour améliorer la dyspnée de ces patients. Les algorithmes utilisés dans ce domaine auront une approche intermédiaire en termes de maîtrise de la chaîne de calcul.

A terme, l'objectif est d'affiner le pronostic préopératoire de ces patients pour déterminer le moment optimal pour procéder à l'intervention chirurgicale sur la valvulopathie. Les algorithmes que nous utiliserons ici seront basés sur des modèles physiopathologiques avec donc une maîtrise de l'intégralité de la chaîne de calcul qui permet de parvenir au résultat.

3 Généralités

3.1 L'insuffisance Cardiaque

Deux entités principales sont à distinguer dans ce grand ensemble : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et celle à fraction d'éjection préservée.

3.1.1 L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée

La fraction d'éjection est une mesure de la fraction de sang que le ventricule gauche éjecte en moyenne à chaque battement, par rapport à la quantité de sang dont il a été rempli au total. Si cette FEVG est inférieure à 40%, on considère alors, chez un patient symptomatique, qu'il présente une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée [17]. Cette entité, connue depuis de très nombreuses années, a bénéficié de nombreuses « révolutions thérapeutiques » successives qui ont permis d'améliorer nettement la mortalité qui en découle. Les premières améliorations ont été pharmacologiques avec l'apparition successivement des β -bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des anti-aldostérones, de l'ivabradine et enfin plus récemment du LCZ696. Environ 20% des patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée ont une désynchronisation de la contraction myocardique [18]. Physiologiquement, tous les segments du ventricule gauche doivent se contracter simultanément pour que l'éjection sanguine soit la plus efficace possible, à moindre coût énergétique. Certaines pathologies du myocarde entraînent une désynchronisation de cette contraction, entraînant à terme une altération de la FEVG. Cette dernière entité fera l'objet d'une attention particulière pendant cette thèse

3.1.2 L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Elle se caractérise par des patients présentant un syndrome d'insuffisance cardiaque mais sans que l'on ne mette en évidence d'altération significative de sa fonction systolique, basée sur la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui doit être supérieure ou égale à 50% [3]. Ces patients, qui présentent une dysfonction ventriculaire mais sans altération de la systole, présentent ce que l'on appelle une dysfonction diastolique.

Ce diagnostic peut être difficile à porter, lorsque le syndrome clinique n'est pas caricatural. En effet, chaque symptôme clinique pris isolément peut être largement pris à défaut[19] même si des scores cliniques peuvent partiellement améliorer leur efficacité. Pour encore augmenter la puissance diagnostique, on peut y ajouter la mesure du NT-ProBNP.

Il est, dans le cadre du diagnostic, de toute façon nécessaire de recourir à l'échocardiographie trans-thoracique. Alors que la détermination de la FEVG est assez codifiée[4], la détermination d'une dysfonction diastolique et de son corolaire, l'élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches (i.e. pressions atriales gauches), est beaucoup plus subtile et bien souvent difficile. Des recommandations internationales ont été proposées en 2009 [20], actualisées régulièrement jusqu'en 2016 [21] qui en sont la dernière version.

Afin de mieux dépister, diagnostiquer, traiter l'insuffisance cardiaque, le cardiologue clinicien doit pouvoir appréhender le plus finement possible et au quotidien la fonction ventriculaire.

3.2 L'étude de la fonction ventriculaire gauche

De tout temps, les cardiologues, pour orienter au mieux leur décision, ont cherché à connaître précisément la fonction myocardique et notamment la fonction ventriculaire gauche. La compréhension de cet organe éminemment complexe, fascinant depuis toujours par sa fonction évidemment vitale, est d'abord passée par l'analyse de son anatomie puis de la compréhension de la relation physiologique entre les différentes fibres musculaires qui la

composent. L'analyse de sa fonction, en particulier contractile (l'analyse électrique via l'électrocardiogramme étant apparue très tôt) a tout d'abord été invasive, via l'hémodynamique intracardiaque, avec toutes ses limites. L'apparition de l'échocardiographie a été un véritable tournant avec la possibilité pour les cliniciens, de façon non invasive, d'appréhender au quotidien les caractéristiques systoliques et diastoliques ventriculaires.

3.3 Outils d'analyse de la fonction myocardique systolique en échocardiographie

L'échocardiographie trans-thoracique est fortement recommandée pour évaluer la structure et la fonction myocardique dans le cadre du diagnostic d'insuffisance cardiaque. (ESC, Classe IC) [3]. Nous n'aborderons ici que les mesures bidimensionnelles (en sachant que tout ce qui est évoqué dans ce chapitre existe en analyse tridimensionnelle, qui n'a pas été explorée au cours des travaux de cette thèse).

3.3.1 La fraction d'éjection ventriculaire gauche

La méthode dite de « Simpson Biplan » est la plus utilisée. Il s'agit depuis plusieurs dizaines d'années, et cela est toujours le cas actuellement, de la méthode de référence pour l'analyse de la fonction systolique du ventricule gauche [4]. Selon la règle de Simpson, tout volume peut être découpé en disque d'épaisseur égale et calculé comme la somme des volumes de ces disques. Une modification de cette règle permet de l'appliquer plus simplement (méthode biplan) : au lieu de mesurer la surface des disques (ce qui nécessiterait plusieurs coupes parasternales petit axe étagées), on effectue le calcul à l'aide de deux diamètres, en assimilant chaque disque à une ellipse. Ces deux diamètres sont obtenus facilement en apicale 4 cavités et 2 cavités, constituant ainsi les deux plans orthogonaux souhaités.

Une fois les volumes estimés, la FEVG est calculée comme suit :

$$FEVG = 100 \frac{VTDVG - VTSVG}{VTDVG}$$

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; VTDVG : volume télé-diastolique du ventricule gauche et VTSVG : volume télé-systolique du ventricule gauche.

Les échographes de dernière génération permettent une mesure semi-automatique par la méthode du tracking, technologie utilisée dans le strain.

3.3.2 Le doppler tissulaire myocardique

Apparu dans les années 90, le Doppler tissulaire (DTI) permet de mesurer les vitesses des parois myocardiques[22]. Le principe est le même que pour un doppler avec la nécessité d'un alignement avec la direction du déplacement de la paroi à analyser. Son utilisation la plus fréquente est en doppler pulsé en apical 4 cavités, avec mesure de la vitesse de déplacement de la paroi latérale au niveau de l'anneau mitral, notamment le pic de vitesse de l'onde systolique S'. Cependant, cette analyse comporte certaines contraintes comme la nécessité d'avoir un bon alignement avec le sens de déformation de la paroi, l'angle lié à l'imprécision rendant la mesure moins fiable [23].

3.3.3 Speckle tracking imaging

L'analyse de la déformation myocardique permet d'appréhender les trois principales composantes de la fonction systolique ventriculaire gauche : longitudinale, circonférentielle et radiale. C'est seulement la première, facile à mesurer et reproductible, qui est couramment utilisée et qui est entrée dans la pratique clinique. Cette analyse de déformation peut être effectuée en doppler tissulaire, mais la technique actuellement uniformément utilisée est l'analyse bidimensionnelle des déformations. La déformation, ou strain (ϵ) d'un objet est défini par la variation de longueur de cet objet. Un allongement de l'objet est représenté par une valeur

positive de déformation (valeur exprimée en pourcentage) tandis qu'un raccourcissement a une valeur négative. Cette technique d'analyse en mode bidimensionnel est appelée 2D strain et a pour net avantage de s'affranchir des contraintes liées à l'angle d'analyse décrites dans le doppler tissulaire. La technologie utilisée pour le 2D strain s'appuie sur le suivi des marqueurs acoustiques (speckle tracking) présents naturellement dans l'image ultrasonore. Elle a été largement validée, expérimentalement et cliniquement, notamment dans l'analyse du pic de déformation de la composante longitudinal du VG appelé Strain global longitudinal. Cependant, les valeurs de strain ont été démontrées comme sensibles aux conditions de charge du ventricule gauche [24], ce qui a fait émergé la nécessité de nouveaux outils.

3.3.4 Travail myocardique

Le travail myocardique représente l'énergie qui dépense le myocarde pour se déformer. L'équipe du Pr Smiseth à Oslo a pu démontrer qu'il était possible d'estimer ce travail simplement en échocardiographie, via l'analyse des courbes pression-strain.

Ces courbes, en général propres à chaque segment myocardique, représentent l'évolution de la relation entre le *strain* segmentaire et la variation de pression intra ventriculaire gauche au cours d'un cycle cardiaque. Le gold standard pour l'évaluation de travail cardiaque est le calcul de l'aire de la boucle force – dimension segmentaire myocardique [25]. Cependant, du fait de la complexité de la mesure de la force, qui se fait exclusivement de façon invasive, la pression intracardiaque peut être utilisée comme une approximation de la force myocardique. Cette approximation peut être considérée comme une limite mais une étude a montré que les courbes pression-dimension segmentaire et les courbes force-dimension segmentaire reflétaient de façon équivalente les modifications du travail cardiaque [26]. De plus, Russell et al. avait démontré l'équivalence des courbes pression – dimension segmentaire et pression – *strain* segmentaire [27]. Ainsi, ces courbes pression-*strain* permettent une

estimation des variations de travail cardiaque au cours du cycle cardiaque, via l'analyse de leur aire. Cependant, l'aire de cette courbe n'est qu'une représentation globale du travail cardiaque, effectué sur tout un cycle.

Russel et al.[28] ont donc proposé une autre approche, plus fonctionnelle, où le travail est une fonction du temps et peut donc être calculé à chaque instant, ce qui permet d'observer son évolution au cours d'un cycle cardiaque. Ainsi ils ont pu définir deux types de travail survenant au cours d'une systole (i.e. la phase d'éjection systémique du sang) : le travail positif, reflétant un raccourcissement des fibres myocardiques et donc une évolution adaptée et efficace pour l'éjection du sang ; et le travail négatif, reflétant une élongation des fibres pendant la systole constituant une évolution délétère à l'efficacité de la contraction myocardique (Figure 1).

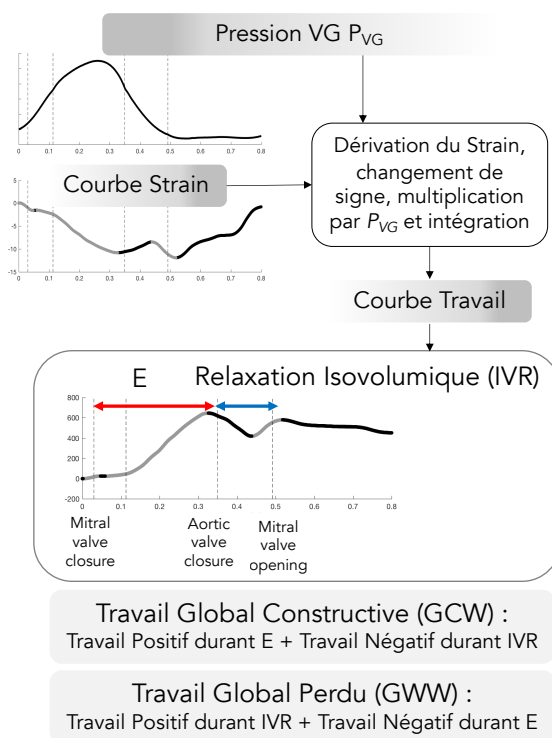


Figure 1 : Workflow permettant le calcul du travail myocardique. E (flèche rouge) : Systole ; IVR (flèche bleue) : Relaxation isovolumique

Cependant, cette courbe pression-strain nécessite par définition d'avoir une courbe de pression intra-ventriculaire gauche qui ne se mesure de façon fiable que de façon invasive. Il était donc nécessaire, pour pouvoir utiliser tous ces indices en pratique quotidienne, de

développer un outil permettant de prédire la pression intraventriculaire gauche de façon non-invasive et de combiner ces données avec des images échocardiographiques, afin de pouvoir calculer le travail cardiaque avec un seul examen non invasif. Russell et al. ont développé un outil permettant d'estimer la courbe de pression intraventriculaire gauche au cours d'un cycle cardiaque, à partir d'une boucle d'échocardiographie [27]. Pour élaborer leur outil, ils sont partis d'une idée relativement simple : moyenner les courbes de pressions invasives et les ré-échantillonner pour faire en sorte que tous les temps valvulaires d'un cycle cardiaque (i.e. ouvertures et fermetures des valves aortiques et mitrales) coïncident pour tous les enregistrements. Cette courbe « moyennée » est ensuite modifiée individuellement, pour chaque patient, au gré des temps valvulaires qui sont indiqués par l'opérateur. La modification des temps valvulaires par rapport à la courbe de référence va déformer celle-ci. L'échelle de la courbe en ordonnée ne dépend que du pic de pression systolique, puisque la pression minimale est toujours égale ou très proche de 0mmHg. Or la pression systolique intraventriculaire gauche est égale à la pression artérielle systolique, mesurable par un simple tensiomètre automatique, positionné au bras gauche. Ainsi, les auteurs proposent un modèle déformable de courbe de pression, ne dépendant que de la pression artérielle systolique brachiale et des temps valvulaires relevés manuellement à l'aide d'une boucle d'échocardiographie (Figure 2).

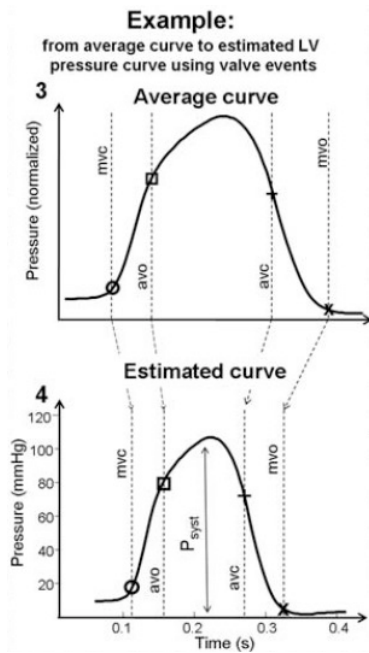


Figure 2: En haut, la courbe moyennée avec des temps valvulaires arbitraires. En bas, la courbe déformée par la modification des temps valvulaires pour le patient donné. Exemple tiré de Russel et al.

On voit donc ici que « le cœur du réacteur » de la méthode proposée est cette estimation non invasive de la pression intraVG, puisque l'autre indicateur nécessaire au calcul du travail est le strain VG, déjà développé depuis plusieurs années. C'est pourquoi notre équipe avait proposé une validation invasive indépendante de cette courbe de pression et des indices de travail cardiaque qui en découlent. Les résultats confirmaient la validité de la méthode, malgré ses imperfections[13]. La figure 3, tirée de ce travail, résume la méthodologie globale d'estimation non invasive du travail cardiaque

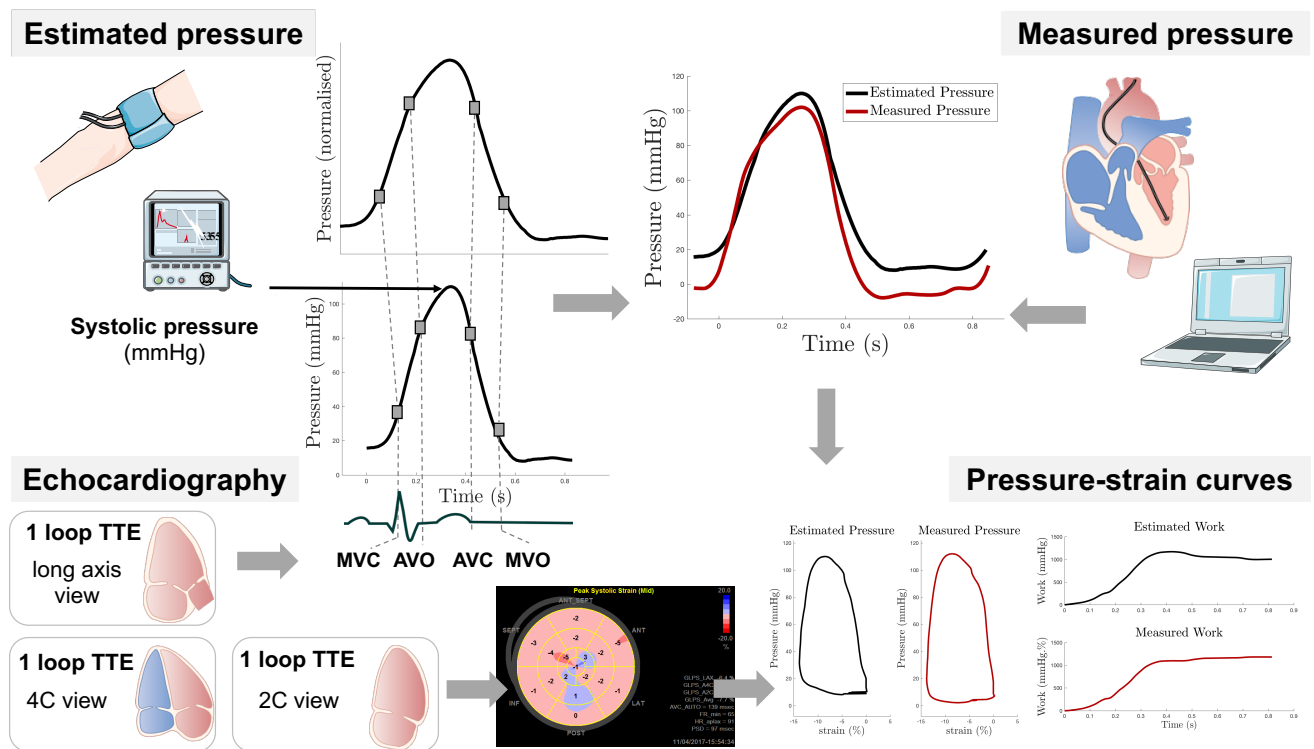


Figure 3 : Représentation schématique du procédé global de calcul du travail cardiaque avec in fine la combinaison du strain et de la courbe de pression au cours de temps dont la résultante sont les courbes de pression-strain à partir desquelles sont calculés les indices de travail cardiaque.

3.3.5 Intégrales de traces de strain

Cet indice, issu là aussi des traces de strain, donne une représentation de l'énergie myocardique dépensée au cours du cycle cardiaque. Les intégrales de strain ont été développées par notre équipe de recherche, notamment lors de la thèse d'Université du Pr Anne BERNARD, pour l'étude des cardiomyopathies conductives par asynchronisme électromécanique. Ce sont donc essentiellement la phase systolique et le début la phase diastolique qui nous intéressent en distinguant plusieurs périodes d'intérêt. La première période est celle du raccourcissement des fibres myocardiques, représentée par une négativation de la trace de strain (valeur de base à 0), jusqu'à la fermeture de la valve aortique qui représente physiologiquement la fin de l'éjection

ventriculaire gauche. Pendant toute cette première période, le raccourcissement des fibres est utile à l'éjection et l'intégrale de la trace de strain sur cette période représente donc un équivalent de travail constructif. La période suivante est celle entre la fermeture de la valve aortique et le pic négatif de la trace de strain. Les fibres continuent de se raccourcir alors que l'éjection est terminée, l'intégrale de la trace de strain sur cette période est donc un équivalent de travail myocardique perdu. Le travail myocardique total est l'addition des deux. (Figure 4)

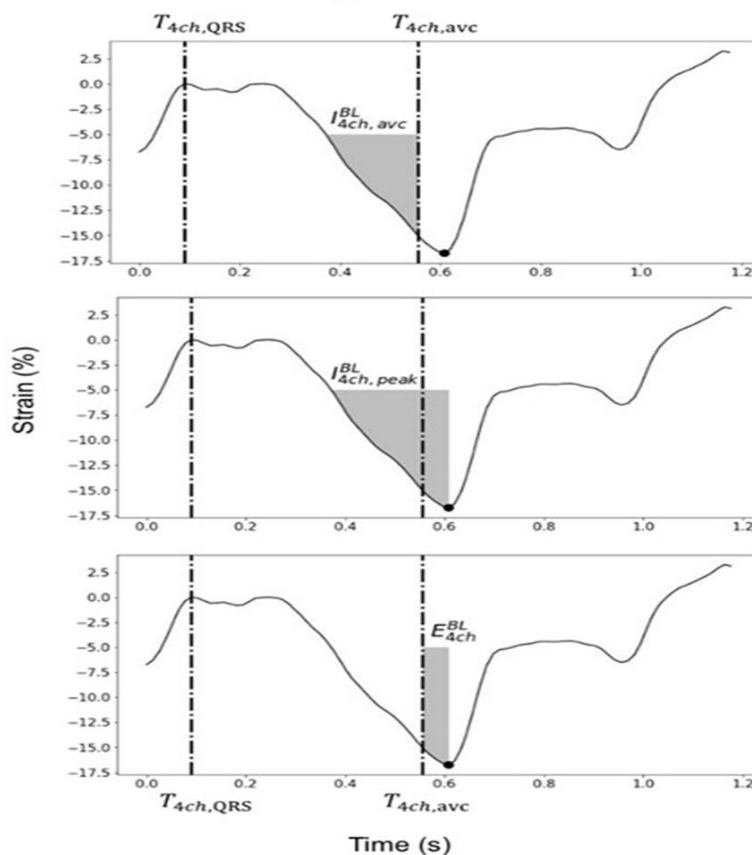


Figure 4 : Représentation graphique de l'intégrale de strain aux différents temps de la systole (zones grisées). En haut, le travail constructif avec le raccourcissement des fibres jusqu'à la fermeture de la valve aortique, au milieu le travail global jusqu'au raccourcissement maximal des fibres myocardiques et en bas, la partie de travail perdu correspondant au raccourcissement myocardique survenant après fermeture de la valve aortique.

Ces indices ont été démontrés par le Pr BERNARD comme significativement discriminants pour distinguer les répondeurs et non répondeurs[11]. Combinés à des indices

multiparamétriques, il permettraient de prédire avec une sensibilité intéressante la réponse à la resynchronisation [12].

L'ensemble des indices sus décrits restent imparfaits et donnent parfois, notamment dans le cadre du strain et de ses indices dérivés une multitude d'informations instantanées qu'un humain ne peut traiter, de par leur complexité, sur chaque examen réalisé dans le cadre d'une pratique clinique du quotidien. Dès lors, il semble nécessaire de déléguer les calculs mathématiques nombreux à réaliser pour le traitement de ces données afin de guider les cliniciens lors de leurs examens.

4 Utilisation de l'approche black-box dans les cardiomyopathies conductives pour la prédiction de la réponse à la resynchronisation

Au cours de l'insuffisance cardiaque (ou originellement liée à une pathologie propre), de la fibrose se développe aux dépens du tissu de conduction électrique myocardique, altérant la fonction princeps de celui-ci. Ainsi, le temps de transit du signal électrique va être majoré et ce de façon inhomogène au sein du tissu conducteur. Cette fibrose touche principalement les branches de tissus conductifs à destination du ventricule gauche, générant ainsi macroscopiquement un élargissement du QRS appelé bloc de branche gauche (BBG). Ce BBG est dit « complet » lorsque le QRS excède 120ms. Celui-ci, lorsque la FEVG est inférieure à 35%, est associé à un pronostic plus défavorable des patients [18].

Sur le plan mécanique, ce BBG entraîne une contraction précoce du ventricule droit et du septum interventriculaire au niveau basal, tandis que la paroi latérale du ventricule gauche se contracte très tardivement.

Sur le plan énergétique, la contraction du septum basal très précoce (appelée *septum flash*) se fait pendant la phase de contraction isovolumique du VG, durant laquelle la pression intraventriculaire gauche est faible, rendant cette contraction énergique. Cette contraction entraîne par ailleurs un étirement de la pointe et de la paroi latérale du VG, encore au repos, qui se contractent avec retard parfois même après que la valve aortique se soit fermée, rendant la contraction hémodynamiquement inutile voire délétère. Cet ensemble entraîne une perte de la fonction systolique globale, qui s'aggrave avec le temps [29]. Il est important de faire le diagnostic de cet asynchronisme car il peut être pris en charge par une thérapie qui lui est spécifique, faisant intervenir des stimulateurs cardiaques particuliers dits « multi-sites ».

La resynchronisation cardiaque est un concept ancien, mais sa validation clinique ne date que des années 1990, sous l'impulsion de travaux de groupes français, notamment du CHU de Rennes, centre reconnu internationalement pour son expertise dans le domaine. Plusieurs études multicentriques randomisées ont été menées, démontrant l'effet positif de cette thérapie sur l'asynchronisme en améliorant le statut fonctionnel des patients avec un remodelage inverse du ventricule gauche, qui a tendance à retrouver sa morphologie normale. De façon plus intéressante, cette thérapie diminue les hospitalisations et la mortalité toute cause [30,31].

La base de la thérapie de resynchronisation repose sur la stimulation électrique du myocarde sur des sites multiples, via des électrodes, afin de pouvoir « contrôler » finement l'activation électrique et donc la contraction du myocarde. Ainsi, classiquement, trois sites d'implantation d'électrodes sont privilégiés : l'atrium droit, le ventricule droit et la paroi latérale du ventricule gauche. Les réglages du stimulateur sur lequel sont branchées les électrodes permettent de déterminer les délais d'activation des différentes régions myocardiques. On peut ainsi restaurer artificiellement une contraction synchrone du myocarde, la plus physiologique possible.

Malgré le net bénéfice prouvé chez les patients insuffisants cardiaques ayant une FEVG $\leq 35\%$ avec des critères d'asynchronisme basé sur l'analyse ECG (Bloc de branche gauche complet avec une largeur des QRS $> 130\text{ms}$)[30,31], environ 30% des patients restent non-répondeurs à la thérapie, c'est-à-dire qu'ils ne tirent aucun bénéfice en terme de fonction myocardique ni en terme clinique. Ce chiffre reste stable depuis plusieurs années, malgré le développement de nouvelles sondes ventriculaires gauches multipolaires permettant une stimulation plus fine de la paroi myocardique [32], et la recherche de nombreux indices paracliniques de prédiction de la réponse à la thérapie par resynchronisation afin de mieux sélectionner les patients qui bénéficieront le plus de ce traitement [10]. L'enjeu est de taille, car outre l'aspect financier (un stimulateur multi-site avec fonction défibrillateur coûte environ

15000 euros) une vaste étude européenne récente a démontré une surmortalité chez les patients non-répondeurs, liée de façon indépendante à l'implantation d'un stimulateur multi-site [33]. Il est donc nécessaire de poursuivre la recherche afin de trouver un ou des indicateurs combinés, cliniques et/ou paracliniques, permettant de prédire de façon sensible et spécifique quels patients seront répondeurs ou non à ces stimulateurs cardiaques.

Nous avons donc tenté, dans les articles suivants, de mieux identifier les patients qui seront potentiellement répondeurs ou non à la thérapie afin de tendre vers une prise en charge individualisée.

L'ensemble des travaux de ce chapitre ont été en partie financièrement supportés par l'Agence Nationale de la Recherche dans le cadre du projet MAESTRO (ANR-16-CE19-0008-01). Ces travaux ont été pour ma part réalisés en étroite collaboration avec un co-doctorant dans le même laboratoire, Alban GALLARD.

4.1 Méthodologie commune aux travaux

4.1.1 Échocardiographie

Tous les patients avaient une échocardiographie complète avant implantation (GE, Vingmed System 7, Ve9, Ve95, Horten, Norway) incluant les niveaux de gris standard (fréquence ≥ 60 Hz) et TDI couleur (fréquence > 100 Hz). Tous les paramètres échocardiographiques bidimensionnels, Doppler et TDI ont été mesurés selon les recommandations de la société américaine d'échocardiographie [34] par un unique senior échocardiographe. Toutes les mesures étaient moyennées sur 3 cycles cardiaques. Les volumes ventriculaires et fraction d'éjection étaient calculés par la méthode de Simpson Biplan modifiée. Le temps d'éjection systolique était mesuré sur le doppler pulsé du flux sous aortique. Il était défini par le temps entre le début du QRS et la fermeture de la valve aortique.

4.1.2 Paramètres issus de l'étude des intégrales de strain longitudinal

Pour obtenir les traces de strain, une attention très particulière a été donnée pour bien placer les marqueurs temporels (pied du QRS, fermeture de valve aortique), constituant un point déterminant pour la suite. Une méthode de traitement spécifique développée à partir de Matlab (mathWorks Inc, USA) a permis d'extraire les données texte (.txt) du strain longitudinal en coupe apical 4 cavités, en distinguant 6 segments myocardiques (*BS*: Basal Septal, *MS*: Mid Septal, *AS*: Apical Septal, *BL*: Basal Lateral, *ML*: Mid Lateral, *AL*: Apical Lateral). De nombreux paramètres ont ainsi été extraits à partir des intégrales de ces signaux de strain, pour chaque segment ($seg \in \{BS, MS, AS, BL, ML, AL\}$) : du pied du QRS au pic de strain ($I_{l,peak}^{seg}$) et à la fermeture de la valve aortique ($I_{l,avc}^{seg}$) (Figure 5)

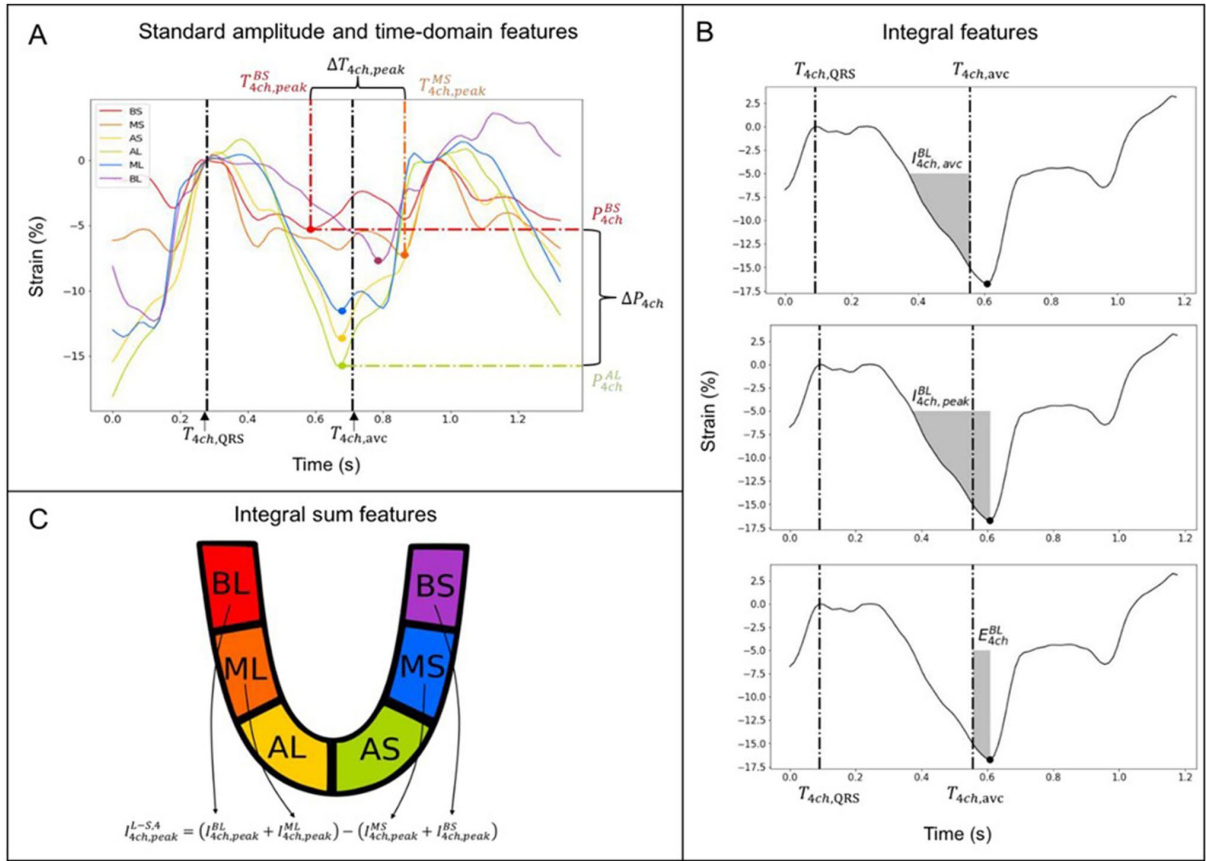


Figure 5 : Représentation graphique de toutes les caractéristiques (features) pouvant être extraites des courbes de strain. En A, les données temporelles et d'amplitude du signal. En B, les intégrales de strain. En C, les données peuvent être analysées par segments, par parois et par différences entre parois, issues de la coupes apicale 4 cavités

Toutes les valeurs plus élevées que -5% ont été exclues du calcul des intégrales pour diminuer le bruit (nous avons considéré que cette partie du signal portait peu d'informations d'intérêt au regard du bruit engendré).

Plusieurs autres paramètres peuvent être obtenus par combinaison de ces premiers : la disparité régionale du strain longitudinal cumulé (i.e. la réserve contractile) peut être calculé par la différence des intégrales des segments concernés. Ainsi, la différence entre la paroi septale et latérale peut être exprimée ainsi : $D_{l,avc}^{S,L} = (I_{l,avc}^{BS} + I_{l,avc}^{MS}) - (I_{l,avc}^{BL} + I_{l,avc}^{ML})$. Un marqueur de l'efficacité peut être la différence entre le strain cumulé jusqu'au pic par rapport au strain

cumulé jusqu'à la fermeture de la valve aortique. Il peut s'exprimer ainsi : $E_i^{seg} = |I_{l,avc}^{seg}| - |I_{l,peak}^{seg}|$. Ainsi, un résultat négatif montrera la quantité de strain inutile à la contraction (un équivalent du travail myocardique perdu). Ce qui est calculé par segment, peut l'être par addition des segments pour une paroi entière, par exemple pour la paroi septale : $E_i^{BS,MS} = E_i^{BS} + E_i^{MS}$. L'algorithme développé peut également donner des valeurs automatiques de paramètre d'asynchronisme: la déviation standard du temps du pic de strain des 6 segments (STD_{peak}), la différence entre le temps minimal et le temps maximal de pic de strain parmi les 6 segments (ΔT_{peak}), la déviation standard des intégrales de strain, du pied des QRS au pic ($SDI_{l,peak}$) et à la fermeture de la valve aortique ($SDI_{l,avc}$).

4.1.3 Suivi

Tous les patients ont été suivis à 6 mois de l'implantation avec une échocardiographie trans-thoracique complète. Les répondeurs à la thérapie étaient définis comme ayant eu une décroissance $\geq 15\%$ du volume télésystolique ventriculaire gauche à 6 mois de l'implantation, en comparaison avec l'ETT pré-implantatoire.

4.2 Analyse multiparamétrique de l'asynchronisme électromécanique par machine learning pour prédire la réponse à la resynchronisation

Travail publié sous forme de lettre à JACC imaging : Donal E, **Hubert A**, Le Rolle V, Leclercq C, Martins RP, Mabo P, Galli E, Hernandez A. New Multiparametric Analysis of Cardiac Dyssynchrony: Machine Learning and Prediction of Response to CRT. JACC Cardiovascular imaging 2019;12:1887–1888.

Dans cet article, nous avons émis l'hypothèse qu'à partir d'une évaluation multiparamétrique, permise par des algorithmes de type « machine learning », incluant une combinaison de critères échocardiographiques et électrocardiographiques, il serait possible de mieux apprécier la potentialité de réponse à la resynchronisation. Ainsi, nous avons utilisé la méthode algorithmique dite « Random Forest » pour analyser un panel de paramètres échocardiographiques d'asynchronisme mécanique, associés à la durée des QRS sur l'électrocardiogramme 12 dérivation (ECG).

4.2.1 Population

Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant des patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec une FEVG < 35%, une durée de QRS sur l'ECG > 120ms, pris en charge au CHU de Rennes pour une implantation de CRT entre 2010 et 2017, sous traitement médical optimal selon les recommandations en vigueur au moment de leur prise en charge. 154 patients ont été analysés à partir de ce registre. L'étude a été réalisée après accord du comité d'éthique local (déclaration CNIL n 1620030V.0). Les indications d'implantations étaient basées sur les recommandations européennes de 2010[35], et avaient lieu dans le mois qui suivait l'échocardiographie pré-implantatoire.

Les données cliniques et échographiques principales sont données dans le tableau 1.

L'âge moyen était de 65 ± 10 ans, il y avait 103 hommes (67%). La durée moyenne des QRS et la FEVG moyenne étaient respectivement de 164 ± 18 msec et $28 \pm 7\%$. 45 (29%) patients étaient coronariens.

A 6 mois de suivi, 109 patients (71%) étaient répondeurs à la CRT selon les critères prédéfinis. Les répondeurs étaient plutôt des femmes (38 vs 23%, $p=0.05$), sans coronaropathie, avec un septal flash, et des QRS plus fins.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et échographiques de la population à l'inclusion avec comparaison entre répondeurs à la CRT, non répondeurs à la CRT, et population globale.

	Tous N=154	Non-répondeurs N= 45 (29%)	Répondeurs N=109 (71%)	<i>p</i>
Age, années	65±10	66±11	65±10	0.45
Hommes, n(%)	103 (67)	35 (77)	68 (62)	0.05
Coronaropathie, n(%)	45 (29)	23 (51)	22 (20)	<0.0001
Classe NYHA	2.4±0.6	2.5±0.6	2.3±0.6	0.06
Largeur QRS, msec	164±18	157±19	167±17	0.01
BBG, n(%)	130 (84)	31 (69)	99 (91)	0.001
Septal Flash, n(%)	98 (64)	11 (24)	87 (80)	<0.0001
VTD-VG, ml	218±76	229±69	213±79	0.22
VTS-VG, ml	158±66	162±62	156±67	0.62
FE-VG, %	28±7	29±7	28±7	0.32
SGL %	-8-9±3.4	-7.6±2.6	-9.4±3.5	0.001
Beta-bloquants, n(%)	111 (72)	35 (78)	76 (70)	0.16
IEC/ARA2 n(%)	114 (74)	34 (76)	80 (73)	0.51
Diurétiques, n(%)	85 (55)	33 (73)	52 (48)	<0.0001

IEC, inhibiteur enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA2, Inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II; VG, Ventricule Gauche ; VTD, Volume télédiastolique ; VTS, Volume télésystolique, FE, fraction d'éjection ; SGL, Strain global longitudinal.

4.2.2 Methode de Machine learning

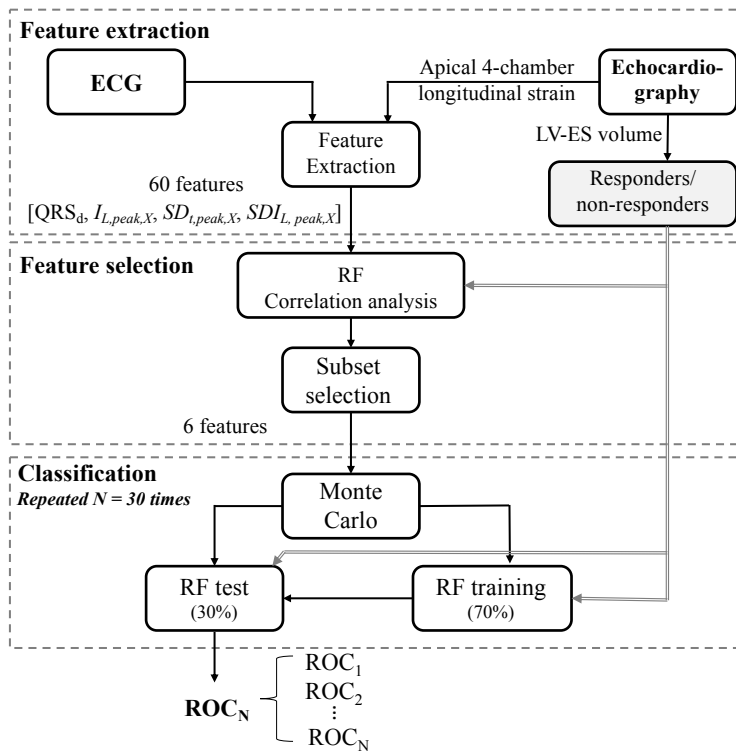


Figure 6: Diagramme général du procédé d'apprentissage utilisé

Comme montré dans la figure 6, un total de 60 caractéristiques (ECG, ETT) ont été extraites comme décrit dans le chapitre précédent. Dans la seconde phase, nous avons procédé à une sélection des caractéristiques d'intérêt, celles qui étaient les plus sensibles pour une estimation de la réponse à la CRT. Enfin, une phase d'évaluation de la solution proposée était réalisée par une procédure Monte Carlo. La sélection de l'algorithme d'apprentissage adapté à la situation a été difficile du fait de la particularité de la répartition de la population non équilibrée (30% non répondeurs versus 70% répondeurs) ce qui peut poser le problème d'un « sur-apprentissage » de l'algorithme, qui devient trop spécifique à la population donnée en entrée. Nous avons donc choisi d'utiliser un ensemble d'arbres décisionnels pour une classification optimale des patients en fonction de la réponse à la CRT, par la méthode appelée « Random Forest ». RF est une méthode d'apprentissage populaire et polyvalente qui est basée sur l'entraînement d'un set d'arbres non corrélés afin d'estimer une cible variable selon la

classification ou régression proposée en sortie[36]. Alors que d'autres méthodes de machine learning nécessitent de très larges bases de données pour s'entraîner et s'évaluer, comme les méthodes Deep Learning, la définition des RF avec des degrés de liberté plus réduits, en fait une méthode appropriée pour des données comme celles du présent travail. La performance de chaque arbre du RF est estimée en utilisant différentes cohortes de la population d'étude, sélectionnées aléatoirement en remplacement de la cohorte d'apprentissage. La performance du RF peut être estimée pendant le procédé d'apprentissage en utilisant en données d'entrée celles qui avaient été exclues automatiquement pendant la phase d'apprentissage (pour créer artificiellement une cohorte de dérivation au sein de la même population), méthode aussi appelée « out-of-bag » (OOB). La sortie du RF est obtenue en appliquant la méthode du vote majoritaire des décisions issues de chaque arbre pris individuellement (qui a été entraîné sans utiliser les données d'évaluation). Ainsi, pendant la phase d'apprentissage, l'importance relative de chaque donnée en entrée peut être estimée, en comparant des métriques de performance OOB, obtenues en utilisant les données de l'étude versus celles qui n'ont pas été utilisées.

4.2.2.1 Phase de sélection de caractéristiques

L'objectif de cette première phase était d'estimer les caractéristiques (variables) donnant l'information la plus utile pour l'estimation de la réponse à la CRT dans notre population. Une palette réduite de variables, sélectionnée parmi les plus intéressantes, non corrélées linéairement entre elles, sont ensuite conservées pour la seconde phase. Ainsi, cela permet de réduire les temps de calcul mais surtout de diminuer le risque de sur-apprentissage et le risque de non transposabilité des résultats sur une autre population.

L'intégralité de la population a été utilisée pour cette première phase de sélection de variables. 300 arbres ont été utilisés pour cela et l'AUC obtenue à partir de données OOB ont été analysées

pour estimer leur importance relative. Finalement, nous avons analysé la corrélation linéaire entre chaque paire de variable par estimation de leur matrice de covariance. Les variables avec un indice de corrélation élevé ($>0,7$) ont été identifiées et seules les variables avec l'importance relative la plus élevée des variables corrélées ont été conservées pour les analyses ultérieures.

4.2.2.2 Estimation de l'ensemble de classification

L'ensemble de variables préalablement sélectionnées a été utilisé pour entraîner et évaluer un ensemble d'arbres décisionnels RF. Après une première étape concernant l'optimisation du nombre d'arbres qui devront être incorporés dans l'analyse, une validation croisée par la méthode Monte Carlo a été utilisée pour sélectionner aléatoirement, sans remplacement, 70% des patients pour la phase d'apprentissage et 30% pour la phase de test. Ce procédé a été appliqué pour 30 « tours », chaque tour étant composé d'un apprentissage puis d'un test. Les courbes ROC et AUC correspondantes ont été estimées pour chaque tour afin d'évaluer la performance de classification de chaque tour. Tous les arbres décisionnels RF dans ce travail ont utilisé le critère 'gini', avec un arbre maximum de 12 étapes pour la sélection de variable, et de 6 étapes pour la phase de classification. L'implémentation de l'ensemble de cette méthode a été réalisé en langage Python [37].

4.2.3 Résultats

6 variables sont ressorties de la première phase OOB, décrites dans le tableau 2

Variable	Moyenne	STD
$E_l^{BS,MS}$	0.686	0.057
QRSd	0.668	0.072
ΔT_{peak}	0.622	0.075
$SDI_{l,peak}$	0.479	0.069
$I_{l,peak}^{AS}$	0.581	0.081
$D_{l,avc}^{S,L}$	0.675	0.061

Tableau 2 : Variables issues de la première phase avec leur moyenne et dérivation standard

Le nombre d'arbres utilisés pour la phase a classification a été de 100, ce qui était le meilleur compromis entre complexité (et donc temps) de calcul et performance de l'AUC. La figure 7 montre les courbes ROC individuelles de chacune des 30 itérations du Monte Carlo (traits fins). La moyennes des AUC, considérée comme la performance globale du modèle est représentée en trait gras, qui était à 0.804 ± 0.03 .

Les courbes ROC ont également été calculées en monoparamétrique, avec le meilleur résultat obtenu pour $E_l^{BS,MS}$, avec une AUC de 0.686 ± 0.057 , suivie de la durée moyennes des QRS à 0.668 ± 0.072 .

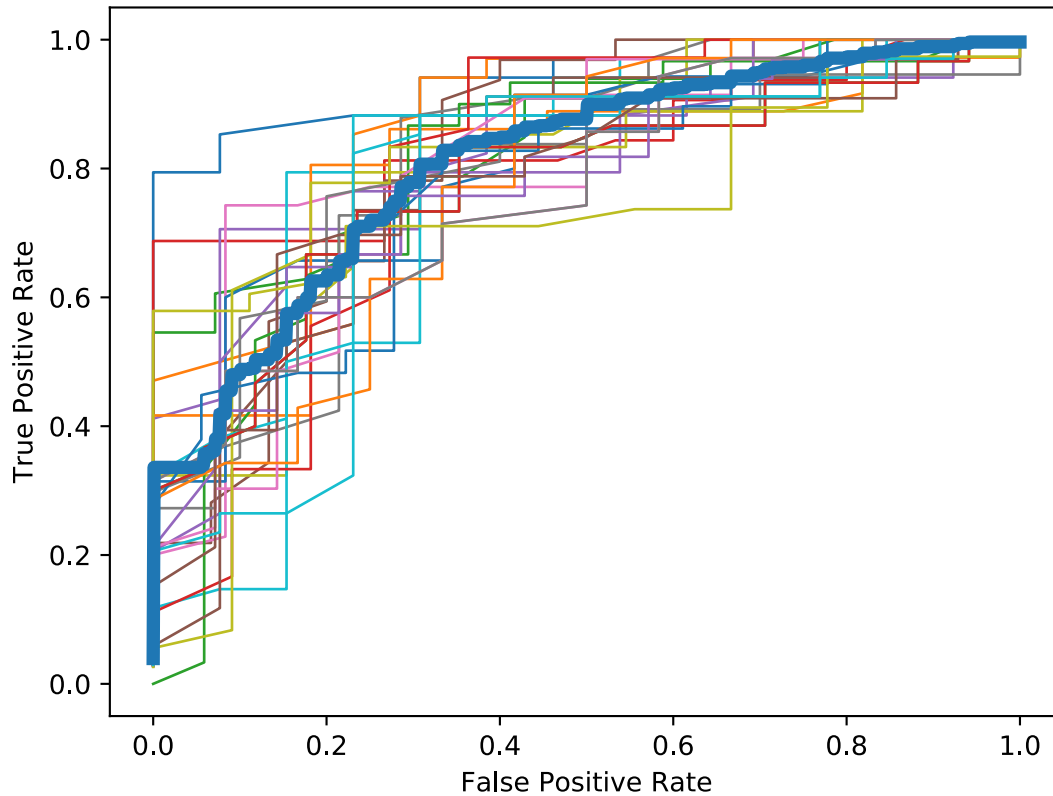


Figure 7: En traits fins, les courbes ROC individuelles de chaque itération Monte Carlo. En trait gras, leur valeur moyenne.

4.3 Ajout de données supplémentaires pour une nouvelle analyse multiparamétrique

Article publié sous la référence suivante : Gallard A, **Hubert A**, Smiseth O, Voigt J-U, Le Rolle V, Leclercq C, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using a multi-feature learning method. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:989–98.

Ce deuxième travail avait pour objectif de tenter d’augmenter la performance d’un modèle identique au précédent, en l’enrichissant avec des données supplémentaires, notamment cliniques mais aussi échocardiographiques « classiques » avec des données mesurées usuellement en pratique quotidienne.

4.3.1 Population et Méthode

Grâce à l'apport de deux centres majeurs de la recherche sur la réponse à la resynchronisation, Leuven et Oslo, la population d'étude a considérablement augmenté, passant à 323 patients, dont les caractéristiques sont similaires à notre population rennaise avec 68% de répondeurs.

Nous avons appliqué exactement le même procédé que sur le travail précédent, mais en incluant des nouveaux paramètres avec une analyse des intégrales de strain sur les 3 coupes apicales, avec une division en 18 segments. Pour augmenter encore le nombre de paramètres nous avons ajouté des analyses paramètre par paramètre, mais aussi en les combinant par vue (addition des 6 segments), par vue en excluant les deux segments apicaux (soit une addition de 4 segments). Enfin, comme énoncé précédemment, viennent s'ajouter aux intégrales et durée des QRS la FEVG, le Septal Flash, Apical Rocking, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), les flux mitraux avec ondes E, A, ratio E/A, le volume télédiastolique du ventricule gauche, le volume télésystolique du ventricule gauche. Au total, 311 variables différentes ont été entrées dans le modèle, pour chaque patient.

4.3.2 Résultats

A partir des 311 variables d'entrées, la première phase de sélection de variables OOB a permis de mettre en évidence les 20 principales, rappelées dans le tableau 3.

Features	Importance with all features	Correlate to	Importance after selecting the best features (rank)
SF	1		1 (1)
E/A	0.667		0.968 (2)
E	0.511		0.792 (6)
$P_{4ch,peak}^{ML}$	0.384		0.764 (7)
$P_{4ch,peak}^{AL}$	0.377		0.713 (9)
$I_{4ch,tot}^{L-S,4}$	0.356		0.850 (3)
$LVEDV$	0.354		0.817 (4)
$T_{4ch,peak}^{Mean,6}$	0.345		0.716 (8)
$T_{4ch,peak}^{MS}$	0.343		0.697 (11)
$I_{4ch,peak}^{L-S,4}$	0.342	$I_{4ch,tot}^{L-S,4}$	
$E_{4ch}^{L,6}$	0.340		0.804 (5)
E/EA	0.334		0.711 (10)
$E_{4ch}^{L-s,4}$	0.322	$I_{4ch,tot}^{L-S,4}$	
QRS	0.280		0.590 (14)
$I_{4ch,peak}^{ML}$	0.278	$P_{4ch,peak}^{ML}$	
E_{4ch}^{ML}	0.277	$P_{4ch,peak}^{ML}$	
$I_{4ch,peak}^{AS}$	0.275		0.650 (12)
$I_{4ch,tot}^{AL}$	0.266	$P_{4ch,peak}^{AL}$	
$I_{4ch,tot}^{ML}$	0.264	$P_{4ch,peak}^{ML}$	
$T_{4ch,peak}^{BS}$	0.252		0.643 (13)

Tableau 3 : Ordre d'importance des 20 principales variables, après la première phase

La deuxième phase, comme dans l'article précédent, a permis de dégager une AUC par itération de Monte Carlo (figure 8), pour avoir ensuite un résultat moyenné (trait gras). Comme le nombre de variable était beaucoup plus conséquent, il a été ici réalisé 100 itérations Monte Carlo. La performance moyenne donne ainsi un AUC à $0,809 \pm 0,05$.

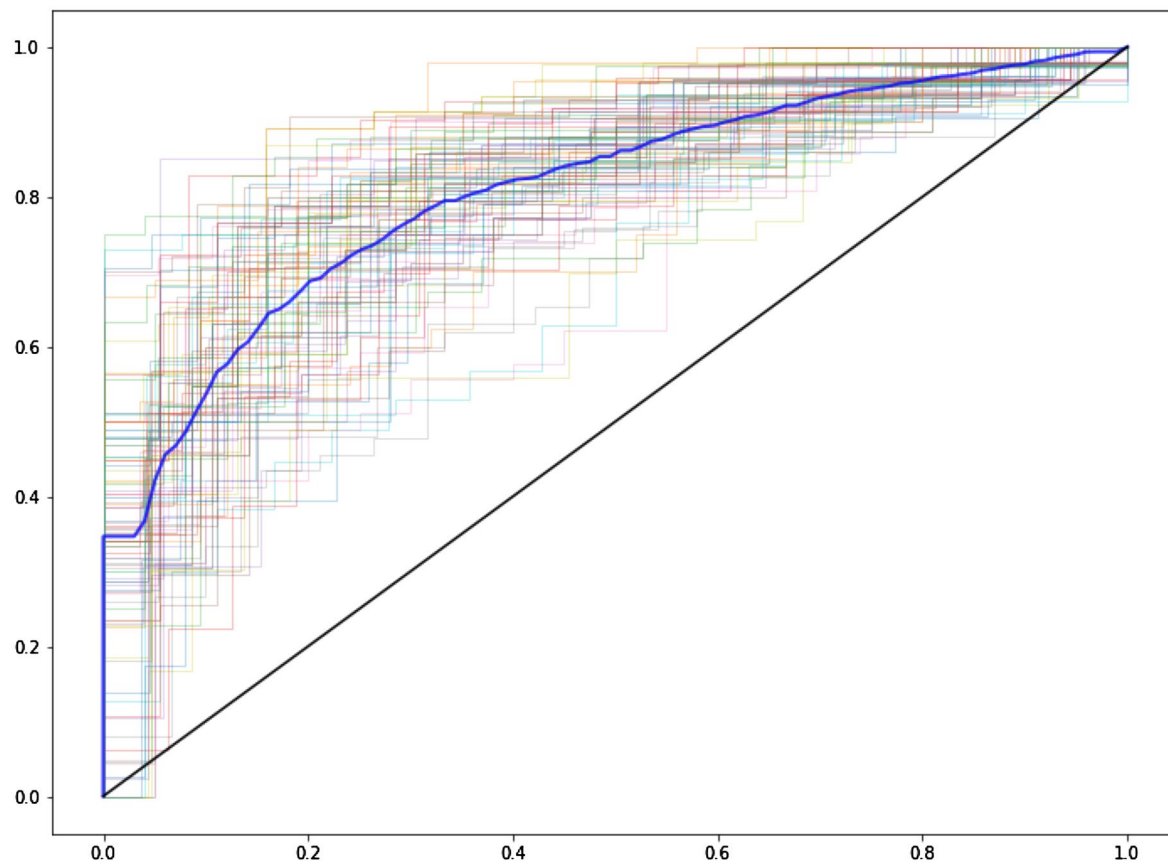


Figure 8 : *En traits fins, les courbes ROC individuelles de chacune des 100 itérations Monte Carlo. En trait gras, leur valeur moyenne.*

4.4 Travail myocardique ou intégrales de strain ?

Travail publié sous forme d'article original dans l'EHI-CVI : **Hubert A**, Gallard A, Rolle VL, Smiseth OA, Leclercq C, Voigt J-U, et al. Left ventricular strain for predicting the response to cardiac resynchronization therapy: two methods for one question. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2021:jeaa422.

Suites aux travaux sus-cités, nous nous sommes demandés s'il existait, dans l'optique de prédire la réponse à la resynchronisation, une réelle différence d'apport d'information entre le travail myocardique et les intégrales de strain, ces deux méthodes représentant une même

réalité physiopathologique à la différence de la prise en compte de la variabilité de la post charge dans le cadre du travail myocardique.

4.4.1 Population et Méthode

Nous sommes donc repartis d'une population similaire à l'étude précédente, avec quelques patients en moins car les inclusions étaient toujours en cours au moment de la réalisation de ce travail. Ainsi, 243 patients, avec des caractéristiques similaires aux deux études précédentes, ont été analysés (le détail de la population sera indiqué dans le forme originale de l'article, en annexe). La même méthodologie a été appliquée, comprenant une échographie avant implantation de CRT et échocardiographie à 6 mois de l'implantation pour juger de la réponse à la thérapie.

Comme démontré avec les deux articles précédents, peu d'informations supplémentaires sont apportées par les coupes apicales 2 cavités et 3 cavités, en sus de la coupe apicale 4 cavités. Par ailleurs, des informations étaient manquantes et nous avons donc opté pour une comparaison de ces deux méthodes uniquement par la coupe apicale 4 cavités.

Ainsi, pour chaque patient, nous avons analysé les 6 segments de la coupe apicale 4 cavités (*BS*: Basal Septal, *MS*: Mid Septal, *AS*: Apical Septal, *BL*: Basal Lateral, *ML*: Mid Lateral, *AL*: Apical Lateral). Pour chacun des segments, l'analyse du travail myocardique portait sur le travail constructif CW^{seg} et le travail perdu WW^{seg} . L'analyse des intégrales de strain portait sur (comme décrit antérieurement) I_{peak}^{seg} , I_{avc}^{seg} et E^{seg} . Une analyse complémentaire était faite pour chacun des 2 parois septale ($S = BS + MS + AS$) et latérale ($L = BL + ML + AL$) et la différence entre les deux parois ($D = L - S$) était également calculée pour chacun des paramètres. Ainsi, 50 caractéristiques issues de la coupe apicale (20 de travail myocardique, 30 d'intégrales) ont été au total analysées, rappelées dans le tableau 4.

I_{avc}^{BS}	I_{avc}^{MS}	I_{avc}^{AS}	I_{avc}^{AL}	I_{avc}^{ML}	I_{avc}^{BL}	I_{avc}^S	I_{avc}^L	I_{avc}^D	I_{avc}^{Mean}
I_{peak}^{BS}	I_{peak}^{MS}	I_{peak}^{AS}	I_{peak}^{AL}	I_{peak}^{ML}	I_{peak}^{BL}	I_{peak}^S	I_{peak}^L	I_{peak}^D	I_{peak}^{Mean}
E^{BS}	E^{MS}	E^{AS}	E^{AL}	E^{ML}	E^{BL}	E^S	E^L	E^D	E^{Mean}
CW^{BS}	CW^{MS}	CW^{AS}	CW^{AL}	CW^{ML}	CW^{BL}	CW^S	CW^L	CW^D	CW^{Mean}
WW^{BS}	WW^{MS}	WW^{AS}	WW^{AL}	WW^{ML}	WW^{BL}	WW^S	WW^L	WW^D	WW^{Mean}

Tableau 4 : Les 50 caractéristiques analysées issues des données de travail myocardique et d'intégrales, à partir de la coupe apicale 4 cavités

Pour chaque caractéristique, les courbes ROC de prédiction de la réponse à la CRT ont été établies en utilisant 67% de la population. La méthode amorcée est ensuite appliquée pour établir l'intervalle de confiance de l'AUC. La méthode est répétée 1000 fois (avec 67% de la population prise au hasard à chaque itération). De ces 1000 courbes ROC, une courbe moyenne est élaborée. Les AUC sont ensuite comparées deux à deux par le test de DeLong [38]. Un $p < 0,05$ entre deux courbes ROC était considéré comme statistiquement significatif.

Enfin, nous avons complété par une analyse multiparamétrique segmentaire, pour chaque méthode, afin d'obtenir un résultat d'AUC optimisé, comme cela est réalisé dans les analyses machine-learning.

4.4.2 Résultats

Comme dans les travaux précédents, on retrouve la même proportion de patients non-répondeurs à la thérapie (25%). Les résultats des analyses univariées sont reportées dans le tableau 5.

	AUC	Number p < 0.05 (percentage)		
		All characteristics	Integral	Myocardial work
WW^S	0.73	37 (74%)	27 (90%)	10 (50%)
WW^{Mean}	0.72	33 (66%)	24 (80%)	9 (45%)
CW^L	0.69	27 (54%)	20 (67%)	7 (35%)
CW^D	0.69	26 (52%)	19 (63%)	7 (35%)
WW^D	0.68	21 (42%)	16 (53%)	5 (25%)
CW^{Mean}	0.63	14 (28%)	10 (33%)	4 (20%)
I_{avc}^D	0.63	10 (20%)	9 (30%)	1 (5%)
E^D	0.61	2 (4%)	0 (0%)	2 (10%)
E^S	0.60	6 (12%)	2 (7%)	4 (20%)
I_{avc}^L	0.60	11 (22%)	4 (13%)	7 (35%)
I_{peak}^L	0.59	10 (20%)	3 (10%)	7 (35%)
WW^L	0.57	7 (14%)	0 (0%)	7 (35%)
I_{peak}^D	0.56	9 (18%)	1 (3%)	8 (40%)
I_{peak}^{Mean}	0.56	11 (22%)	0 (0%)	11 (55%)
E^L	0.55	9 (18%)	0 (0%)	9 (45%)
I_{avc}^S	0.54	11 (22%)	2 (7%)	9 (45%)
CW^S	0.53	13 (26%)	1 (3%)	12 (60%)
I_{avc}^{Mean}	0.53	14 (28%)	4 (13%)	10 (50%)
E^{Mean}	0.53	12 (24%)	2 (7%)	10 (50%)
I_{peak}^S	0.51	15 (30%)	3 (10%)	12 (60%)

Tableau 5 : Résultats des analyses univariées de chaque caractéristique, pour prédire la réponse à la resynchronisation

On obtient ainsi les graphes de la figure 9, pour représenter les meilleurs résultats monoparamétriques de chacune des deux méthodes.

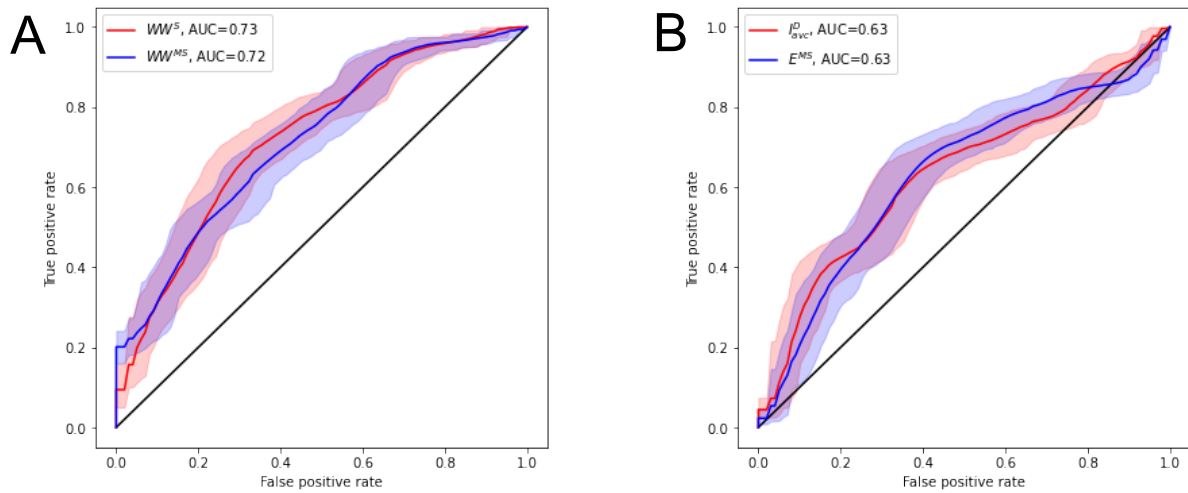


Figure 9 : Résultat d'analyse monoparamétrique pour prédire la réponse à la CRT. En A, les courbes ROC des deux meilleurs paramètres de travail cardiaque. En B, les deux meilleurs paramètres issus des intégrales de strain.

Pour ce qui est de l'analyse multiparamétrique de chaque méthode, les résultats sont exposés dans la figure 10 ci-dessous :

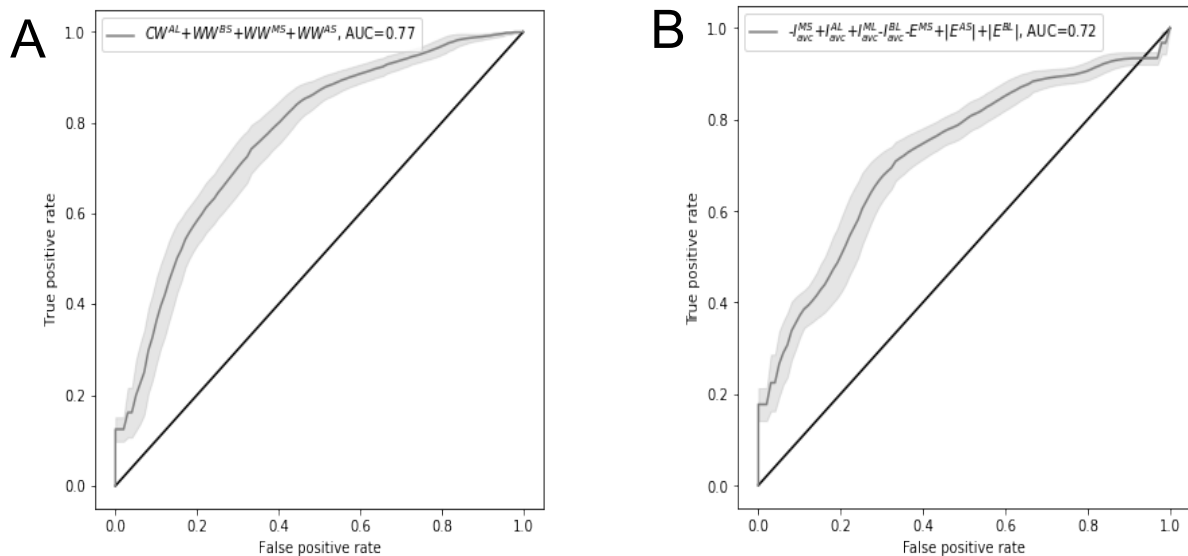


Figure 10 : Résultat d'analyse multiparamétrique pour prédire la réponse à la CRT. En A, les courbes ROC des deux meilleurs paramètres de travail cardiaque. En B, les deux meilleurs paramètres issus des intégrales de strain.

La différence entre ces deux dernières courbes n'était pas statistiquement significative ($p=0.485$).

4.5 Établir automatiquement le profil des répondeurs : le clustering non supervisé

Travail publié sous forme d'article original dans le JASE : Gallard A, Bidaut A, **Hubert A**, Sade E, Marechaux S, Sitges M, et al. Characterization of Responder Profiles for Cardiac Resynchronization Therapy through Unsupervised Clustering of Clinical and Strain Data. Journal of the American Society of Echocardiography 2021;34:483–93.

Dans cette étude, nous avons analysé le problème avec un angle de vue radicalement différent. En effet, on ne cherche pas ici à prédire individuellement la réponse à la

resynchronisation mais établir des sous-groupes partageant des caractéristiques communes et observer dans un second temps quelle proportion de patient au sein de chaque sous-groupe va répondre à la CRT. Ainsi, on dégage des caractéristiques qui semblent les plus favorables et les plus défavorables dans l'optique d'une réponse à la CRT. L'objectif final étant de mieux comprendre la physiopathologie et de faire un tri dans les caractéristiques qui pourront être entrées ultérieurement dans un algorithme de prédiction individuelle comme décrit dans les travaux précédents.

4.5.1 Population et Méthode

Nous utilisons ici toujours la même population multicentrique sur laquelle finalement, après retrait des patients dont des données manquantes, 250 ont été analysés, avec des caractéristiques similaires aux études précédentes. Le même protocole échocardiographique est utilisé que dans les travaux précédents (avant implantation et à 6mois). 70 caractéristiques ont été utilisées, dont 26 sont des données cliniques et échographies classiques, rappelées dans le tableau 6.

	Population globale	Répondeurs	Non-Répondeurs	P
Nombre de patients (%)	250 (100%)	185 (74%)	65 (26%)	
Hommes, %	65.6	60.0	81.5	0.002
Age (années)	67.2 ± 10.9	67.2 ± 10.9	67.1 ± 10.8	0.96
Cardiopathie ischémique, % *	31.2	23.2	53.8	<0.001
IM, moyenne à sévère, %	9.6	9.7	9.2	0.91
Diabète, %	18.4	15.67568	26.15385	0.068
HTA, %	30.8	30.27027	32.30769	0.76
Classe NYHA	2.3 ± 0.7	2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.8	0.26
Creatinine (µmol)	92.2 ± 36.1	92.5 ± 33.5	91.5 ± 42.7	0.85
Durée QRS (ms) *	161.7 ± 23.0	163.7 ± 20.7	155.7 ± 27.7	0.015
BBG, % *	87.2	91.4	75.4	<0.001
Vol OGi (mL/m ²) *	45.1 ± 16.1	43.8 ± 16.4	48.6 ± 14.9	0.042
VTD-VG (mL)	216.2 ± 73.8	211.3 ± 75.6	230.1 ± 66.6	0.077
VTS-VG (mL)	156.8 ± 62.8	154.2 ± 63.7	164.2 ± 59.5	0.27
FE-VG (%)	28.0 ± 6.6	27.9 ± 6.3	28.5 ± 7.3	0.51
Septal Flash, % *	68.4	82.70	27.69	<0.001
Apical Rocking, % *	65.2	74.59	38.46	<0.001
E/e' ratio *	13.9 ± 7.9	12.8 ± 7.7	17.1 ± 7.8	<0.001
TAPSE *	19.0 ± 5.1	19.6 ± 4.8	17.2 ± 5.5	<0.001
Strain VD (%) *	-15.5 ± 10.1	-16.3 ± 10.0	-13.1 ± 10.2	0.027
PAPS (mm Hg)	21.6 ± 20.6	21.7 ± 19.9	21.3 ± 22.6	0.90
SGL (%) *	-8.6 ± 3.3	-9.0 ± 3.3	-7.3 ± 2.7	<0.001
Dispersion des pics de strain (ms)	93.6 ± 49.0	96.6 ± 46.0	85.1 ± 55.7	0.10

Tableau 6 : caractéristiques des 26 données cliniques et échographiques classiques qui seront utilisées de l'analyse de clustering

Les autres sont des données issues des intégrales de strain, comme décrit en introduction, issues de la coupe apicale 4 cavités, avec une analyse segmentaire et pariétale.

4.5.1.1 Phase de clustering

La méthode des k-means est classique et bien connue pour la réalisation de clustering[39]^{15,16,33,34,35}. L'algorithme crée K clusters différents. Pour le faire, il établit le point moyen pour chaque cluster, point qui se trouve le plus proche possible des moyennes de chaque caractéristique du cluster. Nous avons choisi cette méthode pour son faible cout de calcul et pour sa capacité à générer un faible nombre de clusters comparativement à d'autres méthodes. En revanche, un de ses inconvénients bien connu est sa grande sensibilité aux conditions initiales. Dans notre cas, la répétition de plusieurs tours de calcul avec différents conditions initiales permet de s'affranchir en bonne partie de cet inconvénient. Tous les algorithmes de ce travail ont été élaborés en langage Python³⁷. Le choix du nombre de clusters a été déterminé avec le score Silhouette, qui est une mesure de consistance des données au sein d'un cluster[40]. La valeur Silhouette est une mesure de comment l'objet est similaire à son propre cluster (cohésion) comparé aux autres clusters (séparation). Ce score va de -1 à +1, où une valeur élevée indique que l'objet est très similaire à son cluster, et très différent des clusters voisins. Afin de déterminer le nombre optimal de cluster à générer, nous avons calculé dans ce travail un score Silhouette devant se trouver dans l'intervalle [2, 15] clusters.

4.5.1.2 Reduction du nombre de dimension post-clustering

L'analyse en composante principale (Principal component analysis PCA) transforme une large base de données en plusieurs petites groupes comprenant quelques données, groupes appelés composants. Comme les composants peuvent combiner plusieurs caractéristiques différentes, ils n'ont le plus souvent pas de signification physiopathologique. Les composants

de PCA obtenus sont triés par niveau de variance de la donnée originale qu'ils comprennent[41].

Dans ce travail, la PCA a été appliquée après la phase de clustering, essentiellement pour donner une représentation graphique des clusters dans un espace réduit et pour faciliter la caractérisation multivariée de chaque cluster. Les 3 premières principales composantes ont été utilisées. La corrélation entre chaque donnée originale et la composante principale donnée peut être facilement donnée à partir des résultats de la PCA. Ces corrélations peuvent être pointées sur chaque plan factoriel (point de corrélation) et superposés sur le projet de point de PCA, afin de visualiser comment chaque donnée contribue à chaque composante principale et ainsi à la constitution de chaque cluster. Dans ce graphique, l'amplitude du vecteur (distance à l'origine) représente la contribution relative de chaque donnée à la carte factorielle ; les données positivement corrélées sont localisées très proches l'une de l'autre tandis que celles très différentes ont des signes opposés.

4.5.1.3 L'analyse Rank test

Un test "Wilcoxon signed rank" est appliqué pour établir dans quelle mesure les clusters diffèrent. Pour chaque donnée, il a été appliqué entre un cluster donné et la population composée par les individus des 4 autres clusters. Cette analyse indique comment un cluster est différent des autres, sur une base établie, donnée par donnée. Pour chaque cluster, nous avons classifié les données selon leur test de rang. Les données avec le meilleur test de rang d'un cluster donné peuvent donc être reliées au taux de réponse à la CRT de ce cluster.

4.5.2 Résultats

Le nombre optimal de clusters calculés par le score Silhouette était de 5. Le plus bas taux de répondeurs était dans le cluster 1 qui incluait 52 patients dont 50% de répondeurs. Le

meilleur taux était dans le cluster 5 qui incluait 41 patients dont 92,7% de répondeurs. Un des graphiques de la PCA est représenté dans la figure 11 ci-dessous :

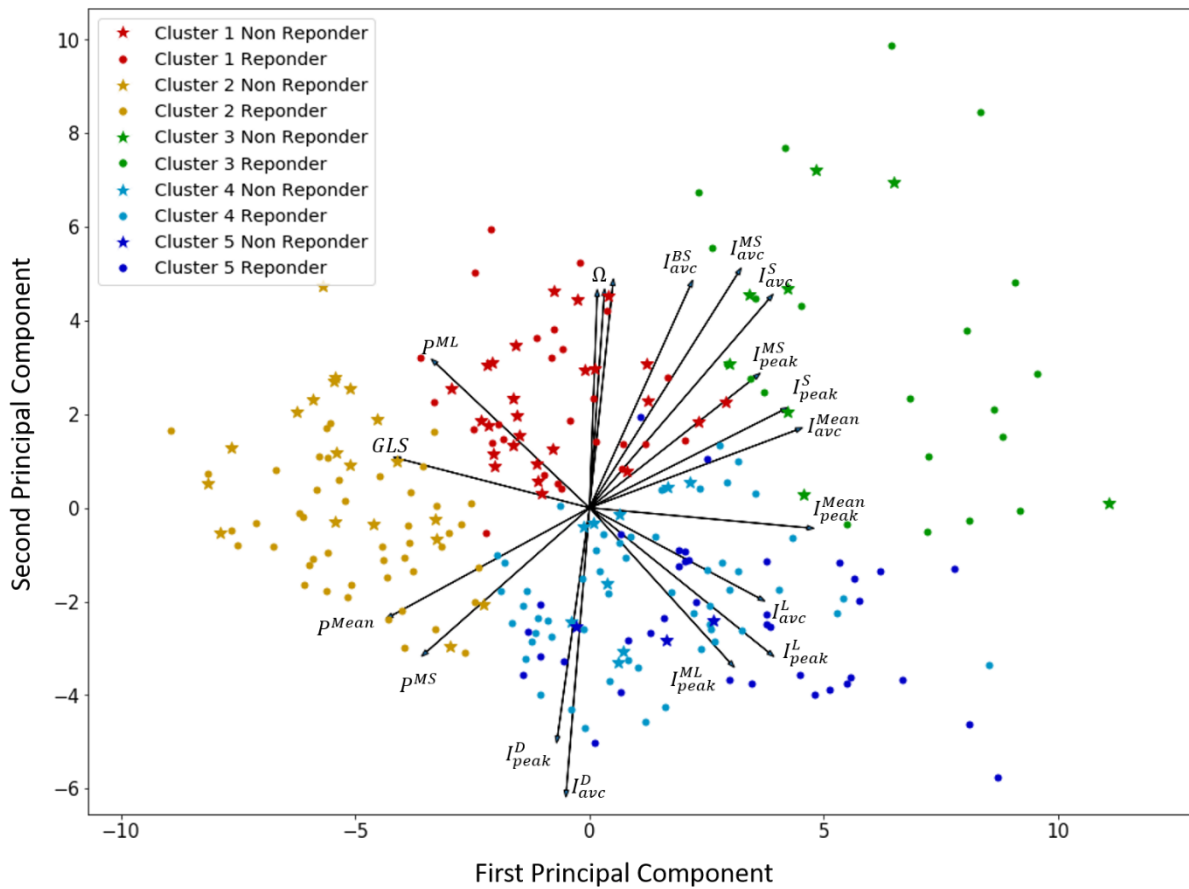


Figure 11 : Résultats obtenus à partir de l'application de l'analyse en composante principale des données disponibles. Le premier plan, composée des deux composantes principales, permet une représentation 2D des 70 dimensions de l'espace sous-jacent. Dans ce plan, chaque point représente un patient, chaque couleur un cluster, chaque répondeur par une étoile.

Ce graphique permet de résumer les caractéristiques les plus discriminatives de chaque cluster. On dégage ainsi le phénotype de chaque cluster avec les paramètres les plus discriminants, ce qui permet de mettre en évidence des populations très différents de patient répondeurs ou non (figure 12). Ainsi on retrouve dans le groupe le plus répondeur (groupe 5) des valeurs élevées d'intégrales et au contraire dans le groupe le moins répondeur (groupe 1), des valeurs d'intégrales faibles etc...

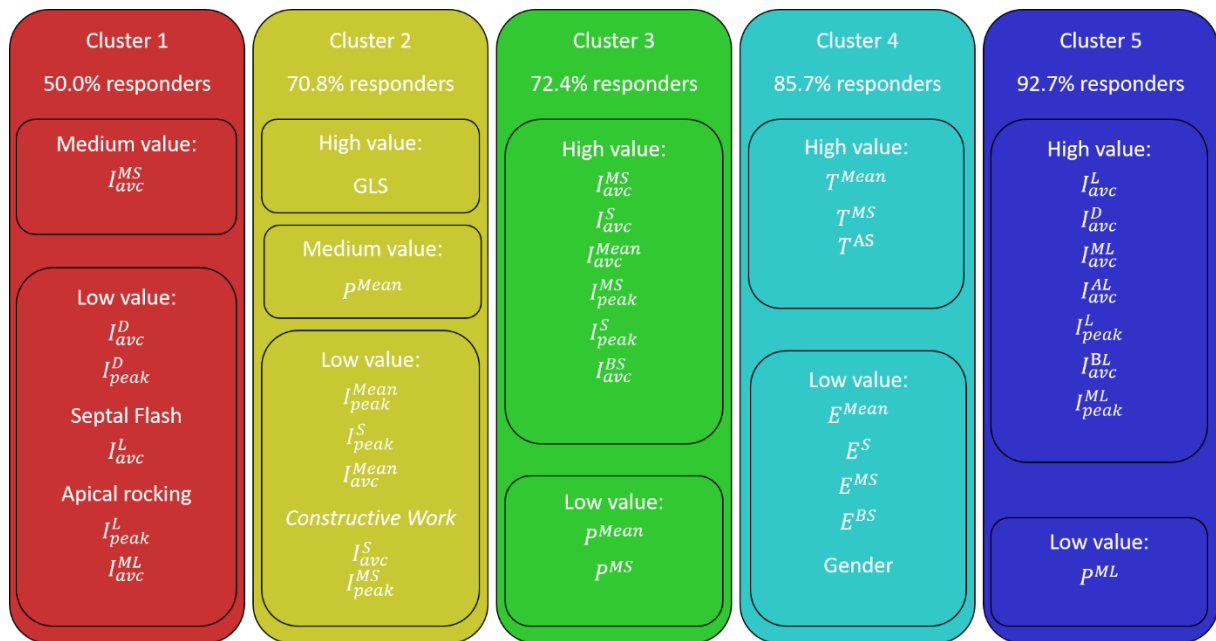


Figure 12: Représentation des différents clusters déduits de l'analyse en composante principale avec le pourcentage de répondeurs dans chaque groupe et leurs caractéristiques majoritaires permettant de les distinguer entre eux.

4.6 Discussion

Ces études démontraient, pour la première fois, que des approches machine-learning pouvaient être très utiles pour améliorer l'estimation de la réponse à la CRT. Cela ouvre une nouvelle voie pour combiner une multitude d'informations complexes, complémentaires et multiparamétriques (clinique, ECG, échocardiographie) pour établir une thérapie individualisée et non comme actuellement via des critères populationnels approximatifs.

4.6.1 Rôle de l'imagerie cardiaque dans la prédiction de la réponse à la CRT

Depuis les résultats décevants de l'étude PROSPECT[42], il reste de nombreuses questions en suspens dans l'utilité de l'analyse de l'asynchronisme électromécanique en échocardiographie. Bien que certaines études publiées ultérieurement ont démontré de façon convaincante le rôle potentiel de l'imagerie pour la prédiction de la réponse à la CRT, celles-ci

restent confidentielles et non prises en compte notamment pour le manque criant de reproductibilité des indices qu'elles ont exploré[43–45]. Ainsi, en dehors des deux exceptions que constituent le septal flash et l'apical rocking (PREDICT-HF[46]), aucun paramètre d'imagerie n'a, à ce jour, démontré une réelle plus-value clinique lors de leur application dans de plus larges études multicentriques avec de nombreux investigateurs et de différents niveaux d'expertise. Pour autant, avec les critères de sélection actuels uniquement basés sur l'ECG, il persiste toujours 30% de patients non répondeurs à la thérapie. De plus, Risum et coll, ont récemment démontré que même chez des patients avec un bloc de branche gauche complet typique, l'asynchronisme électromécanique analysé en échocardiographie peut-être absent[47]. Par ailleurs, Lumens et coll, ont développé l'hypothèse via leurs modélisations que l'asynchronisme électro-mécanique lié au bloc de branche est plus à même de répondre à la resynchronisation[48].

4.6.2 Avantages des méthodes développées

Dans les études présentées ci-dessus, nous avons proposé une analyse de l'asynchronisme ventriculaire gauche qui est basée sur une analyse informatique, mathématique et automatisée des traces de strain et de la durée des QRS. En respectant les méthodes d'analyses de l'asynchronisme décrites dans des études préalables entre les parois opposées[49], l'analyse semi quantitative des traces de strain[47] ou encore de l'analyse visuelle de l'asynchronisme[46] (avec le septal flash notamment), notre approche comporte plusieurs avantages majeurs : 1) l'analyse est intégralement automatique et donc indépendante de l'opérateur ; 2) elle permet l'analyse conjointe des délais d'activation des parois ventriculaires gauches et une analyse fine des pics de strain et des intégrales de strain; 3) la méthode intégralement automatique permet une analyse quasi-instantanée de l'asynchronisme "le temps d'un click".

Ces travaux ont mis en évidence la simplification qu'apportent les intégrales de strain par rapport au myocardial work. En effet, ce dernier, dans la méthode actuelle qui est celle décrite dans le papier princeps de Russel, nécessite que l'opérateur indique manuellement les temps d'ouvertures et fermetures valvulaires aortiques et mitraux ce qui implique des approximations, une diminution de reproductibilité et une perte de temps. En dépit d'une perte de sensibilité et de spécificité des intégrales de strain par rapport au travail myocardique pour la prédiction de la réponse à la CRT ; nous avons démontré qu'en analyse multiparamétriques – celle qui nous intéresse dans le machine learning – leurs performances étaient équivalentes.

4.6.3 Intérêts de la fusion des données multidimensionnelles.

L'intégration des informations multi-dimensionnelles est la base de la réflexion médicale, faite intuitivement par le médecin lors de toute consultation. Cependant, dans les champs des données de la réponse à la CRT telles que les données électrophysiologiques, la contraction ventriculaire gauche globale, pariétale, segmentaire, et les propriétés circulatoires, les données sont trop nombreuses et complexes pour une analyse humaine dans un temps qui correspond au temps du soin courant (quelques minutes tout au plus). Cette analyse complexe requiert donc des algorithmes plus élaborés permettant des estimations non linéaires des relations complexes entre toutes les variables mesurées et la question posée[50]. Ainsi, dans l'étude que nous avons réalisées sur l'analyse en cluster, nous avons redémontré en une seule étude avec une puissance statistique suffisante, quelles étaient les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients qui étaient « très répondeurs » à la CRT, alors qu'il fallait plusieurs études avec des modèles linéaires qui retrouvaient chacune quelques-unes de ces caractéristiques pour retrouver les données complètes du cluster. En effet, les modèles linéaires sont très adaptés pour une recherche d'associations entre variables en retrouvant celles qui sont statistiquement différentes entre deux groupes. Cependant, ces variables ne sont pas

nécessairement associées avec un résultat puisque le rôle prédictif de certaines variables peut être masqué par des variables d'interactions[51]. Or, à travers la création intégrative de modèles à partir d'un nombre suffisant de variables, le machine learning permet l'identification de modèles qui répondent plus fidèlement à la question posée.

Dans le champs de l'imagerie cardiaque, le machine learning a déjà donné des résultats intéressants par exemple dans la différenciation de la cardiomyopathie hypertrophique du cœur d'athlète[15] ou encore dans la classification entre restriction myocardique et constriction péricardique[16].

Dans la première étude présentée ci-dessus, notre modèle calibré pour la prédiction de la réponse à la CRT montre une performance statistique élevée (AUC = 0,82) en respectant les méthodes décrites précédemment d'analyse de l'asynchronisme. Ainsi, cette performance multiparamétrique est supérieure à celle offerte par chacun des paramètres pris individuellement (meilleure AUC à 0,686). Cette méthode multiparamétrique de machine learning conduit donc à des résultats de prédiction meilleurs que ceux décrits jusqu'à présent, qui utilisaient des méthodes plus « classiques » [42,46,52]. Enfin, ces résultats mettent en avant, une fois de plus, la valeur ajoutée de l'imagerie par rapport à l'usage seul de l'électrocardiogramme pour la sélection des patients éligibles à la thérapie de resynchronisation cardiaque.

4.6.4 Limites

La limite essentielle de ces trois travaux, malgré le caractère multicentrique de l'analyse en clusters, est le nombre limité de patients. En effet, cela se voit dans la variance des résultats des analyses de performance monoparamétrique avec une variabilité importante des courbes ROC issues de l'approche Monte Carlo. Nous avons à titre d'exemple calculé pour le premier

travail le nombre minimal de sujets nécessaire pour tendre vers un résultat stable qui s'établit autour de 500 (données non publiées, figure 13)

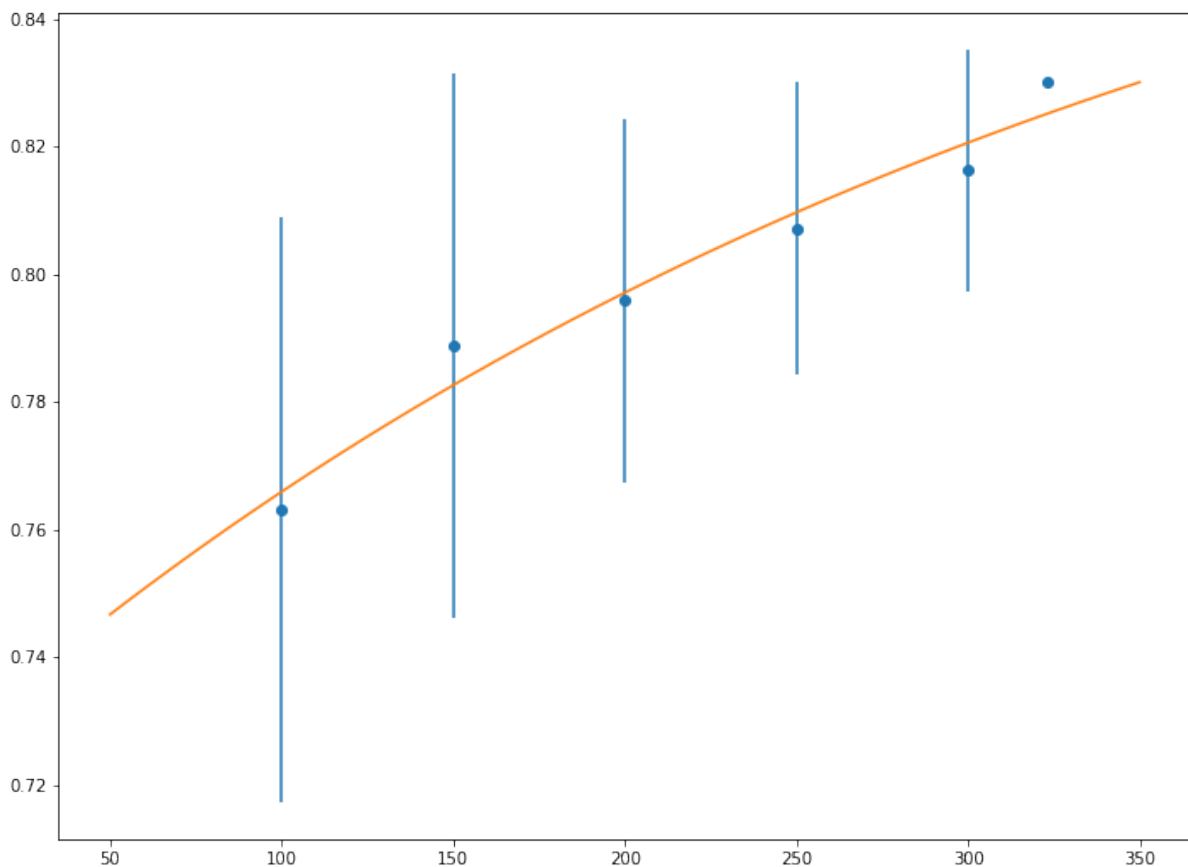


Figure 13 : Représentation graphique du nombre de sujets nécessaires (ordonnées) pour approcher la réponse optimale (qui est 1) en abscisse.

Par ailleurs, une analyse externe de ces résultats sur une population différent et par une autre équipe reste indispensable, malgré l'approche Monte Carlo, pour définitivement asseoir ces résultats.

Un autre axe intéressant de progression est celui de l'augmentation des sources de données qui peuvent être intégrées dans le modèle. Nous avons tenté, dans le travail présenté dans la section 3.3., d'ajouter par rapport aux premiers modèles des données mesurées « manuellement » mais de façon standardisée et systématique par les échocardiographistes, ce qui n'a malheureusement pas substantiellement améliorer le modèle. Dans de futurs travaux, il

sera intéressant d'y ajouter des données cliniques simples (gabarit du patient, sexe, âge, ...) mais aussi des données possiblement plus complexes comme la variabilité de la fréquence cardiaque, le profil tensionnel à l'effort etc... pour affiner le modèle. Cela est aussi vrai pour des données paracliniques supplémentaires qui pourraient être de l'électrophysiologie invasive ou de façon plus prometteuse et encore récemment prouvée les données de fibrose en IRM[53]. Il faut enfin préciser que l'ensemble de ces travaux a été réalisé avec des machines et des logiciels d'interprétation General Electrics et ne peuvent permettre d'étendre nos conclusions avec des examens faits sur du matériel d'autres constructeurs.

Il est vrai que nos premiers résultats (non publiés) faits sur une petite population monocentrique étaient très prometteurs avec des AUC > 0,950 mais la limite de ces modèles algorithmiques de machine learning est que la population d'étude doit être suffisamment grande et les indicateurs placés dans le modèle soigneusement choisis pour que les résultats soient exportables à la population générale. En effet le risque principal est que « la machine » développera un modèle très performant mais trop spécifique à la population d'étude. Nos résultats ultérieurs, bien plus pertinents scientifiquement ont laissé place à la difficile réalité de résultats plus en demi-teinte n'ouvrant pas à une réelle révolution de prise en charge. Ces premiers résultats sont néanmoins encourageants et doivent amener à des travaux ultérieurs plus complets comme évoqué précédemment.

Enfin, une autre limite importante des modèles que nous avons utilisés pour la CRT est leur nature « boîte-noire ». La méthode Random Forest ne permet pas au médecin de fournir un raisonnement intelligible qui a permis d'arriver à la décision finale, il ne s'agit que de statistique pure et nous sommes donc contraints de « faire confiance » au modèle et au résultat, même si des explications physiopathologiques des résultats obtenus peuvent permettre d'atténuer un peu ce biais majeur. Ainsi, il existe un intérêt certain à développer des algorithmes dont la philosophie est à l'opposé, partant d'acquis de connaissances physiopathologiques pour

développer un modèle de simulation du cœur. Cela permet ensuite de modéliser des réponses à une question posée, ce qui donne une maîtrise de toute la chaîne mathématique de la question jusqu'à la réponse en sortie. Nous explorerons ceci dans le chapitre suivant.

5 Approche à base de modèles, physiopathologique, pour l'analyse du travail myocardique ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique

Article publié sous la référence suivante : Owashi KP, **Hubert A**, Galli E, Donal E, Hernández AI, Le Rolle V. Model-based estimation of left ventricular pressure and myocardial work in aortic stenosis. PLOS ONE 2020;15:e0229609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609>.

Comme évoqué précédemment, une des limites fortes des algorithmes de type « boîte noire » est l'absence d'explication physiopathologique au raisonnement qui a amené au résultat. Dans ce nouveau travail, nous avons testé une méthode d'une philosophie opposée : à partir des données physiopathologiques connues, un modèle mathématique est construit, avec une cohérence physiologique dans le raisonnement qui amène au résultat.

La sténose aortique est caractérisée par une limitation de l'ouverture de la valve aortique qui induit une élévation de la post-charge ventriculaire gauche. Le développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans la sténose aortique est accompagnée d'une dysfonction micro-circulatoire[54] qui affecte graduellement la fonction diastolique d'abord puis la fonction systolique ventriculaire gauche[55]. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est utilisée en routine clinique pour analyser la fonction ventriculaire gauche et est encore actuellement le paramètre recommandé pour décider d'une intervention[8]. Cependant, la FEVG est dépendante de la post charge avec une fonction systolique qui peut apparaître préservée alors que la contractilité intrinsèque est abaissée. Le strain peut offrir une analyse plus fine de la fonction systolique ventriculaire gauche dans la sténose aortique[56] et ainsi permettre de mieux préciser le pronostic des patients [57,58]. Cependant, les indices calculés à partir du strain ventriculaire gauche ne permettent pas d'évaluer le travail myocardique et donc

la consommation en oxygène du ventricule. Sans revenir sur tous les détails rappelés dans le chapitre 2, le travail myocardique permet une approche plus fidèle encore que le strain de la fonction systolique, prenant en compte l'intégralité de la post charge. Cependant, dans les travaux de l'équipe de O.Smiseth [27], l'algorithme de travail myocardique qu'ils ont développés se basent sur l'estimation d'une courbe de pression intraventriculaire gauche elle-même élaborée à partir de sujets n'ayant pas de sténose aortique. Ainsi, l'algorithme n'est pas applicable chez ces patients en l'état et nécessite donc d'être modifié. La modification essentielle porte sur l'élaboration de l'estimation de la courbe de pression intraventriculaire gauche puisque le reste de la méthode consistant à combiner cette courbe avec le strain pour reconstruire une boucle pression-strain puis en calculer le travail myocardique est valide (détails des calculs précisés dans le chapitre 2.)

Le premier objectif de ce travail était de proposer un nouveau modèle d'estimation de la courbe de pression intraventriculaire gauche, spécifique des rétrécissements aortiques. Des travaux préliminaires [59,60] ont déjà démontré que des modèles regroupant des paramètres de couplage ventriculo-vasculaire sont capables de procurer une bonne corrélation entre les courbes estimées et les courbes mesurées de pression intraventriculaire gauche et de pression artérielle. Sur la base de ces articles et de précédents travaux de notre équipe [61–63], nous avons proposé une approche basée sur les modèles, incluant un modèle multi-formaliste du système cardiovasculaire et une stratégie d'identification de paramètres utilisant une méthode de validation croisée de type Monte Carlo, afin de 1) estimer la courbe de pression intraventriculaire gauche à partir de la courbe de pression intraventriculaire gauche expérimentale, les mesures de pressions artérielles systoliques et diastoliques ; 2) estimer la courbe de pression intraventriculaire gauche seulement à partir des mesures de pressions artérielles systoliques et diastoliques.

Le second objectif de ce travail était donc de proposer une méthode non invasive pour l'analyse du travail myocardique, basée sur une estimation de la pression intraventriculaire gauche spécifique des rétrécissements aortiques. Les indices de travail myocardiques, comme proposés par Smiseth OA et coll.[27,28], que nous avons validé[13], sont calculés avec la méthode déjà décrite dans le chapitre 2. de ce document. Ce travail n'a pas pour but de valider le travail myocardique dans une cohorte de patients avec rétrécissements aortiques mais bien de proposer une nouvelle approche originale d'estimation des indices de travail myocardique à partir de modélisations informatiques.

5.1 Méthode

5.1.1 Données expérimentales

Nous avons prospectivement inclus 12 adultes (≥ 18 ans) avec rétrécissement aortique sévère (surface valvulaire aortique $\leq 1\text{cm}^2$, $n=11$) et un avec rétrécissement aortique modéré qui bénéficiaient d'une coronarographie diagnostique dans le cadre du soin courant. Les patients avec une insuffisance aortique ou un rétrécissement mitral concomitants étaient exclus.

Ils bénéficiaient tous d'une échocardiographie transthoracique complète selon les mêmes modalités et avec le même matériel que les travaux précédents de ce manuscrit. L'analyse des événements des valves aortique et mitrale au cours d'une boucle TTE complète été réalisée en vue apicale grand axe et les événements valvulaires individuels ont été segmenté manuellement de manière à déterminer : la fermeture de la valve mitrale (MVC), l'ouverture de la valve aortique (AVO), la fermeture de la valve aortique (AVC) et l'ouverture de la valve mitrale (MVO)].

Le cathétérisme ventriculaire gauche était réalisé par voie artérielle rétrograde, utilisant un cathéter 5French Judkin R4. (ICU Medical, San Clemente, Californie, USA) placé au milieu de la cavité ventriculaire gauche par guidage via la fluoroscopie. Dans un second temps le

cathéter était placé dans l'aorte ascendante pour mesurer les pressions intra-aortiques. L'ensemble des données mesurées incluait donc les mesures de pression intraventriculaires P_{LV}^{exp} les pressions aortiques systoliques $P_{ao,sys}^{exp}$ et diastoliques $P_{ao,dias}^{exp}$.

5.1.2 Estimation de la pression ventriculaire à partir du modèle computationnel

Le modèle du système cardiovasculaire intègre quatre sous-modèles, basés sur les travaux antérieurs de notre équipe [61–66] (Figure 14) : (i) activité électrique cardiaque, (ii) les cavités cardiaques, (iii) les circulations systémiques et pulmonaires, et (iv) les valves cardiaques.

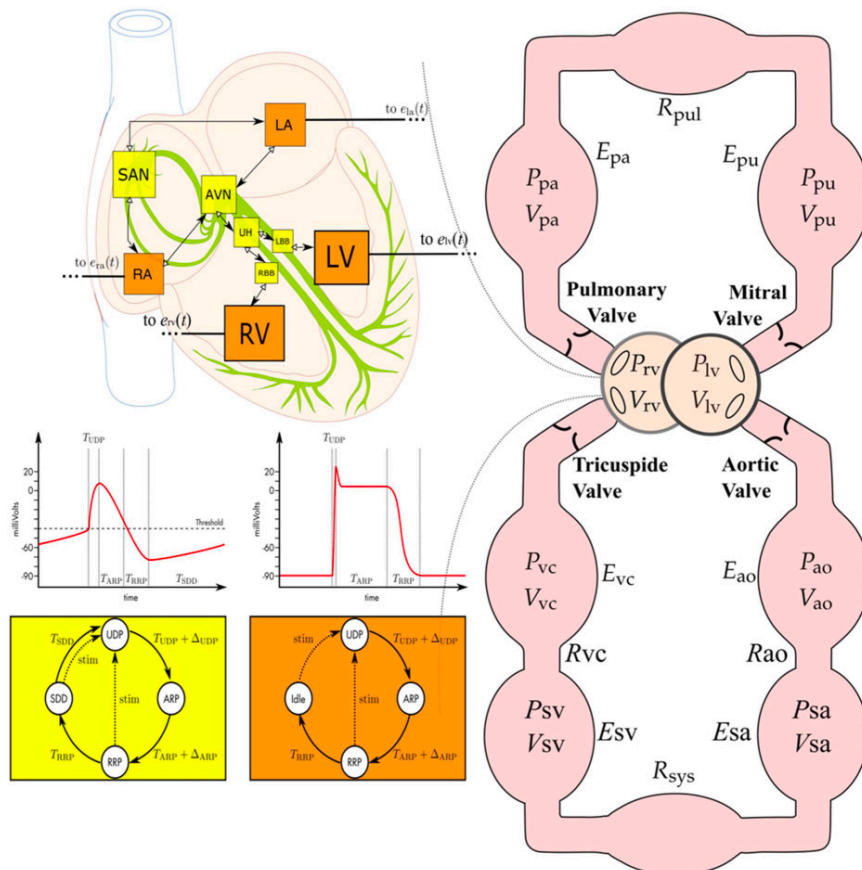


Figure 14 : Modèle du système cardiovasculaire. P , V , E et R représentent respectivement la pression, le volume, l'élastance et la résistance. Les indices ao , sa , sys , sv , vc , pa , pu et pu représentent respectivement l'aorte, les artères systémiques, les veines systémiques, systémiques, la veine cave, les artères pulmonaires et pulmonaires.

5.1.2.1 *Activité électrique cardiaque*

En résumé, le système électrique cardiaque est composé d'un ensemble de automates cellulaires, adaptés de,[64,65] qui représentent les cycles entre quatre états d'activation électrique pour différentes régions cardiaques : le nœud sino-auriculaire (SAN), les oreillettes droite et gauche (RA et LA), le nœud auriculo-ventriculaire (NAV), faisceau supérieur de His (UH), gauche et branche droite du faisceau (RBB et LBB) et les deux ventricules (RV et LV). L'ensemble de ces automates cellulaires permet de synthétiser un électrocardiogramme (ECG).

5.1.2.2 *Cavités cardiaques*

Chaque pression de cavité cardiaque est représentée par une combinaison de relations pression-volume télésystolique et télédiastolique. Ces relations sont régies par des élastances variant dans le temps qui représentent les phases de contraction et de relaxation. Pour les ventricules droit et gauche, une fonction motrice "double Hill" [67] a été sélectionnée, tandis qu'une fonction gaussienne [68] a été utilisée pour les oreillettes droite et gauche.

5.1.2.3 *Circulations systémiques et pulmonaires*

Le modèle circulatoire intègre les artères pulmonaires et systémiques, les capillaires et les veines. La pression des compartiments des artères et des veines (P) est calculée à l'aide d'une relation linéaire entre son volume (V) et son élastance (E). Les pressions sont ensuite utilisées pour calculer le flux sanguin entre deux chambres comme $Q = \Delta P / R$, où ΔP est le gradient de pression entre les chambres et R la résistance correspondante. Les pressions artérielles systolique et diastolique ($P_{ao,sys}^{sim}$ and $P_{ao,dias}^{sim}$) peuvent être simulées à partir du modèle circulatoire.

5.1.2.4 *Valves cardiaques*

Un modèle détaillé de valves cardiaques (mitrale, aortique, tricuspide et pulmonaire) a été intégré[69]. En bref, la relation entre le gradient de pression (ΔP) et le débit de fluide (Q) à travers une valve ouverte est approximée par l'équation de Bernoulli. Le modèle de valve

cardiaque intègre la dynamique de la position de la valve et les paramètres représentant les aires efficaces maximales et minimales $A_{\text{eff,max}}$ et $A_{\text{eff,min}}$.

5.1.3 Pression intraventriculaire gauche spécifique-patients

Des analyses de sensibilité ont tout d'abord été appliquées sur le modèle afin de déterminer les plus influents sur les pressions ventriculaires et artérielles [66,70]. Deux jeux de paramètres ont ensuite pu être sélectionnés afin d'être identifiés de manière spécifique-patient : $\{X_{LV}\}$ et $\{X_{art}\}$ correspondent aux ensembles de paramètres, liés respectivement au ventricule gauche et à la circulation, qui doivent être identifiés. Les autres valeurs de paramètres du modèle ont été définies à partir de publications précédentes : i) les paramètres ventriculaires et circulatoires ont été tirés de [63,68,71], ii) les paramètres des valves cardiaques ont été adaptés de [69], et iii) les paramètres électriques de [64].

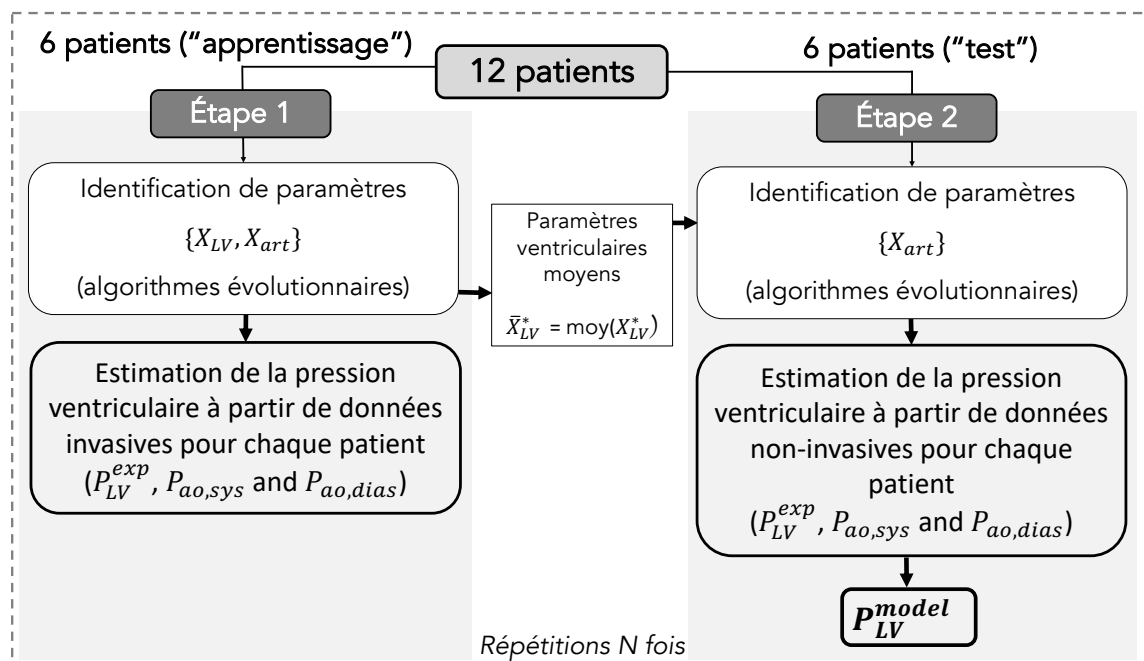


Figure 15 : Processus d'identification de paramètres incluant deux étapes.

Le processus d'identification des paramètres est inclus dans une approche de validation croisée de Monte-Carlo (Figure 15). Pour tous les patients, la valeur du paramètre AVA est fixée à celle mesurée par TTE. Les données des 12 patients ont été divisées aléatoirement en deux

groupes de 6 patients (groupes d'entraînement et de test). Ce processus de sélection aléatoire a été appliqué 100 fois et pour chaque réalisation une procédure en deux étapes a été appliquée :

- **Étape 1** : Pour chaque patient du groupe apprentissage, les paramètres ventriculaires et circulatoires $\{X_{LV}, X_{art}\}$ sont identifiés à partir des mesures de pression intraventriculaires P_{LV}^{exp} , des pressions aortiques systoliques $P_{ao,sys}^{exp}$ et diastoliques $P_{ao,dias}^{exp}$. Après cette étape d'identification, les paramètres ventriculaires ont été fixés aux valeurs moyennes obtenues sur l'ensemble des patients du groupe apprentissage.
- **Étape 2** : Concernant les patients du groupe test, uniquement les paramètres circulatoires $\{X_{art}\}$ sont identifiés à partir des mesures de pressions aortiques systoliques $P_{ao,sys}^{exp}$ et diastoliques $P_{ao,dias}^{exp}$. La pression intraventriculaire P_{LV}^{exp} n'est plus nécessaire. Brièvement, la procédure d'identification des paramètres consiste à minimiser la fonction d'erreur à l'aide d'algorithmes évolutionnaires [72] :

$$J = |P_{ao,sys}^{exp} - P_{ao,sys}^{sim}| + |P_{ao,dias}^{exp} - P_{ao,dias}^{sim}|$$

Pour chaque patient, la pression P_{LV}^{sim} est simulée en utilisant le meilleur jeu de paramètres trouvés après le processus d'identification de paramètre.

5.1.4 Estimation du travail myocardique

Les indices de travail myocardique (MW) ont été calculés à partir des déformations (strain) et de la pression ventriculaire gauche (PVG), selon la méthode proposée par Russell et al [11]. La puissance instantanée est d'abord obtenue en multipliant la vitesse de déformation, obtenue en dérivant la courbe de strain, et PVG. Ensuite, le MW a été calculé en intégrant la puissance dans le temps, pendant le cycle cardiaque de MVC jusqu'à MVO (Figure 16).

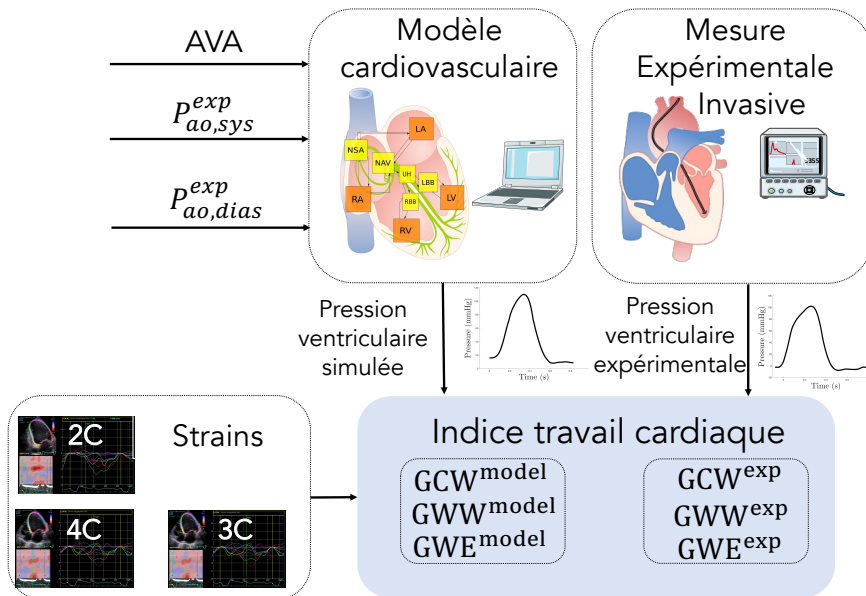


Figure 16 : Évaluation des indices de travail cardiaque à partir des pressions ventriculaires simulées et expérimentales.

A partir des MW de chaque segment, plusieurs indices sont calculés : travail constructif (GCW), travail perdu (GWW), Efficacité globale du travail (GWE). GCW représente le raccourcissement segmentaire pendant la systole, c'est-à-dire l'énergie efficace pour l'éjection du sang, et l'allongement pendant la relaxation iso-volumique, tandis que GWW correspond à l'étirement segmentaire pendant la systole, c'est-à-dire la perte d'énergie pour l'éjection du sang et le raccourcissement pendant la phase de relaxation isovolumique. GWE est défini par l'efficacité du travail global :

$$GWE = \frac{GCW}{GCW + GWW}$$

Les indices MW ont été calculés à partir des PVG expérimentales et simulées, afin d'obtenir :

- Des indices basés sur le modèle : GCW^{model} , GWW^{model} , GWE^{model}
- Des indices expérimentaux : GCW^{exp} , GWW^{exp} , GWE^{exp}

5.1.5 Comparaison entre les données simulées et données expérimentales

5.1.5.1 Comparaison des courbes de pression

Les estimations P_{LV}^{model} , $P_{ao,sys}^{model}$ et $P_{ao,dias}^{model}$ ont été comparées aux pressions mesurées en calculant l'erreur relative [59] :

$$e_{\%} = 50 \left(\frac{\|P_{LV}^{exp} - P_{LV}^{model}\|}{\|P_{LV}^{exp}\|} \right) + 50 \left(\frac{|P_{ao,sys}^{exp} - P_{ao,sys}^{model}|}{|P_{ao,sys}^{model}|} + \frac{|P_{ao,dias}^{exp} - P_{ao,dias}^{model}|}{|P_{ao,dias}^{model}|} \right)$$

où $\| \cdot \|$ représente la norme vectorielle. Une régression linéaire a été effectuée sur tous les points à partir des formes d'onde de pression expérimentales et simulées. La pente (β) et le coefficient de détermination (R^2) ont été déduits de la régression linéaire.

5.1.5.2 Comparaison des indices de travail cardiaque

Les indices de GCW, GWW et GWE ont été calculés de deux manières différentes à partir de : 1) la pression expérimentale invasive P_{LV}^{exp} , et 2) la pression spécifique-patient P_{LV}^{model} obtenue avec modèle. La qualité des estimations du travail cardiaque a été évaluée en effectuant une régression linéaire sur les deux types d'indices et en utilisant des tracés de Bland-altman (BA).

5.2 Résultats

5.2.1 Pressions ventriculaires simulées spécifique-patients

5.2.1.1 Étape 1 : estimation des pressions intraventriculaires gauches à partir des données invasives

Concernant l'étape 1 de l'identification des paramètres (figure 17), le R^2 moyen était égal à 0,96 (min : 0,91, max : 0,99). La pente moyenne et l'ordonnée à l'origine de la courbe de régression entre les pression simulées et mesurées étaient respectivement de 1,04 (intervalle de

confiance à 95 % : 1,0, 1,09) et -8,48 (-8,52, -8,44) mmHg. L'erreur relative totale moyenne était égale à 11,9 % et variait de 6,4 % à 17,3 %.

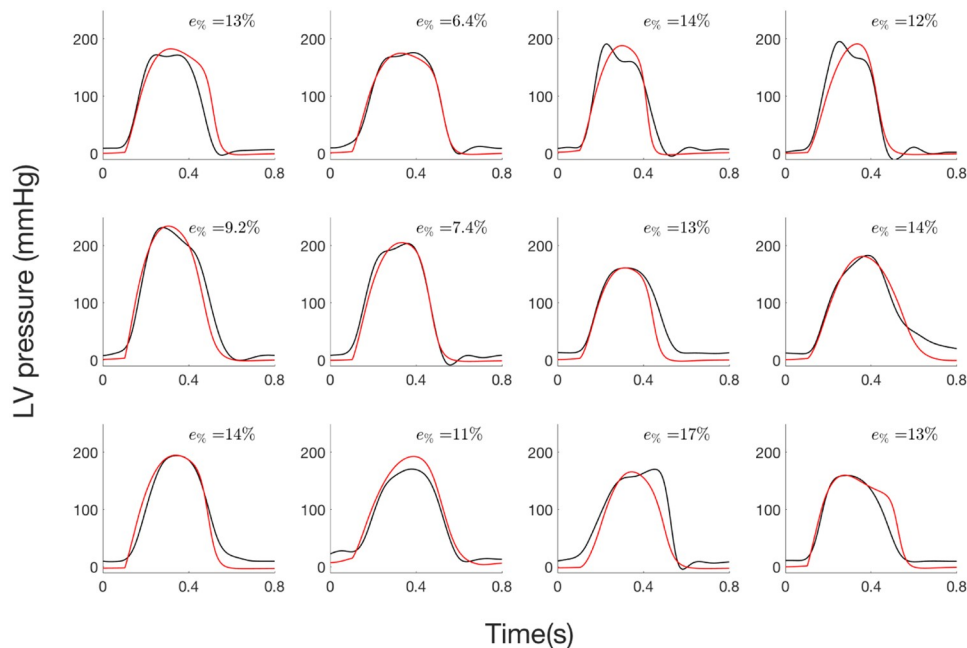


Figure 17 : pressions ventriculaires des 12 patients pour l'étape 1 : i) courbes expérimentales (noires) et ii) courbes simulées (rouges).

5.2.1.2 Étape 2 : Estimation des pressions intraventriculaires gauches à partir des tensions artérielles systoliques et diastoliques

Concernant l'étape 2 de l'identification des paramètres, les pressions ventriculaires (figure 18) sont estimées uniquement à partir des valeurs de pression systolique et diastolique spécifiquement pour chaque patient. La pente et l'ordonnée à l'origine de la ligne de régression étaient respectivement de 1,03 (0,92, 1,14) et -7,74 (-7,63, -7,85) mmHg, et le R^2 moyen était de 0,91. L'erreur relative totale variait entre 5,9 % et 17,40 % et la valeur moyenne était de 12,27 %.

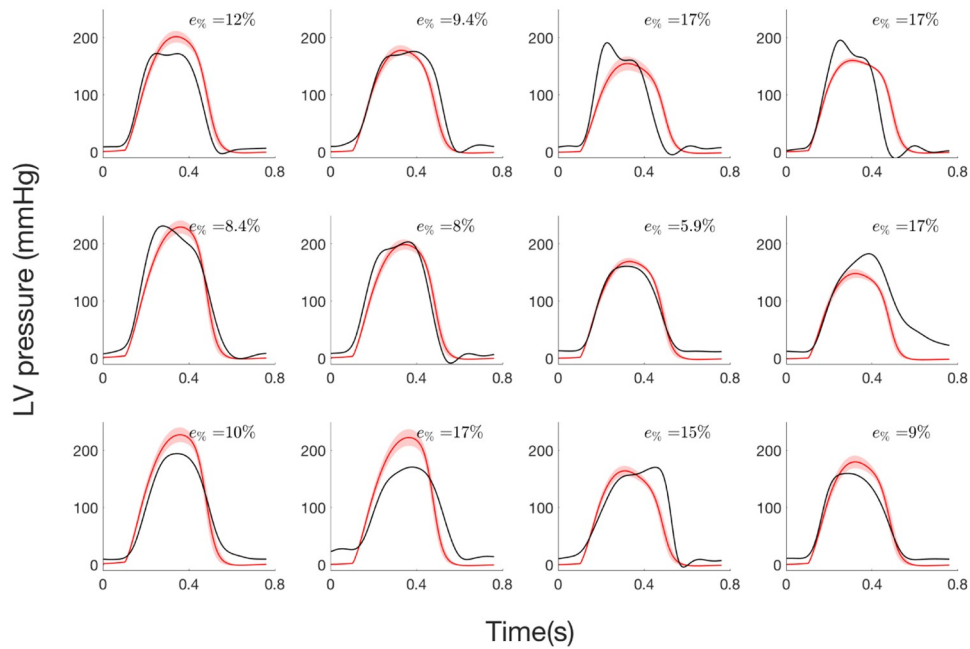


Figure 18 : pression ventriculaires des 12 patients pour l'étape 2 : i) courbes expérimentales (noires) et ii) courbes simulées (rouges).

5.2.2 Comparaison des indices de travail cardiaque

La figure 19 présente les diagrammes de dispersion et Bland-Altman pour les indices GCW, GWW et GWE. Les corrélations entre les mesures et les estimations basées sur le modèle étaient respectivement de 0,88 ($p < 0,0001$) et 0,80 ($p < 0,003$) pour GCW et GWW. En considérant à la fois les indices de travail constructif et perdu, la corrélation globale était égale à 0,96 ($p < 0,0001$). Dans l'analyse BA, les biais moyens étaient de -140 mmHg.% et -12 mmHg.% respectivement pour GCW et GWW, ce qui correspond à un biais relatif égal à 3,47 % et 2,93 % par rapport aux valeurs maximales de GCW et GWW. Pour l'efficacité globale du travail, la corrélation était de 0,91 ($p < 0,0001$) et le biais moyen était égal à 0. Pour GWE, un patient est en dehors des limites d'accord à 95 % et correspond au troisième patient de la première ligne sur les figures 16 et 17. Pour ce patient, la synchronisation, entre les pics de pression simulés et expérimentaux, est moins bonne, montrant l'importance du temps correspondant au pic de pression pour l'évaluation du travail.

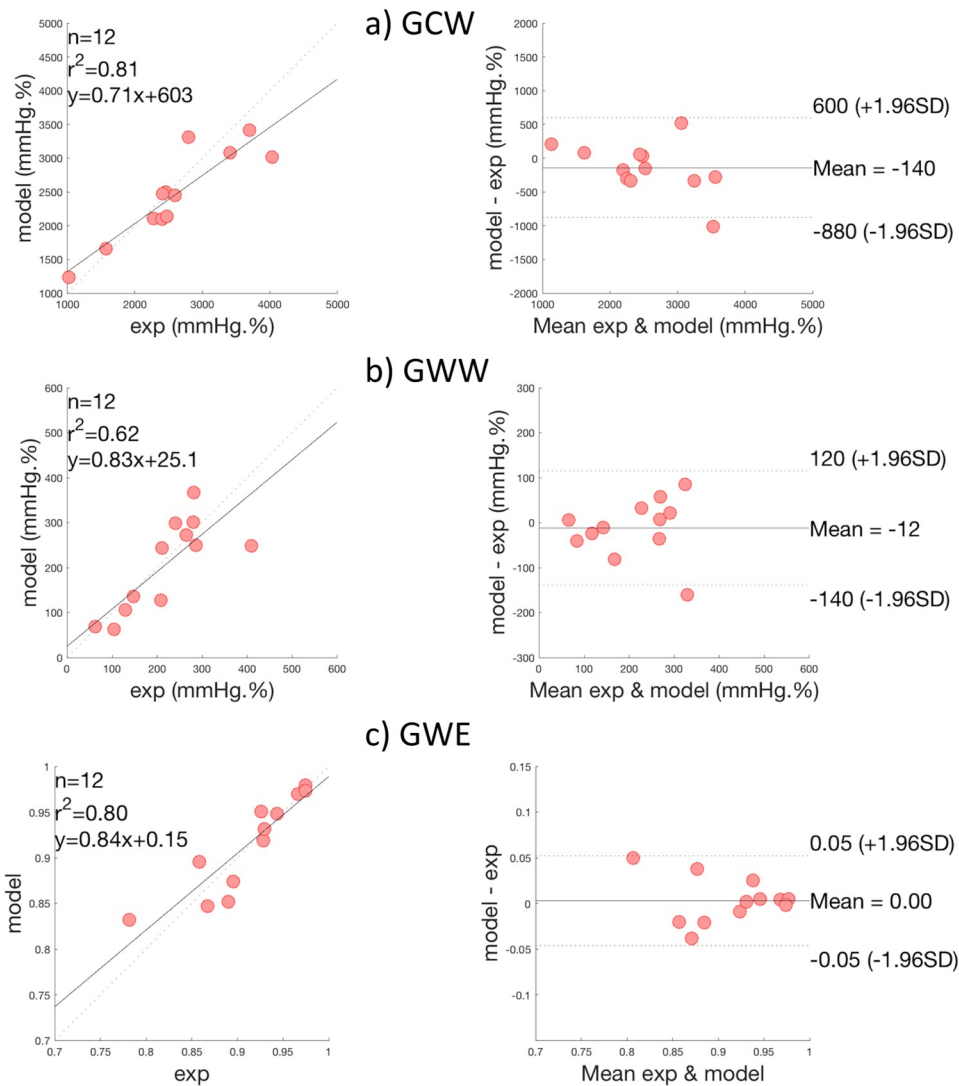


Figure 19 : Résultats de la comparaison des indices globaux de travail, sur tous les patients. Diagrammes de dispersion et analyse de Bland-Altman de : a) travail constructif global (GCW), b) travail perdu global (GWW) et c) efficacité du travail global (GWE).

5.3 Discussion

Dans ce travail, une méthode d'estimation basée sur un modèle spécifique-patient a été proposée afin d'évaluer le travail myocardique constructif, perdu et l'efficacité globale du travail chez les patients diagnostiqués avec une sténose aortique. Les principaux apports de cette étude concernent : i) la proposition d'un modèle intégré du système cardiovasculaire, ii) une approche d'identification des paramètres capable de reproduire spécifiquement la pression ventriculaire

pour chaque patient et iii) la validation expérimentale de la méthode proposée par une technique de validation croisée appliquée sur 12 patients, afin d'évaluer quantitativement les indices GCW, GWW et GWE.

L'une des principales originalités de l'approche était d'appliquer une approche de validation croisée Monte-Carlo pour les estimations des pressions ventriculaire spécifiques-patient. Afin de réaliser l'identification de paramètres, les pressions expérimentales et simulées ont été synchronisées sur les pics QRS de l'ECG synthétisé et expérimental. Dans la première étape du processus d'identification, les paramètres du modèle ont été identifiés à partir des pressions mesurées invasives, ainsi que des valeurs de pression artérielle systolique et diastolique. Les résultats montrent une bonne concordance entre les courbes de pression estimées et mesurées. Concernant la deuxième étape de l'identification, seules les valeurs de pression artérielle systolique, diastolique et les mesures échocardiographiques (AVA) ont été utilisées pour identifier certains paramètres du modèle et pour estimer la forme de la courbe de pression. Bien que les erreurs augmentent légèrement par rapport à l'étape 1, l'approche a l'avantage de n'utiliser que des données non invasives pour l'estimation des courbes de pression ventriculaires. Comme le montrent les travaux antérieurs de notre équipe[13] bien que la pression ventriculaire soit imprécise, l'estimation des indices de travail cardiaque peut être précise. En effet, même les erreurs entre les pressions sont d'environ 12 %, les biais relatifs moyens dans l'analyse de Bland-Altman était de 3,47 %, 2,93 % et 0,0 % respectivement pour GCW, GWW et GWE. La cohérence de l'estimation du travail cardiaque pourrait s'expliquer par : i) l'intégration temporelle, qui induit un lissage de la différence entre le travail mesuré et estimé et ii) la précision relative de l'estimation de la pression entre AVO et AVC. Bien que l'estimation de la pression ventriculaire soit imparfaite, l'estimation non invasive des indices globaux de travail myocardique obtenus à partir de l'approche de modélisation est fortement

corrélée aux mesures invasives et l'estimation proposée du travail myocardique apparaît comme cliniquement pertinente.

À notre connaissance, ce chapitre présente la première méthode d'estimation du travail myocardique, basée sur un modèle physiologique, plutôt qu'une estimation comme dans [9]. La méthode basée sur un modèle permet d'intégrer les connaissances physiologiques dans l'évaluation des indices de travail myocardique. L'évaluation *in silico* des paramètres cliniques, spécifique à chaque patient, présente l'avantage de prendre en compte les caractéristiques liées à la fois au patient et à la pathologie. Par exemple, en intégrant une représentation de la physiopathologie des valves aortiques au sein de ce modèle physiologique, celui-ci devient adapté à la sténose aortique. Les résultats montrent globalement un bon accord entre les estimations des indices de travail cardiaque obtenues à partir des pressions simulées spécifiques-patient et des mesures expérimentales.

L'évaluation du travail cardiaque, dans le cas de la sténose aortique, est prometteuse car elle pourrait constituer une alternative simple et physiologique aux examens plus complexes et coûteux (IRM cardiaque,...) pour l'évaluation de la contractilité myocardique et de la viabilité myocardique résiduelle [73]. L'évaluation du travail myocardique régional pourrait être particulièrement importante pour le pronostic des patients atteints de SA asymptomatique sévère sans dysfonctionnement du VG. En fait, la planification et les indications d'une intervention chirurgicale dans cette population restent controversées car le remplacement valvulaire aortique n'est pas recommandé malgré le risque accru de mortalité cardiovasculaire [74]. En effet, comme la FEVG reste imparfaite dans la sténose aortique asymptomatique pour déterminer le délai optimal pour la chirurgie, le strain longitudinal global semble avoir une meilleure valeur pronostique [57] et on peut supposer que le travail myocardique sera un indice complémentaire robuste indépendant de la condition de postcharge. En fait, comme les données de postcharge sont incluses dans le calcul du travail myocardique via la pression ventriculaire,

l'évaluation du travail myocardique pourrait représenter un paramètre plus robuste par rapport au strain global ou d'autres paramètres dérivés du strain [75]. Notre équipe a pu valider cette méthode à base de modèles, proposée dans mes travaux de thèse, sur une base de données prospectives de 67 patients [76]. Les résultats ont montré que les indices obtenus avec le modèle sont fortement corrélés avec les indices obtenus à partir de la pression ventriculaire invasive.

5.4 Conclusion

Dans ce travail, nous proposons une approche originale basée sur des modèles pour évaluer le travail constructif et perdu chez les patients atteints de SA. La méthode globale est basée sur une nouvelle approche introduisant : i) un modèle physiologique du système cardiovasculaire, incluant les valves cardiaques et ii) une procédure d'identification en 2 étapes, basée sur une méthode de validation croisée Monte-Carlo. L'approche basée sur un modèle a été évaluée avec les données de 12 patients SA pour lesquels les données de pression ventriculaire ont été acquises de manière invasive. Les résultats montrent une correspondance étroite entre les pressions expérimentales et simulées du ventricule gauche et de l'aorte. L'approche basée sur un modèle est particulièrement efficace pour l'évaluation de la pression ventriculaire à partir de données non invasives (pressions systolique, diastolique et surface valvulaire aortique). De plus, les estimations du travail constructif perdu et de l'efficacité globale du travail étaient cohérentes avec les indices calculés à partir des pressions expérimentales mesurées, montrant la capacité du modèle à produire une pression LV réaliste pour le calcul des indices de travail.

Des évaluations plus poussées incluant une plus grande population de patients, ainsi que l'analyse sur une étude prospective devraient être réalisées à l'avenir.

Un des inconvénients de cette méthode est logiquement la nécessité d'une connaissance et d'une modélisation fine du système cardiovasculaire. Cela n'est pas toujours réalisable comme dans la fonction diastolique où le rôle précis de chaque structure est encore débattu.

Pour cette dernière, nous avons donc exploré une troisième méthode, intermédiaire entre la méthode purement mathématique « black-box » et la méthode physiopathologique.

6 Approche intermédiaire, pour une analyse semi-automatique de la fonction diastolique ventriculaire gauche

Article publié sous la référence suivante : **Hubert A**, Le Rolle V, Galli E, Bidaud A, Hernandez A, Donal E. New expectations for diastolic function assessment in transthoracic echocardiography based on a semi-automated computing of strain–volume loops. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2020;21:1366–71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa123>.

Dans ce travail l'approche était intermédiaire avec à la fois une base physiopathologique dans l'élaboration de l'algorithme mais aussi un traitement statistique non linéaire dans l'esprit « black-box ». Nous nous sommes intéressés ici à une autre forme d'insuffisance cardiaque, cette fois-ci diastolique. En effet, 22 à 73% des patients insuffisants cardiaques ont une fraction d'éjection préservée, nommée Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Préservée (ICFEP) [77]. Le diagnostic précoce de cette entité est déterminant pour le traitement et le pronostic des patients, mais difficile, particulièrement pour établir en échocardiographie le profil diastolique du patient. Malgré une mise à jour récente des recommandations [21], les algorithmes diagnostics actuels sont largement imparfaits.

6.1 Introduction

L'imagerie en Speckle tracking procure des informations supplémentaires sur la fonction myocardique par rapport à la fraction d'éjection seule [78]. Sa valeur ajoutée a largement été décrite dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée [79,80]. Ainsi, la plupart des articles publiés sur le strain explorent la phase systolique du ventriculaire gauche

mais des éléments récents suggèrent l'intérêt potentiel de l'exploration de la phase diastolique [81]. Récemment, un nouvel outil, basé sur la relation strain - volume pendant un cycle cardiaque complet, nommé boucle strain - volume (Strain-volume loop SVL), a démontré un potentiel prometteur pour distinguer des cardiopathies liées aux valvulopathies aortiques[82]. La différence entre les SVL d'un rétrécissement aortique et d'une fuite aortique réside principalement au niveau de la phase diastolique. C'est pourquoi nous avons émis l'hypothèse que l'analyse des SVL pouvait être un outil intéressant pour distinguer, en échocardiographie trans-thoracique, les différents degrés de dysfonction diastolique. Ce papier avait donc pour principal but de proposer une méthodologie globale, semi automatisée (permettant ainsi une éventuelle inclusion pour des travaux ultérieurs dans un algorithme de machine learning), pour l'évaluation des volumes ventriculaires gauches et l'aire des SVL pour comparer des groupes de patients différents dont le statut diastolique est déjà connu : un groupe contrôle, un groupe avec une dysfonction diastolique modérée grade I ou II, et un troisième avec une dysfonction diastolique sévère de grade III[21,83]. Nous avons analysé et comparé les différents paramètres de fonction diastolique classiquement recommandés avec de nouveaux paramètres issus de l'analyse des boucles strain-volume.

6.2 Méthode

6.2.1 Population

Pour diminuer le biais de confusion avec la dysfonction systolique, trois différents profils de dysfonction diastolique ont été comparés chez des sujets ayant une fonction systolique préservée : amylose myocardique à transthyretine (TTR) (grade III), insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée traitée (grade I ou II) et sujets normaux (groupe contrôle).

6.2.2 Échocardiographie

Tous les patients bénéficiaient d'une échocardiographie transthoracique standard en utilisant un échographe Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Norvège). Les images étaient enregistrées et analysées avec le programme Echopac PC version BT13 de ce même constructeur. Celui-ci permettait une analyse semi-automatique des tracés de strain. Le strain était mesuré comme dans les études précédemment décrites dans cette thèse[84]. Toutes les données de strain (valeurs moyennes, tracés complets) étaient exportées en fichier csv ou txt.

6.2.3 Estimation des volumes

Les fichiers ainsi exportés contiennent les positions exactes en 3 dimensions du ventricule gauche, positions obtenues à partir de la segmentation semi-automatique du mur endocardique (nécessaire au traçage semi automatisé du strain) en coupe apicale 4 et 2 cavités (Figure 20)

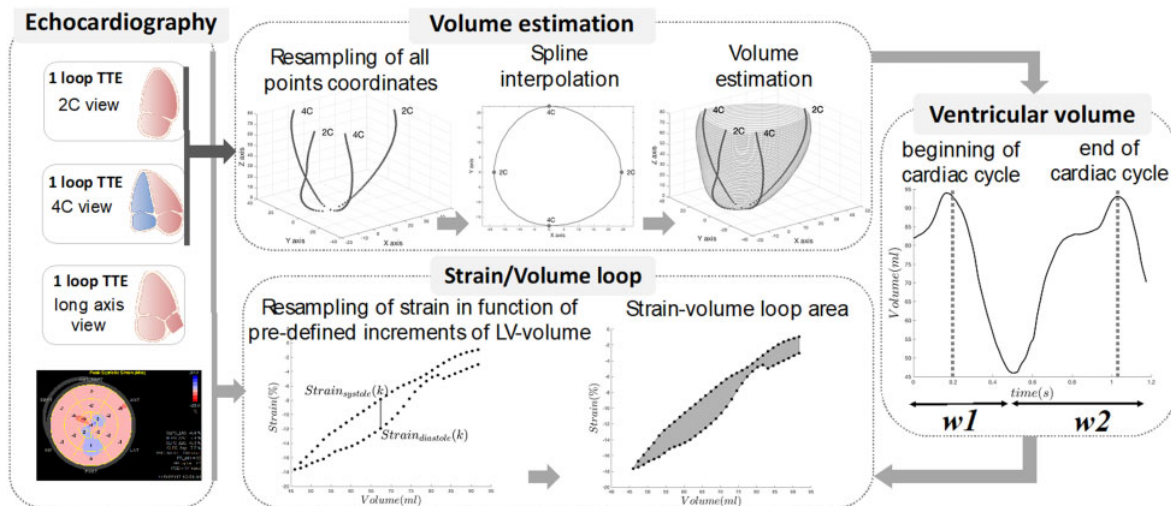


Figure 20 : Résumé de la méthodologie d'élaboration des boucles strain-volume

Pour un instant donné, les coordonnées de chaque point ont été spatialement ré-échantillonnées selon une hauteur prédéfinie (h) le long du grand axe du ventricule gauche, afin de définir 4 points contenu dans le même plan, perpendiculaires au grand axe. Une interpolation par splines

a été appliquée pour connecter ces 4 points et, par le calcul de l'aire du polygone des splines, on obtenait une estimation de la surface de chaque plan. Pour finir, le volume total, à chaque instant donné du cycle du ventricule gauche, était déterminé en additionnant chaque sous-volume défini par la surface de chaque plan, multiplié par la hauteur prédéfinie h . La procédure est répétée pour chaque échantillon temporel du cycle cardiaque.

6.2.4 Boucles strain-volume

Afin de faciliter chaque étape du processus, les volumes ventriculaires gauches étaient ré-échantillonnés temporellement à 1000Hertz. Le début et la fin de chaque cycle cardiaque étaient définis en identifiant l'instant de valeur maximale commune du ventricule gauche au sein de deux fenêtres séparées (w_1 et w_2) comme défini sur la figure 19. La systole était déterminée entre le début déterminé par avance du cycle et le point minimal du volume ventriculaire. Une courbe de strain moyenne était calculée à partir de toutes les courbes de strain ventriculaires gauches, obtenues en coupes 4-, 3- et 2- cavités. Ce strain moyen est finalement rééchantillonné comme une fonction d'un pourcentage prédéfini d'un incrément du volume ventriculaire gauche. L'objectif de ce ré-échantillonnage est de déterminer le strain systolique et diastolique correspondant à un volume ventriculaire donné, pour faciliter le calcul de l'aire strain-volume. Cette aire était calculée en utilisant la méthode rectangle, en considérant de petits incréments de volume ventriculaire pour s'assurer d'une précision satisfaisante.

6.2.5 Analyse statistique

En dehors des analyses standards, nous avons créé des courbes ROC pour les indices de dysfonction diastolique standards (volume atrial gauche indexé, ratio E/A, E/e' mitral moyen, vitesse maximale de régurgitation tricuspide), le ratio FEVG/strain global longitudinal et l'aire strain-volume ; puis les AUC ont été calculées. Une LDA (Linear discriminant analysis) qui

consiste à trouver une combinaison linéaire de paramètres qui caractérise une classe ou permet de séparer au moins deux classes a été appliquée sur ces indices afin d'améliorer la classification entre le groupe ICFEP et les amyloses.

6.3 Résultats

Chaque groupe était composé de 25 patients qui avaient une FEVG préservée et similaire ($p=0,121$) ; alors que le strain global longitudinal, qui était normal dans le groupe contrôle (-20,9%), était altéré dans le groupe ICFEP et amylose (-18,7% et -14,4% respectivement). Comme attendu, les indices classiques de dysfonction diastolique étaient pathologiques dans les groupes ICFEP et amylose avec un volume atrial gauche indexé plus élevé, un ratio mitral moyen E/e' plus élevé, une vitesse de régurgitation tricuspide plus rapide, avec des différences très significatives par rapport au groupe contrôle ($p<0,001$ pour chacun de ces indices). L'analyse de boucles strain-volume a permis de démontrer une différence significative de l'aire globale entre chaque groupe, avec la plus petite aire dans le groupe amylose, la plus grande pour le groupe contrôle ($p<0,0001$) (Figure 21b).

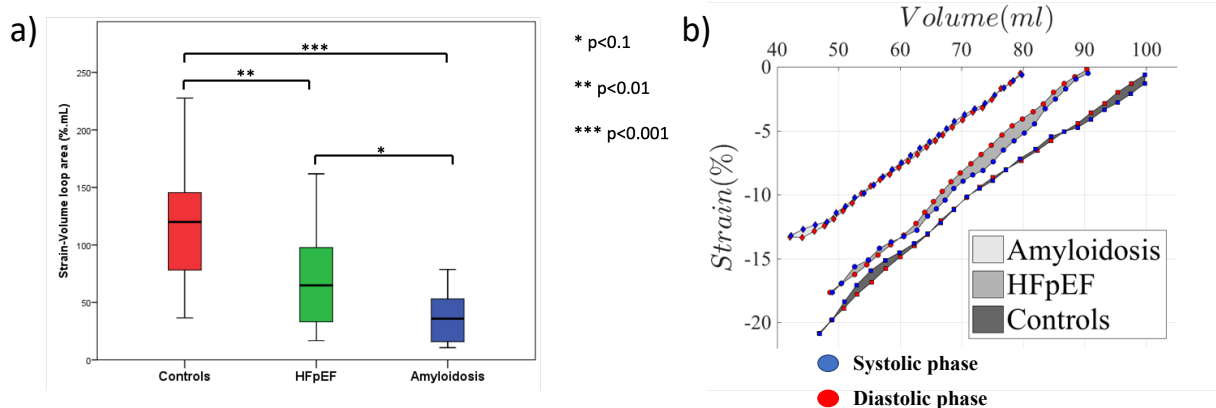


Figure 21 : Représentation des aires des boucles strain-volume. En A, boîte à moustache des aires en fonction des groupes. En B, représentation graphique des aires moyennes de chaque groupe

Comme présenté dans la figure 21a, il existe une différence significative de l'aire de la boucle strain volume entre les deux groupes pathologiques et le groupe contrôle.

Concernant la comparaison entre amylose et groupe contrôle (figure 22), la meilleure AUC était retrouvée pour le E/e' (AUC=0,99), alors que la meilleure différenciation entre ICFEP et contrôle était obtenue avec la vitesse maximale de régurgitation tricuspide (AUC=0,98). Pour la comparaison entre amylose et ICFEP, la meilleure AUC était associée au ratio FEVG/SGL (AUC=0,79) suivie de l'aire de la courbe strain volume (AUC=0,76). Les résultats ont ensuite été affinés par un classificateur LDA permettant d'obtenir un AUC à 0,91 et quand on analyse la corrélation entre les variables initiales et les projections du LDA, les seules valeurs au-delà de 0,6 sont obtenues avec le ratio FEVG/SGL ($r=0,78$) et l'aire de la boucle strain-volume ($r=0,75$), ce qui suggère que ce sont les indices les plus importants pour bien classifier les patients dans chaque groupe.

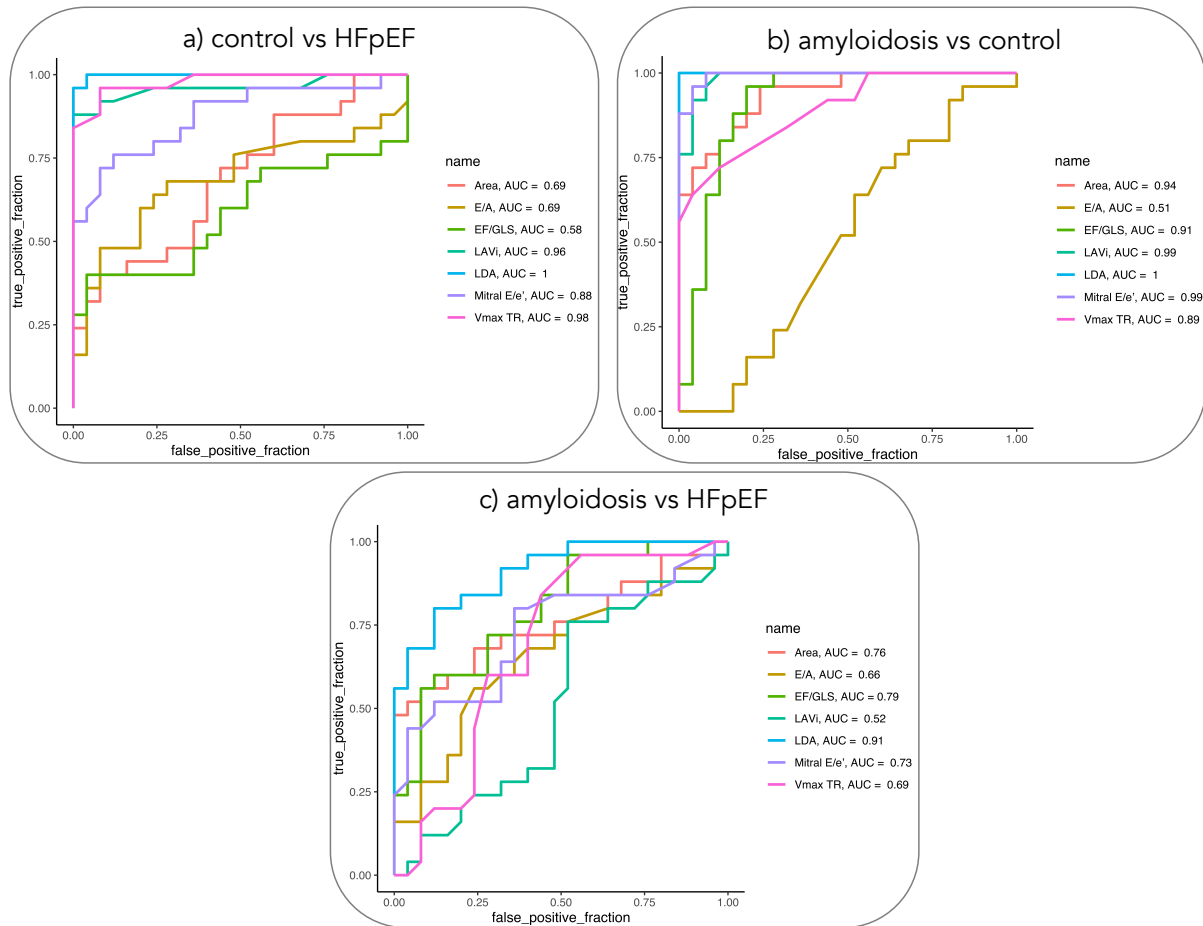


Figure 22 : Courbes ROC des comparaisons entre a) contrôle vs ICFEP, b) amyloses vs contrôle, c) amylose vs ICFEP et résultats de la classification LDA.

6.4 Discussion

Il s'agit de la première étude qui a démontré le potentiel clinique dans l'approche non invasive de la dysfonction diastolique d'un indice semi-automatisé utilisant les courbes de strain et de volumes.

6.4.1 Estimation du volume ventriculaire gauche

Une des contributions principales de ce travail a été de proposer un nouvel outil d'estimation du volume ventriculaire gauche à partir des vues en deux et quatre cavités. A la

différence des travaux préalablement publiés sur les boucles strain-volume [82,85], où le volume 2D était établi en utilisant le logiciel industriel avec la méthode Simpson biplan-manuelle et chronophage, la méthode que nous proposons ne nécessite que les positions préétablies du ventricule gauche par le contourage semi-automatique du strain. Cela permet ainsi de reconstruire le volume à partir de la même segmentation que le strain, ce qui diminue le risque d'erreur des autres méthodes combinant le Simpson biplan manuel d'une part et le strain semi-automatique d'autre part. D'autres auteurs ont proposé une méthode semi-automatique utilisant le volume 3D[86,87], ce qui est en pratique courante peu accessible, nécessitant des acquisitions 3D avec un logiciel spécifique dédié.

6.4.2 Développement des boucles Strain-volume

Les premières observations de l'intérêt potentiel de la combinaison du volume ventriculaire gauche et de ses déformations pour analyser la fonction ventriculaire gauche ont été réalisées par Gibson et Drown. Le développement du Strain ventriculaire gauche en échocardiographie, qui est désormais uniformisé, permet l'établissement des boucles strain-volumes. Le premier test a été réalisé en échocardiographie 3D pour observer le remodelage ventriculaire gauche dans les cardiomyopathies ischémiques et hypertrophiques [87]. Puis le test a été fait en 2D chez les athlètes avec des différences significatives, fonction du type de sport pratiqué [88,89] (remodelage excentrique versus concentrique). Enfin, cette approche a été explorée dans les valvulopathies aortiques sténosantes et fuyantes. Dans cette dernière, les auteurs mettaient en évidence, ce qui a motivé notre étude, une différence notable dans la phase diastolique[82,90]. En étudiant de la sorte la littérature et les différentes controverses, la précision insuffisante de l'algorithme actuel proposé dans les recommandations de la fonction diastolique, il est apparu nécessaire de développer de nouveaux outils. Certains auteurs se sont intéressés au strain atrial gauche [91], d'autres au comptage des lignes B en échographie

pulmonaire [92]. Nous sommes convaincu de l'intérêt complémentaire des boucles strain-volume dans l'arsenal diagnostique, avec une forme intégrée dans les logiciels d'interprétations, comme cela s'est vu pour les boucles strain-pression ventriculaires gauches [9,13,75], que nous avons largement utilisés dans d'autres travaux de cette thèse (chapitre 2.).

6.4.3 Évolution de l'aire strain-volume au cours du cycle cardiaque

Pendant la systole, dans tous les groupes, les valeurs de strain sont étroitement liées avec les volumes à chaque instant. Cependant, l'aire devient plus importante pendant la diastole, en particuliers chez les patients avec dysfonction diastolique, reflétant un découplage du volume et du strain. Ces résultats sont en contradiction avec les études précédentes qui démontraient un découplage très bas pendant la diastole chez les contrôles alors qu'il était plus important chez les athlètes d'ultra-endurance et les valvulopathies aortiques[82].

Une possible explication est la différence combinée de volumes et des strains ventriculaire gauche entre les groupes. En effet, l'amylose myocardique est caractérisée par des cavités ventriculaires plus petites et un strain longitudinal altéré, en particulier sur les segments basaux. La combinaison de ces deux facteurs peut baisser la valeur absolue de l'aire de la boucle strain-volume ce qui diminue artificiellement le découplage apparent.

Les relations entre l'épaisseur pariétale ventriculaire gauche et FEVG ont été récemment excellemment décrits par Stokke et coll[7]. Ils ont démontré que dans un ventricule avec des volumes cavitaires réduits, l'épaisseur pariétal a un effet substantiel sur la fraction d'éjection. En effet, une épaisseur augmentée maintient la fraction d'éjection malgré un strain longitudinal altéré. D'un autre côté, une épaisseur pariétale augmentée est le plus souvent associée à de la fibrose et de la dysfonction diastolique [93]. Nous pouvons donc supposer qu'une plus petite aire de boucle strain-volume, qui serait la conséquence d'une plus petite cavité ventriculaire par hypertrophie pariétale et d'un strain plus altéré reflète donc un certain degré de dysfonction

diastolique. La figure 20b démontre par ailleurs très bien cela avec une grande aire chez les contrôles, une toute petite aire dans l'amylose et un profil intermédiaire des ICFEP. Cependant, des études seront encore nécessaires pour mieux comprendre la signification physiopathologique des boucles strain-volume.

6.4.4 Implications cliniques

La caractérisation de la fonction diastolique reste un challenge dans de nombreuses situations cliniques. La charge reste un problème ainsi que l'utilisation des doppler mitraux tissulaires notamment lorsque des calcifications mitrales peuvent affecter leur valeur [21]. En effet, l'algorithme proposé pour détecter des pressions de remplissage ventriculaire gauche reste très imparfait [92,94]. De plus, les paramètres actuellement recommandés ne sont basés que sur des mesures manuelles, sujettes aux erreurs, approximations [92,94] et donc à une variabilité intra et inter-observateurs insatisfaisantes [95]. A l'opposé, notre méthode de boucles strain-volume est semi-automatique, basée uniquement sur les courbes et traces de strain ce qui produit un indice de fonction diastolique quasi instantané et reproductible. Autre avantage majeur, cela permet son implémentation dans des algorithmes de machine learning, comme ce que nous avons fait dans d'autres travaux présentés dans cette thèse, qui seraient dédiés à l'analyse de la fonction diastolique. De grands espoirs peuvent être fondés dans ces futurs algorithmes dans l'aide diagnostique qu'ils pourront apporter aux cliniciens dans leur pratique quotidienne.

7 Conclusion générale et perspectives

Alors que l'analyse de la fonction ventriculaire gauche dans la pratique quotidienne et dans les recommandations internationales se cantonne encore très majoritairement à la FEVG, il existe pourtant de nombreux autres outils plus précis, semi-automatiques mais plus complexes, desquels on ne retient finalement que peu d'information dans la masse de données pourtant disponibles. L'augmentation de la puissance informatique de calcul disponible permet désormais des analyses multiparamétriques afin d'exploiter un maximum d'information disponible pour affiner l'analyse de la fonction ventriculaire gauche et ainsi mieux aider le clinicien dans sa pratique quotidienne.

La contribution principale de cette thèse est donc de fournir trois nouvelles méthodes d'analyse multiparamétriques automatisées de la fonction ventriculaire gauche. Ces méthodes sont basées sur l'analyse simultanée de grandes quantités d'informations disponibles, des interactions entre les différents paramètres pour répondre à une question complexe que se pose le clinicien dans sa pratique quotidienne. Cette thèse a pour avantage de fournir trois méthodes avec trois philosophies différentes de réflexion permettant ainsi de mettre en avant les forces et les inconvénients de chacune. Après des grands espoirs dans les résultats préliminaires sur des petites populations rétrospectives, nous nous heurtons à la difficile réalité lors de l'exportation de ces résultats sur de plus grandes cohortes de population.

Le premier chapitre a permis de développer une méthode d'apprentissage automatique que l'on pourrait qualifier de purement mathématique, utilisée dans le problème épineux de la prédiction de la réponse à la CRT des cardiomyopathies conductives. L'approche est basée sur une étude des caractéristiques en utilisant différentes méthodes d'apprentissage automatique qui mènent à une classification des patients pour estimer la réponse à la CRT. Les caractéristiques utilisées peuvent être à la fois cliniques, électriques de l'ECG, échographiques

que ça soit en mesures standard ou en analyse de la déformation des différents segments au cours du cycles cardiaque offrant ainsi dans un seule et même analyse une prise en compte des données cliniques, morphologiques, électriques et mécaniques du VG. La principale difficulté de ces modèles était la nécessité d'une très large population pour arriver à un résultat le plus généralisable possible à des populations externes. La seconde difficulté est le caractère « boîte-noire » autrement dit notre incapacité à déterminer par quelle logique l'algorithme a donné cette réponse, nous ne pouvons chercher des interprétations physiopathologiques qu'à posteriori. Ces premiers résultats encourageants doivent être à l'avenir confirmé sur des populations plus larges, dans l'idéal plus de 500 patients provenant de centres différents pour vérifier leur généralité. Rien que sur la problématique de la CRT, les perspectives de progression de ces algorithmes sont immenses, avec la possibilité d'y intégrer des données toujours plus nombreuses, en y incluant par exemple des données électrophysiologiques pour analyser plus finement les conséquences du bloc de branche chez chaque patient, y inclure les données IRM notamment de l'étendue des zones de fibroses dont on sait qu'elles sont déterminantes pour la réponse à la stimulation etc...

Le second chapitre a mis en lumière une méthode de machine learning à la philosophie opposée à la précédente, c'est à dire qu'au lieu de « rentrer toutes les données possibles dans un algorithme et voir ce qu'il en sort », dans celle-ci l'intégralité de l'élaboration de l'algorithme est basée sur des données physiopathologiques préexistantes permettant de produire une modélisation la plus proche possible de la réalité du cœur. Cette deuxième méthode nous a permis de façon originale d'élaborer une méthode d'évaluation non invasive de travail cardiaque chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré car la méthode actuellement utilisée d'estimation de ce travail avait été élaborée sur une population indemne de rétrécissement aortique. Or la variation de post charge induite par le rétrécissement aortique faussait l'estimation par la méthode classique ce qui justifiait la recherche d'une nouvelle

méthode d'estimation spécifique à cette population. Dans cette étude, nous avons finalement montré qu'avec les mêmes données que celles utilisées dans la méthode classique, à savoir la pression artérielle et les temps valvulaires, nous obtenions une estimation fiable du travail cardiaque des patients avec rétrécissement aortique serré. Sans que cela n'ait été développé dans cette thèse nous avons confirmé nos résultats sur une population prospective de 67 patients. Cela ouvre la voie à des études cliniques ultérieures sur l'intérêt de l'analyse du travail cardiaque pour mieux déterminer le pronostic préopératoire des patients porteurs d'un rétrécissements aortiques serrés pour affiner de façon optimale la décision chirurgicale. Enfin, la méthode de développement de l'algorithme pourrait être transposée à d'autres cardiomyopathies telles que les cardiomyopathies hypertrophiques obstructives par exemple.

Dans la troisième et dernière partie, nous avons exploré une méthode intermédiaire, partant d'un constat physiopathologique mais utilisant également des méthodes mathématiques pour répondre à une problématique difficile en échocardiographie qu'est l'analyse de la fonction diastolique ventriculaire gauche. Ainsi nous avons développé une approche originale utilisant les boucles strain-volume établies de façon automatiques. Elles sont construites à partir des traces de strain et des positions dans l'espace de chaque point du VG à chaque instant pour en reconstruire à posteriori le volume. Le volume est ainsi couplé à chaque instant au strain correspondant pour construire la boucle. De l'analyse multiparamétrique de cette boucle, nous avons mis en évidence son intérêt dans la distinction de trois groupes de patients dont les fonctions diastoliques étaient différentes. L'intérêt majeur de cette méthode est son caractère automatique et non opérateur dépendant. Les perspectives de son utilisation sont nombreuses allant de la simple intégration de la valeur de l'aire de la boucle strain-volume dans l'algorithme décisionnel actuellement en vigueur pour l'analyse de la fonction diastolique en échocardiographie, à son intégration dans un algorithme d'apprentissage automatique (comme nous avons fait avec la CRT dans la première partie de cette thèse). Cette dernière utilisation

potentielle pourrait permettre une analyse automatique de la fonction diastolique VG à partir simplement des données de strain, jusqu'à une analyse plus complexe incluant dans l'algorithme avec ces données strain-volume des données de fonction systolique, mécanistique... pour avoir une analyse globale la fonction ventriculaire gauche afin de répondre aux questions les plus complexes (y compris la réponse à la CRT).

L'avenir de ces méthodes se jouera dans la capacité des centres de recherche à collaborer et colliger un maximum de données multiparamétriques acquises de façon standardisées et dépourvues au maximum d'intervention humaine pour en limiter les variabilités, ce qui passera par le genre d'outil automatisés et semi-automatisés que nous avons explorés dans ces différents travaux. L'échographie reste une imagerie difficile dans ce domaine car très opérateur dépendant. Beaucoup de travaux restent à faire, mais ces résultats que nous pensons intéressants doivent encourager de futures recherches dans ce domaine des algorithmes « d'intelligence artificielle ».

8 Bibliographie

- [1] Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123–33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>.
- [2] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2014;107:158–68. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.01.012>.
- [3] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- [4] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
- [5] Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997;18:507–13.
- [6] Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in Ventricular Size and Function in Patients Treated With Valsartan, Captopril, or Both After Myocardial Infarction. *Circulation* 2005;111:3411–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508093>.
- [7] Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA, et al.

Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70:942–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.046>.

[8] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2022;75:524. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.05.006>.

[9] Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European Heart Journal* 2012;33:724–33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs016>.

[10] Carità P, Corrado E, Pontone G, Curnis A, Bontempi L, Novo G, et al. Non-responders to cardiac resynchronization therapy: Insights from multimodality imaging and electrocardiography. A brief review. *Int J Cardiol* 2016;225:402–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.037>.

[11] Bernard A, Donal E, Leclercq C, Schnell F, Fournet M, Reynaud A, et al. Impact of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Ventricular Mechanics: Understanding the Response through a New Quantitative Approach Based on Longitudinal Strain Integrals. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:700–8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.02.017>.

[12] Bernard A, Menet A, Marechaux S, Fournet M, Schnell F, Guyomar Y, et al. Predicting Clinical and Echocardiographic Response After Cardiac Resynchronization Therapy With a Score Combining Clinical, Electrocardiographic, and Echocardiographic Parameters. *Am J Cardiol* 2017;119:1797–802. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.046>.

[13] Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C, et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J*

Cardiovasc Imaging 2018. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey024>.

[14] Salem Omar AM, Shameer K, Narula S, Abdel Rahman MA, Rifaie O, Narula J, et al. Artificial Intelligence-Based Assessment of Left Ventricular Filling Pressures From 2-Dimensional Cardiac Ultrasound Images. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2018;11:509–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.05.003>.

[15] Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, Dudley JT, Sengupta PP. Machine-Learning Algorithms to Automate Morphological and Functional Assessments in 2D Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:2287–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.062>.

[16] Sengupta PP, Huang Y-M, Bansal M, Ashrafi A, Fisher M, Shameer K, et al. Cognitive Machine-Learning Algorithm for Cardiac Imaging CLINICAL PERSPECTIVE: A Pilot Study for Differentiating Constrictive Pericarditis From Restrictive Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2016;9:e004330. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004330>.

[17] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

[18] Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002;122:528–34.

[19] Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884–8.

[20] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al.

Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107–33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>.

[21] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2016;29:277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.

[22] Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *The American Journal of Cardiology* 1989;64:66–75. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90655-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90655-3).

[23] D'hooge J. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *European Journal of Echocardiography* 2000;1:154–70. <https://doi.org/10.1053/euje.2000.0031>.

[24] Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol* 2009;132:11–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.091>.

[25] Hisano R, Cooper G. Correlation of force-length area with oxygen consumption in ferret papillary muscle. *Circ Res* 1987;61:318–28.

[26] Urheim S, Rabben SI, Skulstad H, Lyseggen E, Ihlen H, Smiseth OA. Regional myocardial work by strain Doppler echocardiography and LV pressure: a new method for quantifying myocardial function. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2005;288:H2375–80. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00946.2004>.

[27] Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European Heart Journal* 2012;33:724–33.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs016>.

[28] Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2013;305:H996–1003. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00191.2013>.

[29] Vernooij K, Verbeek XAAM, Peschar M, Crijns HJGM, Arts T, Cornelussen RNM, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005;26:91–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi008>.

[30] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–80. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441202>.

[31] Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>.

[32] Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace* 2014;16:109–28. <https://doi.org/10.1093/europace/eut311>.

[33] Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306687>.

[34] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28:1-

39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.

[35] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J-C, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq337>.

[36] L. Breiman, “Random forests,” *Machine learning*, vol. 45, no. 1, pp. 5–32, 2001. n.d.

[37] Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. *Scikit-learn: Machine Learning in Python* n.d.:7.

[38] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* 1988;44:837. <https://doi.org/10.2307/2531595>.

[39] *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis* | Wiley. WileyCom n.d. <https://www.wiley.com/en-us/Finding+Groups+in+Data%3A+An+Introduction+to+Cluster+Analysis-p-9780471735786> (accessed May 17, 2020).

[40] Auricchio A, Prinzen FW. Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ J* 2011;75:521–7. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-1268>.

[41] Wold S, Esbensen K, Geladi P. Principal component analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 1987;2:37–52. [https://doi.org/10.1016/0169-7439\(87\)80084-9](https://doi.org/10.1016/0169-7439(87)80084-9).

[42] Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120>.

[43] Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac

resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615–22.

[44] Díaz-Infante E, Sitges M, Vidal B, Mont L, Delgado V, Marigliano A, et al. Usefulness of ventricular dyssynchrony measured using M-mode echocardiography to predict response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;100:84–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.054>.

[45] Van Bommel RJ, Ypenburg C, Borleffs CJW, Delgado V, Marsan NA, Bertini M, et al. Value of tissue Doppler echocardiography in predicting response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010;105:1153–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.018>.

[46] Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aaronson M, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:262–9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev288>.

[47] Risum N, Tayal B, Hansen TF, Bruun NE, Jensen MT, Lauridsen TK, et al. Identification of Typical Left Bundle Branch Block Contraction by Strain Echocardiography Is Additive to Electrocardiography in Prediction of Long-Term Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:631–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.020>.

[48] Lumens J, Tayal B, Walmsley J, Delgado-Montero A, Huntjens PR, Schwartzman D, et al. Differentiating Electromechanical From Non-Electrical Substrates of Mechanical Discoordination to Identify Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003744. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003744>.

[49] Gorcsan III J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance

and Reporting—A Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008;21:191–213. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.01.003>.

[50] Goldstein BA, Navar AM, Carter RE. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *Eur Heart J* 2017;38:1805–14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw302>.

[51] Samad MD, Wehner GJ, Arbabshirani MR, Jing L, Powell AJ, Geva T, et al. Predicting deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot using machine learning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:730–8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey003>.

[52] Lim P, Donal E, Lafitte S, Derumeaux G, Habib G, Réant P, et al. Multicentre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study). *Eur J Heart Fail* 2011;13:984–91. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr073>.

[53] Aalen JM, Donal E, Larsen CK, Duchenne J, Lederlin M, Cvijic M, et al. Imaging predictors of response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular work asymmetry by echocardiography and septal viability by cardiac magnetic resonance. *European Heart Journal* 2020;41:3813–23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa603>.

[54] Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, et al. Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients With Aortic Stenosis and Angiographically Normal Coronary Arteries. *Circulation* 2002;105:470–6. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102931>.

[55] Tzivoni D. Effect of transient ischaemia on left ventricular function and prognosis. *European Heart Journal* 1993;14:2–7. https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_A.2.

[56] Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *European Heart Journal* 2009;30:3037–47.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp351>.

[57] Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.005>.

[58] Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2012;13:827–33. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes115>.

[59] Garcia D, Barenbrug PJC, Pibarot P, Dekker ALAJ, van der Veen FH, Maessen JG, et al. A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2005;288:H1874–84. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00754.2004>.

[60] Korurek M, Yildiz M, Yuksel A. Simulation of normal cardiovascular system and severe aortic valve stenosis using equivalent electronic model. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology* 2010;10. <https://doi.org/10.5152/akd.2010.164>.

[61] Ugalde HMR, Ojeda D, Le Rolle V, Andreu D, Guiraud D, Bonnet J-L, et al. Model-Based Design and Experimental Validation of Control Modules for Neuromodulation Devices. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2016;63:1551–8. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2498878>.

[62] Calvo M, Le Rolle V, Romero D, Béhar N, Gomis P, Mabo P, et al. Model-based analysis of the autonomic response to head-up tilt testing in Brugada syndrome. *Computers in Biology and Medicine* 2018;103:82–92. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.10.007>.

[63] Calvo M, Le Rolle V, Romero D, Béhar N, Gomis P, Mabo P, et al. Recursive model identification for the analysis of the autonomic response to exercise testing in Brugada

syndrome. *Artificial Intelligence in Medicine* 2019;97:98–104.
<https://doi.org/10.1016/j.artmed.2018.11.006>.

[64] Hernández AI, Carrault G, Mora F, Bardou A. Model-based interpretation of cardiac beats by evolutionary algorithms: signal and model interaction. *Artificial Intelligence in Medicine* 2002;26:211–35. [https://doi.org/10.1016/S0933-3657\(02\)00078-7](https://doi.org/10.1016/S0933-3657(02)00078-7).

[65] Le Rolle V, Hernández AI, Richard P-Y, Donal E, Carrault G. Model-based analysis of myocardial strain data acquired by tissue Doppler imaging. *Artificial Intelligence in Medicine* 2008;44:201–19. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2008.06.001>.

[66] Taconne M, Le Rolle V, Owashi KP, Panis V, Hubert A, Auffret V, et al. Sensitivity Analysis and Parameter Identification of a Cardiovascular Model in Aortic Stenosis. 2021 Computing in Cardiology (CinC), Brno, Czech Republic: IEEE; 2021, p. 1–4. <https://doi.org/10.23919/CinC53138.2021.9662851>.

[67] Stergiopoulos N, Meister JJ, Westerhof N. Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1996;270:H2050–9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.270.6.H2050>.

[68] Smith BW, Andreassen S, Shaw GM, Jensen PL, Rees SE, Chase JG. Simulation of cardiovascular system diseases by including the autonomic nervous system into a minimal model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2007;86:153–60. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2007.02.001>.

[69] Mynard JP, Davidson MR, Penny DJ, Smolich JJ. A simple, versatile valve model for use in lumped parameter and one-dimensional cardiovascular models: A SIMPLE, VERSATILE VALVE MODEL FOR CARDIOVASCULAR MODELS. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 2012;28:626–41. <https://doi.org/10.1002/cnm.1466>.

[70] Owashi KP, Hubert A, Galli E, Donal E, Hernández AI, Le Rolle V. Model-based

estimation of left ventricular pressure and myocardial work in aortic stenosis. *PLOS ONE* 2020;15:e0229609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609>.

[71] Ojeda D, Le Rolle V, Harmouche M, Drochon A, Corbineau H, Verhoye J-P, et al. Sensitivity Analysis and Parameter Estimation of a Coronary Circulation Model for Triple-Vessel Disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2014;61:1208–19. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2296971>.

[72] Goldberger AL, Peng C-K, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiology of Aging* 2002;23:23–6. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00266-4).

[73] Galli E, Vitel E, Schnell F, Le Rolle V, Hubert A, Lederlin M, et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography* 2019;36:74–82. <https://doi.org/10.1111/echo.14210>.

[74] Kang D-H, Park S-J, Lee S-A, Lee S, Kim D-H, Kim H-K, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2020;382:111–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846>.

[75] Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2018;31:220–30. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.009>.

[76] Taconne M, Le Rolle V, Panis V, Hubert A, Auffret V, Galli E, et al. How myocardial work could be relevant in patients with an aortic valve stenosis? *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2022;jeac046. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac046>.

[77] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society

of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

[78] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.

[79] Haugaa KH, Deigaard LA. Global Longitudinal Strain. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71:1958–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.015>.

[80] Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S, Kim M-K, Hong K-S, Oh D-J. Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:618–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.061>.

[81] Omar AMS, Narula S, Abdel Rahman MA, Pedrizzetti G, Raslan H, Rifaie O, et al. Precision Phenotyping in Heart Failure and Pattern Clustering of Ultrasound Data for the Assessment of Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2017;10:1291–303. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.10.012>.

[82] Hulshof HG, Dijk AP, George KP, Hopman MTE, Thijssen DHJ, Oxborough DL. Exploratory assessment of left ventricular strain–volume loops in severe aortic valve diseases. *The Journal of Physiology* 2017;595. <https://doi.org/10.1113/JP273526>.

[83] Flachskampf FA, Biering-Sørensen T, Solomon SD, Duvernoy O, Bjerner T, Smiseth OA. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1071–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.07.004>.

[84] Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging.

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 2015;16:1–11.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>.

[85] Schneider C, Forsythe L, Somauroo J, George K, Oxborough D. The impact of preload reduction with head-up tilt testing on longitudinal and transverse left ventricular mechanics: a study utilizing deformation volume analysis. *Echo Res Pract* 2018;5:11–8.
<https://doi.org/10.1530/ERP-17-0064>.

[86] Zhu M, Chen H, Fulati Z, Liu Y, Su Y, Shu X. The value of left ventricular strain–volume loops in predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17. <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0153-3>.

[87] Lilli A, Baratto MT, Del Meglio J, Chioccioli M, Magnacca M, Svetlich C, et al. Three-dimensional simultaneous strain–volume analysis describes left ventricular remodelling and its progression: a pilot study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:520–7.
<https://doi.org/10.1093/ejehocard/jer073>.

[88] Lord R, George K, Somauroo J, Stembridge M, Jain N, Hoffman MD, et al. Alterations in Cardiac Mechanics Following Ultra-Endurance Exercise: Insights from Left and Right Ventricular Area-Deformation Loops. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2016;29:879-887.e1. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.05.004>.

[89] Oxborough D, Heemels A, Somauroo J, McClean G, Mistry P, Lord R, et al. Left and right ventricular longitudinal strain-volume/area relationships in elite athletes. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2016;32:1199–211.
<https://doi.org/10.1007/s10554-016-0910-4>.

[90] Donal E, Galli E, Fraser AG. Non-invasive estimation of left heart filling pressures: another nail in the coffin for E/e'? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1661–3.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.944>.

[91] Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and

Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:1961–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.059>.

[92] Hubert A, Girerd N, Le Breton H, Galli E, Latar I, Fournet M, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for identification of elevated left ventricular filling pressure. *Int J Cardiol* 2019;281:62–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.055>.

[93] Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2019;32:216–232.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.11.011>.

[94] Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:961–8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex067>.

[95] Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28:1171–1181.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.06.011>.

9 Annexes

9.1 Articles de la section 3.2.

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. 12, NO. 9, 2019
SEPTEMBER 2019:1878-98

Letters to the Editor 1887

Yoshinori Kanno, MD
Haruhito Yuki, MD
Tadashi Murai, MD, PhD
Tetsumin Lee, MD, PhD
Taishi Yonetsu, MD
Tsunekazu Kakuta, MD, PhD*

*Department of Cardiovascular Medicine
Tsuchiura Kyodo General Hospital
4-1-1, Otsuno, Tsuchiura
Ibaraki 300-0028, Japan

E-mail: kaz@joy.email.ne.jp
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.017>

© 2019 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

Please note: The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

1. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1639-53.
2. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:430-40.
3. Hamaya R, Yonetsu T, Kanaji Y, et al. Diagnostic and prognostic efficacy of coronary flow capacity obtained using pressure-temperature sensor-tipped wire-derived physiological indices. *J Am Coll Cardiol Intv* 2018;11:728-37.

New Multiparametric Analysis of Cardiac Dyssynchrony: Machine Learning and Prediction of Response to CRT



Although previous studies have suggested that the analysis of mechanical dyssynchrony can improve prediction of response to cardiac resynchronization therapy (CRT), current guidelines still neglect the value of left ventricular (LV) mechanical dyssynchrony assessed by imaging techniques, particularly echocardiography. Recently, machine-learning methods have offered new opportunities to analyze complex features in cardiology (1). We hypothesized that a multiparametric evaluation, based on the combination of electrocardiographic and echocardiographic parameters, analyzed by an automated machine-learning system based on the random forest (RF) method, could enhance the appraisal of the likelihood of reverse remodeling and prognosis of favorable clinical evolution after CRT.

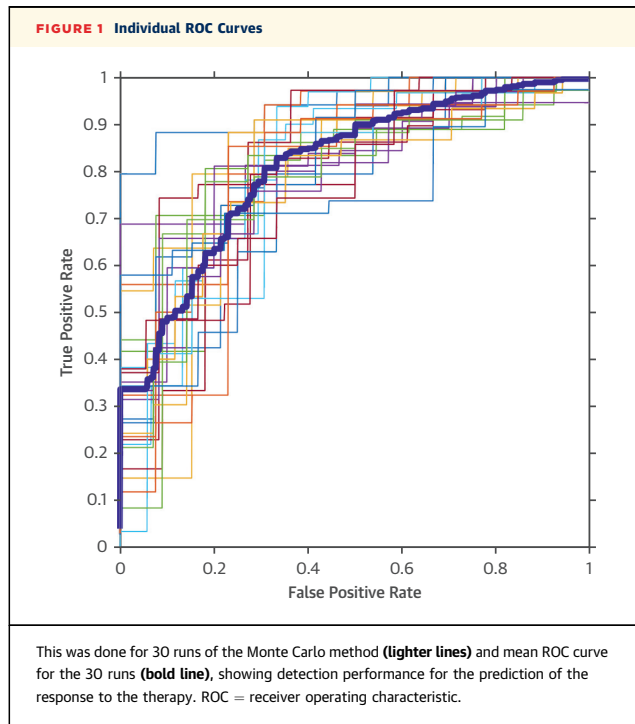
A total of 154 heart failure patients, with an ejection fraction <35% and QRS duration >120 ms, who had a CRT device implanted in Rennes University Hospital between 2010 and 2017, were retrospectively studied. A total of 109 patients (71%) were responders, defined by a decrease in LV end-systolic

volume $\geq 15\%$ at 6-month follow-up. The mean age of the overall population was 65 ± 10 years, and there were 103 (67%) men. Mean QRS width and LV ejection fraction were 164 ± 18 ms and $28 \pm 7\%$, respectively. Ischemic cardiomyopathy was identified in 45 (29%) patients. All patients had a complete baseline echocardiography before implantation (Ve9, Ve95, GE Healthcare, Horten, Norway) and at 6-month follow-up, with offline parameters measurement according to the current guidelines by a certified senior echocardiographer. Custom-made signal processing methods, developed with MATLAB software (Math-Works Inc.), were used to analyze automatically the 4-chamber longitudinal strain, providing 60 different features, particularly dyssynchrony parameters and integrals of regional longitudinal strain signals, as described in Bernard et al. (2). QRS duration was also included in the analysis as an additional feature.

Electrocardiogram (ECG) and echocardiographic parameters were selected first, based on a filtering cutoff of Pearson's coefficient >0.8 . The RF method was then applied to analyze the relative importance of the remaining features and to obtain the 6 most significant features. A final RF method was applied to the 6 selected features, with the objective of predicting response to CRT. A Monte Carlo cross-validation method with 30 runs was applied, using, in each run, different random sets of 70% of patients for training and 30% for testing.

Results showed a mean area under the curve (AUC) of 0.804 with a standard deviation of 0.03 (0.77 to 0.94) (Figure 1). In contrast, the best classification performance for a single variable was obtained with a strain-based measurement of myocardial wasted energy of the septal wall, with an AUC of 0.686, followed by QRS duration with an AUC of 0.668.

Our study demonstrates that the machine-learning approaches may be useful to improve the estimation of good candidates for CRT. Linear models are useful to find variables that are significantly different between groups, but these variables are not necessarily associated with outcomes. Through the iterative creation of models from a significant number of variables, machine learning allows the identification of the model that best fits the primitive clinical question. It optimally combines complementary information on the patients' susceptibility to respond favorably to a pre-defined treatment (3,4). Combining multiple data might allow a move to "precision medicine" (5). Moreover, this study underlines the complementary value of LV dyssynchrony parameters with respect to standard ECG analysis and proposes a method to estimate CRT response by combining a limited number of sensitive ECG and



echocardiography parameters. Finally, this approach demonstrated that a fast semiautomated echocardiographic method, based only on a longitudinal strain curve that is strongly reproducible even for novice readers, could provide useful information to better select CRT candidates. Although our population is limited, the Monte Carlo cross-validation method is robust through many tests using subgroups for learning and a subgroup for testing.

When analyzed in a multiparametric approach using machine-learning algorithms, a combination of echo-based parameters of LV dyssynchrony and QRS duration helped to improve the prediction of the response to CRT.

Erwan Donal, MD, PhD*†
 Arnaud Hubert, MD†
 Virginie Le Rolle, PhD
 Christophe Leclercq, MD, PhD
 Raphael Martins, MD, PhD
 Philippe Mabo, MD, PhD
 Elena Galli, MD, PhD
 Alfredo Hernandez, PhD
 *Service de Cardiologie
 University Hôpital Pontchaillou

Centre Cardio-pneumologique
 Rennes 35000, France
 E-mail: erwan.donal@chu-rennes.fr

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.009>

© 2019 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

Please note: The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. †Drs. Donal and Hubert contributed equally to this manuscript.

REFERENCES

1. Salem Omar AM, Shameer K, Narula S, et al. Artificial intelligence-based assessment of left ventricular filling pressures from 2-dimensional cardiac ultrasound images. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:509-10.
2. Bernard A, Donal E, Leclercq C, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on left ventricular mechanics: understanding the response through a new quantitative approach based on longitudinal strain integrals. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:700-8.
3. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, et al. Machine learning-based phenotyping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:74-85.
4. Kalscheur MM, Kipp RT, Tattersall MC, et al. Machine learning algorithm predicts cardiac resynchronization therapy outcomes: lessons from the COMPANION Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005499.
5. Califf RM. Future of personalized cardiovascular medicine: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3301-9.

The Effect of Blood Composition on T1 Mapping



Native myocardial T1 and extracellular volume (ECV) by cardiovascular magnetic resonance imaging are key biomarkers for assessing several heart muscle diseases. Their measurement, however, is influenced by blood T1, either due to myocardial vascular blood volume or via blood pool partial voluming. Different factors, including hematocrit, pH, temperature, sex, and oxygen pressure, are known to affect blood T1 (1,2) but the influence of blood biological constituents such as iron, lipids, or albumin is unknown.

Our goal was to assess this topic. With appropriate ethical approval and written informed consent, we prospectively recruited 77 healthy volunteers free of cardiovascular disease or diabetes, with normal 12-lead electrocardiography and normal cardiovascular magnetic resonance imaging. T1 mapping was performed at 1.5-T using all 3 primary approaches to the technique: MOLLI (MODified Look-Locker Inversion recovery) (3), ShMOLLI (Shortened MODified Look-Locker Inversion recovery) (4), and SASHA (Saturation recovery Single-sHot Acquisition) (5). Just before the scan, a blood sample was drawn and hemoglobin, hematocrit, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, creatinine, estimated glomerular filtration rate, iron, total iron-binding capacity,

9.2 Article de la section 3.3.

The International Journal of Cardiovascular Imaging
<https://doi.org/10.1007/s10554-020-02083-1>

ORIGINAL PAPER



Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using a multi-feature learning method

Alban Gallard¹ · Arnaud Hubert¹ · Otto Smiseth² · Jens-Uwe Voigt³ · Virginie Le Rolle¹ · Christophe Leclercq¹ · Auriane Bidaut¹ · Elena Galli¹ · Erwan Donal^{1,4} · Alfredo I. Hernandez¹

Received: 1 June 2020 / Accepted: 21 October 2020
© Springer Nature B.V. 2020

Abstract

We hypothesized that a multiparametric evaluation, based on the combination of electrocardiographic and echocardiographic parameters, could enhance the appraisal of the likelihood of reverse remodeling and prognosis of favorable clinical evolution to improve the response of cardiac resynchronization therapy (CRT). Three hundred and twenty-three heart failure patients were retrospectively included in this multicenter study. 221 patients (68%) were responders, defined by a decrease in left ventricle end-systolic volume $\geq 15\%$ at the 6-month follow-up. In addition, strain data coming from echocardiography were analyzed with custom-made signal processing methods. Integrals of regional longitudinal strain signals from the beginning of the cardiac cycle to strain peak and to the instant of aortic valve closure were analyzed. QRS duration, septal flash and different other features manually extracted were also included in the analysis. The random forest (RF) method was applied to analyze the relative feature importance, to select the most significant features and to build an ensemble classifier with the objective of predicting response to CRT. The set of most significant features was composed of Septal Flash, E, E/A, E/EA, QRS, left ventricular end-diastolic volume and eight features extracted from strain curves. A Monte Carlo cross-validation method with 100 runs was applied, using, in each run, different random sets of 80% of patients for training and 20% for testing. Results show a mean area under the curve (AUC) of 0.809 with a standard deviation of 0.05. A multiparametric approach using a combination of echo-based parameters of left ventricular dyssynchrony and QRS duration helped to improve the prediction of the response to cardiac resynchronization therapy.

Keywords Heart failure · Cardiac resynchronization therapy · Machine learning · Speckle-tracking echocardiography · 2D longitudinal strain

Alban Gallard and Arnaud Hubert have contributed equally to the building of the manuscript.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10554-020-02083-1>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Erwan Donal
erwan.donal@chu-rennes.fr

¹ Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI UMR 1099, 35000 Rennes, France

² Oslo University Hospital, Department of Cardiology, Oslo, Norway

³ Department of Cardiovascular Diseases, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

⁴ Service de Cardiologie – Hôpital Pontchaillou – CHU Rennes, 35033 Rennes, France

Introduction

Cardiac resynchronization therapy (CRT) do not benefit to approximately 30% of implanted patients. Previous studies have suggested that the analysis of mechanical dyssynchrony can improve prediction of response to CRT. Guidelines for (CRT) [1, 2] still neglect the value of left ventricular (LV) mechanical dyssynchrony, as assessed with imaging techniques, particularly because of the negative results of previous well-conducted trials and the lack of large convincing study performed until this period with new imaging tools and methods [3]. Recently, new approaches, based on modeling and/or animal experimental validation studies, have been successfully proposed [4–9]. Therefore, different teams have got very encouraging results using mainly longitudinal strain data that could be automatically computed. These approaches appeared to be robust but are not yet evaluated

Published online: 23 November 2020

Springer

in a large group of patients coming from different institutions. Also, in most situations these methods cannot reflect totally the complexity of a dyssynchronized heart, and of the prediction of response to CRT. Several factors have been identified, which are associated with CRT response rate, including patient selection, device programming, and lead position [10]. With regard to patient selection, the current US and European guidelines have emphasized ECG criteria, and they provide the strongest support for CRT implant in the presence of left bundle branch block (LBBB) and QRS duration ≥ 150 ms [1, 2]. However, these same clinical trials identified other clinical characteristics associated with response. These include the presence and severity of heart failure, gender, age, and renal function. Moreover, dichotomizing continuous variables such as age or QRS duration may sub-optimally stratify response [11].

Data Mining represents an interesting method to identify phenogroups. Cikes and al. used this approach to find two phenogroups with a high proportion of clinical characteristics useful for the prediction to the response to CRT [12]. However, this method does not provide information about the relative importance of the clinical markers that may be useful for the estimation of CRT response. Moreover, this method is not intended to classify the patients according to their response to CRT.

Machine learning offers the potential to improve the accuracy and reliability of echocardiographically-derived biomarkers, which is central to modern diagnosis and management of heart diseases [1]. Clinical utility depends entirely on the skill of users who are trained in image acquisition, analysis, and interpretation. Automated machine learning systems may assist the clinician in the interpretation of high-volume multiparametric features extracted from cardiac ultrasound images. This approach may also reduce variability and improve diagnostic accuracy, particularly for novice users with limited experience [13, 14]

We hypothesized that a multiparametric evaluation, based on the combination of echocardiographic data, dyssynchrony parameters and QRS duration could improve appraisal of the likelihood of LV reverse remodeling and of the prospects for favorable clinical evolution. Therefore, we apply the Random Forest (RF) method to analyze a set of features describing LV mechanical dyssynchrony from pre-implantation echocardiography, along with QRS duration, in order to estimate CRT response on heart failure patients.

Methods

Study design

This retrospective multicenter study included patients with symptomatic heart failure, an ejection fraction $< 35\%$ and

QRS duration > 120 ms, referred to Rennes University Hospital (Rennes, France), to the University Hospital of Oslo (Oslo, Norway) and the Universitair Ziekenhuis Leuven (Leuven, Belgium) for implantation of a CRT between 2010 and 2017. At the moment of selection for CRT, all patients received optimized medical therapy.

The study was conducted in the Rennes, Oslo and Leuven University Hospitals and it was carried out in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki on research in human subjects and with the procedures of the Medical Ethics Committee (CNIL declaration n 1620030V.0).

Cardiac resynchronization device implantation and follow-up

Indications for CRT implantation were based on the 2010 Focused Update of ESC guidelines for device use in heart failure therapy [15]. Each patient had the implantation performed during the month following echocardiography. When required, patients received an implantable cardiac defibrillator.

All patients were followed up at 6-month after CRT implantation with an at-rest echocardiography. Responders were defined as having a $\geq 15\%$ decrease in LV end-systolic volume at the 6-month follow-up, as compared with baseline [15].

Echocardiography analysis

All patients had a complete baseline echocardiography before implantation (GE, Vingmed System 7, Ve9, Ve95, Horten, Norway) including standard gray-scale (frame rate ≥ 60 Hz). Two-dimensional echocardiographic, Doppler, and pulse-TDI parameters were measured according to the guidelines of the American Society of Echocardiography [16] by a certified senior echocardiographer (ED, OS, J-UV). All measurements were averaged for three cardiac cycles. LV volumes and ejection fraction (EF) were calculated using the biplane modified Simpson method. Systolic ejection time was measured by recording aortic flow with pulsed-wave Doppler imaging. It was defined as the time between the onset of the QRS and aortic valve closure.

Integral-derived longitudinal strain parameters

In order to obtain LV strain curves, two-dimensional gray-scale images were acquired in the standard apical 4-chamber (4ch), 3-chamber (3ch) and 2-chamber (2ch) views, at a frame rate of at least 60 frames/s. Offline analysis was performed using a previously validated software pack (BT12-EchoPAC PC V202.0.0, GE Healthcare, Horten, Norway). During off-line analysis, a line was traced along

the endocardium's inner border in each of the three apical views on an end-systolic frame, and a region of interest was automatically defined between the endocardial and epicardial borders, with global longitudinal strain (GLS) then automatically calculated from the strain in the three apical views.

Close attention was paid to the placement of timing markers (onset of the QRS and aortic valve closure), as described in the previous section. Custom-made methods and algorithms, developed with Python software (Python Software Foundation, USA), were used to analyze three text files. Each file contains the longitudinal strain time series of apical 4ch, 3ch and 2ch views. The strain time series corresponded to six myocardial segments per file (BS: Basal Septal, MS: Mid Septal, AS: Apical Septal, BL: Basal Lateral, ML: Mid Lateral, AL: Apical Lateral for 4ch; BP: Basal Posterior, MP: Mid Posterior, AP:

Apical Posterior, BAS: Basal Anteroseptal, MAs: Mid Anteroseptal, AAs: Apical Anteroseptal for 3ch; BI: Basal Inferior, MI: Mid Inferior, AI: Apical Inferior, BA: Basal Anterior, MA: Mid Anterior, AA: Apical Anterior for 2ch). The onset of the QRS ($T_{vw, QRS}$) and the instant of the aortic valve closure ($T_{vw, avc}$) are extracted for each view vw (Fig. 1a). The instant of the longitudinal strain peak ($T_{vw, peak}^{seg}$) and its amplitude (P_{vw}^{seg}) are extracted from every strain signal for each view vw and each segment seg (Fig. 1a):

$$vw \in \{4ch, 3ch, 2ch\}$$

$$seg \in \{BS, MS, AS, BL, ML, AL\} \text{ if } vw = 4ch$$

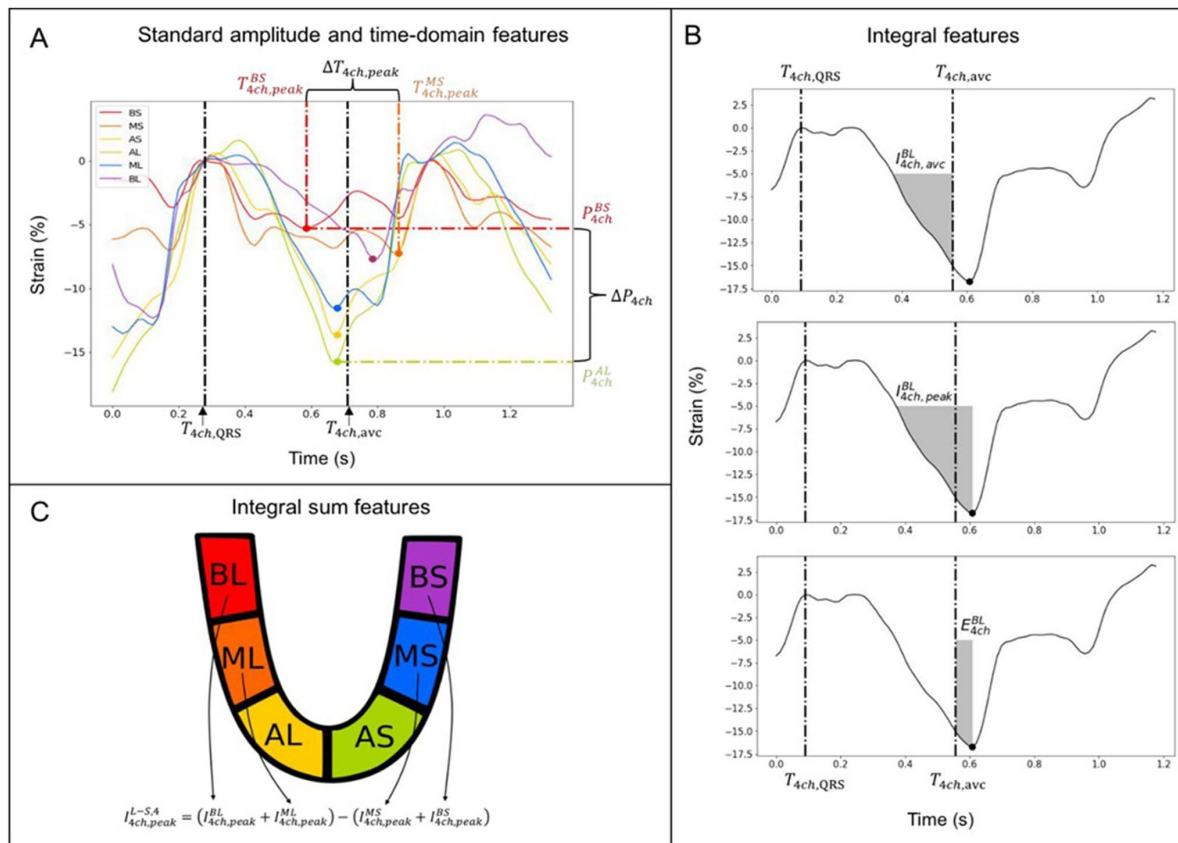


Fig. 1 Main integral-derived parameters calculated from apical 4-chamber longitudinal strain time series corresponding to 6 myocardial segments (BS: Basal Septal, MS: Mid Septal, AS: Apical Septal, BL: Basal Lateral, ML: Mid Lateral, AL: Apical Lateral). Panel A shows the strain signals for all segments of the 4ch. Black vertical lines correspond to the manually identified onset of the QRS ($T_{4ch, QRS}$) and the aortic valve closure instant ($T_{4ch, avc}$). The color dots correspond to the peak strain value $P_{4ch, peak}^{seg}$ of each segment,

arriving at time ($T_{vw, peak}^{seg}$). Panel B shows the BL strain signal. The gray shaded area represents the integral for the basal lateral segment: (top) to the instant of aortic valve closure ($I_{4ch, avc}^{BL}$), (middle) to the instant of strain peak ($I_{4ch, peak}^{BL}$), (bottom) between the instant of aortic valve closure and the instant of strain peak (E_{4ch}^{BL}). Panel C shows the identification of the different segments on the 4ch view with the disparity between the septal and lateral walls ($I_{4ch, peak}^{L-S}$) is obtained as the difference between septal and lateral integrals, excluding the apex

$seg \in \{BP, MP, AP, BAs, MAs, AAs\}$ if $vw = 3ch$

$seg \in \{BI, MI, AI, BA, MA, AA\}$ if $vw = 2ch$

Several features were extracted from the integrals: from the QRS onset to the next QRS onset ($I_{vw,tot}^{seg}$), from the QRS onset to the instant of longitudinal strain peak ($I_{vw,peak}^{seg}$), and to the aortic valve closure ($I_{vw,avc}^{seg}$) (Fig. 1b). All values greater than -5% were excluded from the calculation of the integral because they were considered as having a low signal-to-noise ratio.

Several combined features were calculated from these integral-derived parameters. Disparities between regional cumulated longitudinal strain were assessed as the difference between selected integral parameters. For example, the disparity between the septal and lateral wall (excluding the apical area) is expressed as: $I_{4ch,peak}^{L-S,A} = (I_{4ch,peak}^{BL} + I_{4ch,peak}^{ML}) - (I_{4ch,peak}^{MS} + I_{4ch,peak}^{BS})$ when considering the integral to peak (Fig. 1c). A marker of the efficiency of the cumulative strain after strain peak was calculated for each segment as $E_{vw}^{seg} = |I_{vw,avc}^{seg}| - |I_{vw,peak}^{seg}|$. Negative values of this marker reflect an inefficient (or wasted) cumulative strain, acting after AVC (Fig. 1b). Global features involving this parameter were calculated. For example, the sum of E_{4ch}^{seg} for the segments present in the lateral wall is calculated as $E_{4ch}^{L,6}$ and will become $E_{4ch}^{L,4}$ if the apical area is removed. This custom-made algorithm also provides automatic measurements of dyssynchrony parameters: the mean and the standard deviation in the time to strain peak of the six segments, the difference between maximum and minimum times to strain peak ($\Delta T_{vw,peak}$), the

mean and the standard deviation in the strain signal integrals (Fig. 1a). These parameters could also be evaluated on a subset of segments.

In addition, several features were manually obtained: QRS duration, LVEF, Septal Flash (SF), Apical Rocking (AR), pulmonary arterial systolic pressure (PASP), E, A, E/A, E/EA, left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and left ventricular end-systolic volume (LVESV). A total of 311 different features were extracted for each patient in this step.

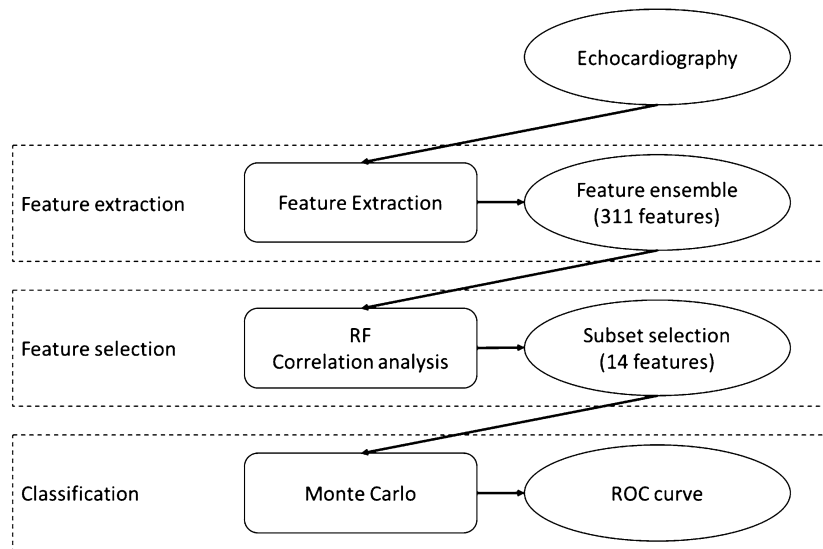
Statistical analysis

The clinical and echocardiographic parameters were statistically analyzed. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation, and qualitative variables were given in numbers and percentages. The clinical and echocardiographic parameters between responders and non-responders were compared by unpaired t-test or Pearson χ^2 test where appropriate.

Machine learning algorithm

A general diagram of the machine learning method applied in this paper is shown in Fig. 2. A feature extraction phase was firstly applied by estimating the integral-derived markers described above for each patient on the database, as well as the mentioned manually-obtained features. The second phase (feature selection) consisted in estimating a reduced subset of the originally extracted features, providing the most meaningful information for the estimation of CRT

Fig. 2 General diagram of the machine learning method applied in this paper. RF: Random Forrest; ROC: Receiving operating curves



response. Finally, a Monte Carlo-based evaluation phase was applied in order to evaluate the proposed classifier and its robustness.

A particular interest was paid to the selection of a machine learning method suited to this problem. Indeed, the problem under study presents highly unbalanced classes (around 70% of the patients are responders, while 30% are non-responders) and may be prone to overfitting. We have thus chosen to apply an ensemble of decision trees for optimal, multi-parameter classification and estimation of the patient response to CRT, using the random forest (RF) method. RF is a popular and versatile supervised ensemble learner method that is based on the training of a set of uncorrelated trees in order to estimate a target variable for classification or regression purposes [17]. Each tree on the RF is estimated using a different subset of patients and a different subset of features that are selected randomly with replacement from a learning set. Performance of the RF can be estimated during the learning process by using as input the data that was excluded for the learning of each tree, known as “out-of-bag” (OOB) data. The output of the RF is obtained by applying a majority vote on the decisions from individual trees that were trained without using the data being evaluated. Also, during the learning process, the sensitivity (or importance) of each input feature on performance can be estimated, by comparing an OOB performance metric obtained when using the feature under study versus that obtained when this feature is not used.

Feature selection phase

The objective of this phase is to estimate the features (variables) providing the most relevant information for the estimation of CRT response in this dataset. A reduced feature set, selected from the most relevant and linearly uncorrelated features will be kept for the construction of the final classifier, in order to simplify the estimated models, reduce computation time and minimize the effect of overfitting.

All patients in the database were used in this first phase for feature selection. Three hundred trees were used in this phase and the AUC obtained from OOB data was analyzed in order to estimate the relative feature importance. Finally, we have analyzed the linear correlation between each pair of features by estimating the covariance matrix. Features with a high (>0.7) correlation index were identified and only the feature presenting the highest relative importance between these correlated features was kept for further analysis.

Ensemble classifier estimation

The reduced feature set estimated in the previous phase was used to train and evaluate a set of RF classifiers. After a first step concerning the optimization of the number of trees

to be learned in this phase, a Monte Carlo cross-validation method was used to select randomly, without replacement, 80% of the patients for learning purposes and 20% of the patients for testing. This process was applied for 100 runs, on 100 different learning and test sets. ROC curves and the corresponding AUC were estimated for each run using the test set in order to evaluate the classification performance of the proposed method.

All RF classifiers in this work were learned using the ‘gini’ criterion, with a maximum tree depth of 12 for the feature selection phase and 6 for the ensemble classification phase. Implementation of the machine learning method was performed in Python language, using the scikit-learn implementation of the RF method [18].

Results

Global population

We therefore studied 323 heart failure patients. Main clinical and echocardiographic data from the overall population and based on CRT response are shown in Table 1. The mean age of the overall population was 66 ± 11 years, males were 224 (69%). Mean QRS width and LVEF were 165 ± 21 ms and $28 \pm 7\%$ respectively. Ischemic cardiomyopathy was identified in 106 (33%) patients.

At 6-month follow-up, 221 patients (68%) were responders to CRT according to the volumetric criteria. CRT-responders were more often women (37 vs 18%, $p=0.006$), with higher prevalence of non-ischemic heart disease, septal flash and higher GLS. QRS duration was higher in responders and LVEDV was lower, whereas percentage of typical LBBB and LVEF mean value did not significantly differ between responders and non-responders.

Feature selection

The two first columns of Table 2 show the results obtained after OOB analysis during the first phase of feature selection. The 20 most important features are presented in the table. The three most important were clinical features (SF, E/A, E). Six out of 20 were clinical features and the 14 others were extracted from strain curves. All different types of features extracted from strain curves were present in the 20 most important features, except $I_{vw,ave}^{seg}$. Moreover, only the feature from 4ch view are in the 20 most important features and none from 2ch and 3ch views.

After the OOB analysis, the covariance matrix was calculated. The features correlated to a feature with a higher OOB score are indicated in the third column of Table 2. Only features extracted from strain curves were correlated.

Table 1 Baseline clinical and echocardiographic characteristics of cardiac resynchronization responders vs. non-responders in the global population

	All N=323	Non-responders N=102 (32%)	Responders N=221 (68%)	<i>p</i> -value
Age, years	66 ± 11	66 ± 11	66 ± 10	0.83
Males, n (%)	224 (69)	84 (82)	140 (63)	0.006
IHD, n (%)	106 (33)	56 (55)	50 (23)	<0.0001
NYHA I or II, n (%)	191 (59)	49 (48)	142 (64)	
NYHA III or IV, n (%)	126 (39)	50 (49)	76 (34)	
QRS duration, msec	165 ± 21	161 ± 21	167 ± 21	0.002
LBBB, n (%)	282 (87)	78 (76)	204 (92)	0.02
SF, n (%)	208 (64)	35 (34)	173 (78)	< 0.0001
LVEDV, ml	215 ± 80	235 ± 75	206 ± 80	0.0005
LVESV, ml	156 ± 68	169 ± 68	150 ± 67	0.005
LVEF, %	28 ± 7	29 ± 8	28 ± 7	0.36
GLS, %	- 8.7 ± 3.4	- 7.5 ± 2.9	- 9.3 ± 3.4	< 0.0001
Beta-blockers, n (%)	262 (81)	89 (87)	173 (78)	0.19
ACE-Is/ARBs, n (%)	226 (70)	68 (67)	158 (71)	0.49
Diuretics, n (%)	201 (62)	75 (74)	126 (57)	0.017

ACE-I angiotensin converting enzyme inhibitors, *ARBs* angiotensin II receptor blockers, *IHD* ischemic heart disease, *GLS* global longitudinal strain, *LBBB* left bundle branch block, *LVEDV* left ventricular end-diastolic volume, *LVESV* left ventricular end-systolic volume, *SF* septal flash

Moreover, the correlation was always between two features coming from the same segment or wall (L-S, ML, AL).

The first 14 non-correlated variables of this list were selected and another OOB analysis procedure was applied to the selected features in order to estimate their relative importance for the prediction of CRT response. The results are presented in the last column of Table 2. In this set of features, six were clinical (*SF*, *E/A*, *E*, *LVEDV*, *E/EA* and *QRS*) and eight were extracted from strain curves ($P_{4ch,peak}^{ML}$, $P_{4ch,peak}^{AL}$, $I_{4ch,tot}^{L-S,A}$, $T_{4ch,peak}^{Mean,6}$, $T_{4ch,peak}^{MS}$, $E_{4ch}^{L,6}$, $I_{4ch,peak}^{AS}$ and $T_{4ch,peak}^{BS}$). After the second OOB analysis, the two first features were the same (*SF* and *E/A*). However, the rank of the other features changed.

Ensemble classification results

The number of trees used for the ensemble classifier was set to 300, as a compromise between computational burden and AUC performance. Figure 3 shows individual ROC curves for the 100 realizations of the Monte Carlo evaluation method along with the mean ROC curve (bold line) for these 100 realizations. The mean and standard deviation of the AUC for the 100 runs was of 0.809 ± 0.05 .

ROC curves were also calculated for each one of the selected features independently, during the Monte Carlo evaluation (Fig. S1, Supplementary Material). The best classification performance from a single variable was obtained for *SF*, with an AUC of 0.727 ± 0.055 , followed by $T_{4ch,peak}^{MS}$, with an AUC of 0.655 ± 0.068 .

Discussion

With AUC = 0.809, our study demonstrates that machine-learning approaches may be useful for improving the estimation of good candidates for CRT. This approach can provide a way to optimally combine complementary information on the patients' susceptibility to respond favorably to the treatment. Furthermore, it provides a convenient method to perform multi-dimensional data fusion coming from different sources (ECG, manual echocardiography, semi-automated features from echocardiography) by selecting the most significant features to predict CRT response.

Role of cardiac imaging in the prediction of CRT response

Since the disappointing results of PROSPECT [3] came out, many questions remained on the real clinical value of mechanical dyssynchrony. Although interesting and very convincing studies showing the potential role of imaging in the prediction of CRT response have been published, these surveys are plagued by the lack of reproducibility [19–21]. With the only exception of the apical rocking and the septal flash (PREDICT-HF⁷), no imaging parameter has, up to now, demonstrate any clinical value when applied in multicentric studies involving a large number of investigators with different levels of expertise. The issue of the selection of patients for CRT remains an open problem and more than 30% of non-response has been reported in the latest studies, even though, guidelines are still based only on ECG criteria [10].

Table 2 20 most important features extracted and explored during the first analysis phase of this study with their corresponding normalized relative importance, as estimated through the OOB analysis method

Features	Importance with all features	Correlate to	Importance after selecting the best features (rank)
<i>SF</i>	1		1 (1)
<i>E/A</i>	0.667		0.968 (2)
<i>E</i>	0.511		0.792 (6)
$P_{4ch,peak}^{ML}$	0.384		0.764 (7)
$P_{4ch,peak}^{AL}$	0.377		0.713 (9)
$I_{4ch,tot}^{L-S,A}$	0.356		0.850 (3)
<i>LVEDV</i>	0.354		0.817 (4)
$T_{4ch,peak}^{Mean,6}$	0.345		0.716 (8)
$T_{4ch,peak}^{MS}$	0.343		0.697 (11)
$I_{4ch,peak}^{L-S,A}$	0.342	$I_{4ch,tot}^{L-S,A}$	
$E_{4ch}^{L,6}$	0.340		0.804 (5)
<i>E/EA</i>	0.334		0.711 (10)
$E_{4ch}^{L-S,A}$	0.322	$I_{4ch,tot}^{L-S,A}$	
<i>QRS</i>	0.280		0.590 (14)
$I_{4ch,peak}^{ML}$	0.278	$P_{4ch,peak}^{ML}$	
E_{4ch}^{ML}	0.277	$P_{4ch,peak}^{ML}$	
$I_{4ch,peak}^{AS}$	0.275		0.650 (12)
$I_{4ch,tot}^{AL}$	0.266	$P_{4ch,peak}^{AL}$	
$I_{4ch,tot}^{ML}$	0.264	$P_{4ch,peak}^{ML}$	
$T_{4ch,peak}^{BS}$	0.252		0.643 (13)

The correlation with a most important features is also provided in the third column. The last column shows the normalized relative importance obtained during an OOB analysis using the uncorrelated features of this Table

LVEDV left ventricular end-diastolic volume, *SF* septal flash

Risum et al. have recently demonstrated that in patients with typical LBBB, LV mechanical dyssynchrony apprehended by echocardiography can be absent [22]. On the other hand, Lumens et al have developed the hypothesis that LV mechanical discoordination due to an electrical substrate is more likely to respond to CRT [9].

With respect to previous methods based on the assessment of mechanical delays between opposite LV walls [23], the semi-quantitative analysis of strain traces [22] or on the visual assessment of dyssynchrony alone [7] our approach based on the computational automatic analysis of strain time series has several advantages: (1) Strain features extraction is a semi-automatic, more and more operator-independent analysis, performed from good quality strain data; (2) it allows the joint assessment of LV wall delay and a comprehensive analysis of strain peaks and integrals; (3) it uses data coming from different sources (ECG and echocardiography) exploring both electrical and mechanical aspects of heart failure.

In the present study, the two first features with the highest feature importance score (*SF* and *E/A*) are echocardiographic features manually extracted (Table 2). *SF* is the most tested and known marker of dyssynchrony but failed to prove an added value in a past study [3]. *E/A* could be a marker of atrio-ventricular dyssynchrony but also of diastolic and left atrial dysfunctions. Other manually-obtained features are also selected at the fourth, sixth, tenth and fourteenth positions (*LVEDV*, *E*, *E/EA* and *QRS* duration).

The difference of integral between the lateral and the septal walls over the totality of the signal $I_{4ch,tot}^{L-S,A}$ is the third most important feature. The negative values of the efficiency parameter calculated on the lateral wall ($E_{4ch}^{L,6}$) – an indirect measure of myocardial wasted energy – had the fifth feature importance score. These findings are in line with previous observations which show that the myocardial wasted energy is more pronounced in CRT-responders [5, 24–26], and be used as a target of biventricular pacing. Interestingly, QRS duration is not located within the most predictive variables (14th position). Moreover, LVEF did not appear in the 20 most significant features. This effect is certainly caused by the construction of the dataset. Indeed, the majority of patients in our study had high QRS duration and low LVEF.

The other high-ranking variables including timing indices ($T_{4ch,peak}^{Mean,6}$, $T_{4ch,peak}^{MS}$ and $T_{4ch,peak}^{BS}$) represent the LV mechanical delay and are well known markers of LV dyssynchrony. $P_{4ch,peak}^{ML}$ and $P_{4ch,peak}^{AL}$ are the amplitude of the strain signal in the lateral wall, representing the myocardial viability of these segments (a very low amplitude could be observed in sequestral ischemic segments). Finally, $I_{4ch,peak}^{AS}$ is an estimation of the mechanical performance of the septo-apical segment. These results confirm our results published previously, on a smaller database and with a more limited set of features [27].

Interest of the fusion of multidimensional data

The multi-dimensional integration of information is the fundament of clinical reasoning that is instinctively applied by physicians for treating patients. Nevertheless, in the field of CRT the integration of parameters such as electrophysiological data, LV contractile function, and circulatory properties might be too complex for human analysis. This complexity probably requires the overcoming of conventional linear multivariable analysis in favor of more advanced classifiers, allowing for a non-linear estimation of the complex relationships between the predicting variables and the outcome [28].

Linear models and data mining are useful in association analyses, in order to find variables that are significantly different between groups. However, these variables are not necessarily associated with outcomes, whereas the predictive role of other variables might be masked by variable

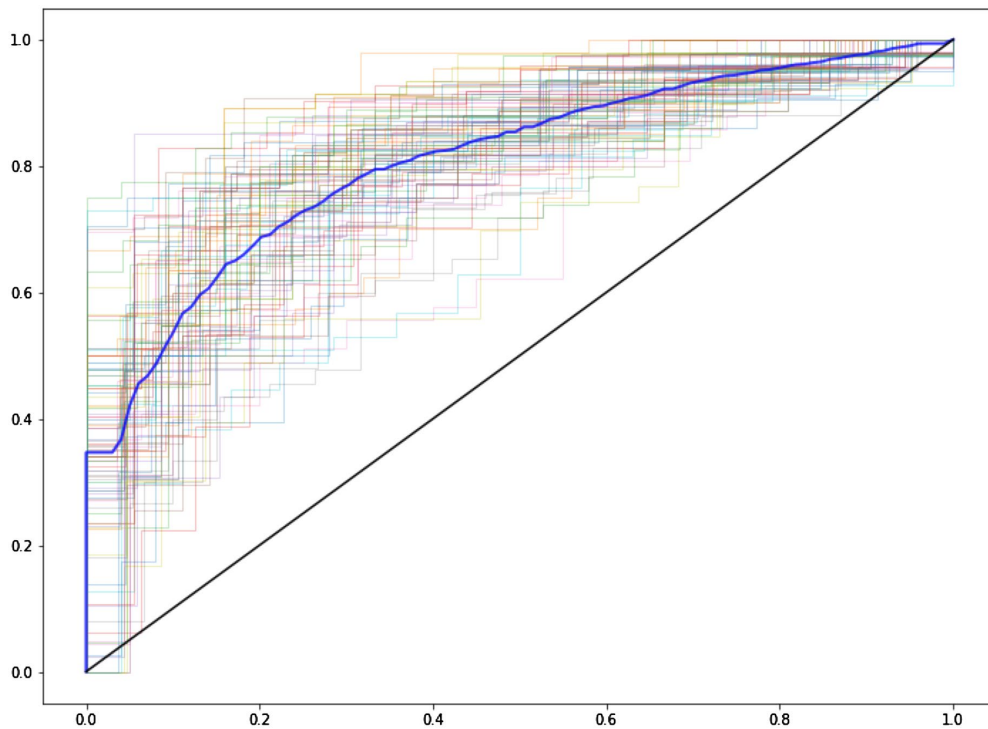


Fig. 3 ROC curves for 100 runs of the Monte Carlo method (light lines) and mean ROC curve for the 100 runs (bold blue line), showing detection performance for the prediction of the response to the therapy

interactions [29]. Through the iterative creation of models from a significant number of variables, machine learning allows the identification of the model that best fit the primitive clinical question.

In the field of cardiac imaging, machine learning has already given interesting results in the differentiation of athlete's heart from hypertrophic cardiomyopathy [30] and in the classification of constrictive versus restrictive pericarditis [31]. In the present study, we offer a valuable application of machine learning in the field of CRT. Our model, combining classical echocardiography, strain integral analysis and ECG characteristics has shown a very elevated statistical performance (AUC 0.809) with respect to current methods. Indeed, the performance obtained with the proposed method is higher than that observed for any of the other features taken individually (best AUC 0.727). Of note, for individual ROC curves, the significant uncertainty, with large standard deviations, is a marker of the necessity of large populations to have stable results. The machine learning approach lead to robust and higher predictive values for response to CRT than what has been previously demonstrated using conventional methodological approaches [3, 7, 25]. Moreover, our analysis has the merit to underscore the role of LV dyssynchrony

parameters over simple ECG analysis in the prediction of CRT response.

In our daily clinical practice, most of imagers studying dyssynchrony are convinced that imaging could be helpful in addition to ECG. But, published studies were unable yet to demonstrate that sufficiently to impact guidelines. Machine learning in imaging patients for CRT would be akin to interacting with an imaging expert.

Limitations

There was a limited number of patients and none was treated by sacubitril-valsartan. Although the proposed RF method provides an interesting performance and robustness with respect to other methods in the literature, the variance of the markers obtained from the Monte Carlo approach could still be reduced by using a larger dataset for the learning phase. A larger database would allow the introduction of more variables in the model, including clinical variables. Another limitation is related to the black-box nature of the proposed model. Although the Random Forest method allows for an analysis of the most significant features contributing to the

final decision, this method does not deliver an intelligible marker leading to the final decision. Indeed, this final decision is obtained in our case from the fusion of the output of 300 different, individual decision trees. Further analysis can be performed to increase the intelligibility of this markers, using complementary methods, such as the identification of physiological models [32].

Finally, in the present study, only strain traces coming from GE-healthcare echo- machines were used.

Conclusion

When analyzed in a multiparametric machine learning approach, a combination of echo-based parameters of LV-function and QRS duration, helped to improve the predicting value of imaging approach for the response to cardiac resynchronization therapy.

Acknowledgements This work was partially supported by the French National Research Agency (ANR), under grant ANR-16-CE19-0008-01 (project MAESTRO). We thank Oslo and Leuven teams for their participation in this study.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest There are no commercial products involved in this study.

References

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200
- Normand C, Linde C, Singh J, Dickstein K (2018) Indications for cardiac resynchronization therapy: a comparison of the major international guidelines. *JACC Heart Fail* 6:308–316
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al (2008) Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 117:2608–2616
- Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P et al (2018) Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19(9):1010–1018
- Bernard A, Donal E, Leclercq C, Schnell F, Fournet M, Reynaud A et al (2015) Impact of cardiac resynchronization therapy on left ventricular mechanics: understanding the response through a new quantitative approach based on longitudinal strain integrals. *J Am Soc Echocardiogr* 28:700–708
- Mada RO, Lysyansky P, Duchenne J, Beyer R, Mada C, Muresan L et al (2016) New automatic tools to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 29:966–972
- Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aaronson M et al (2016) Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:262–269
- Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW et al (2012) A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J* 33:724–733
- Lumens J, Tayal B, Walmsley J, Delgado-Montero A, Huntjens PR, Schwartzman D et al (2015) Differentiating electromechanical from non-electrical substrates of mechanical discoordination to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 8:e003744
- Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C (2017) Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 38:1463–1472
- Cleland JGF, Mareev Y, Linde C (2015) Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 36:1948–1951
- Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, Duchateau N, Piella G, Butakoff C et al (2019) Machine learning based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 21(1):74–85
- Darcy AM, Louie AK, Roberts LW (2016) Machine learning and the profession of medicine. *JAMA* 315:551–552
- Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP (2018) Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart; heartjnl*-2017-311198
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J-C, Linde C, McMurray J et al (2010) ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 31:2677–2687
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28:1–39.e14
- Breiman L (2001) Random forests. *Mach Learn* 45(1):5–32
- Abraham A, Pedregosa F, Eickenberg M, Gervais P, Mueller AS, Kossaifi J, Gramfort A, Thirion B, Varoquaux G (2014) Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Front Neuroinform* 8:14. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00014>
- Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G et al (2002) Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 40:1615–1622
- Díaz-Infante E, Sitges M, Vidal B, Mont L, Delgado V, Marigliano A et al (2007) Usefulness of ventricular dyssynchrony measured using M-mode echocardiography to predict response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 100:84–89
- Van Bommel RJ, Ypenburg C, Borleffs CJW, Delgado V, Marsan NA, Bertini M et al (2010) Value of tissue Doppler echocardiography in predicting response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 105:1153–1158
- Risum N, Tayal B, Hansen TF, Bruun NE, Jensen MT, Lauridsen TK et al (2015) Identification of typical left bundle branch block contraction by strain echocardiography is additive to

- electrocardiography in prediction of long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 66:631–641
23. Gorcsan J III, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA et al (2008) Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 21:191–213
 24. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA et al (2018) Value of myocardial work estimation in the prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 31:220–230
 25. Lim P, Donal E, Lafitte S, Derumeaux G, Habib G, Réant P et al (2011) Multicentre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study). *Eur J Heart Fail* 13:984–991
 26. Vecera J, Penicka M, Eriksen M, Russell K, Bartunek J, Vanderheyden M, Smiseth OA (2016) Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:624–632
 27. Donal E, Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Martins RP, Mabo P et al (2019) New multiparametric analysis of cardiac dyssynchrony: machine learning and prediction of response to CRT. *J Am Coll Cardiol Img* 12:1887–1888
 28. Goldstein BA, Navar AM, Carter RE (2017) Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *Eur Heart J* 38:1805–1814
 29. Samad MD, Wehner GJ, Arbabshirani MR, Jing L, Powell AJ, Geva T et al (2018) Predicting deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot using machine learning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19:730–738
 30. Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, Dudley JT, Sengupta PP (2016) Machine-learning algorithms to automate morphological and functional assessments in 2D echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 68:2287–2295
 31. Sengupta PP, Huang Y-M, Bansal M, Ashrafi A, Fisher M, Shameer K et al (2016) Cognitive machine-learning algorithm for cardiac imaging clinical perspective: a pilot study for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 9(6):e004330. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004330>
 32. Le Rolle V, Hernández AI, Richard P, Donal E, Carrault G (2008) Model-based analysis of myocardial strain data acquired by Tissue Doppler Imaging. *Artif Intell Med* 44:201–219

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

9.3 Article de la section 3.4.



European Society of Cardiology
European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2021) 00, 1–8
doi:10.1093/ehjci/jeaa422

Left ventricular strain for predicting the response to cardiac resynchronization therapy: two methods for one question

Arnaud Hubert^{1†}, Alban Gallard^{1†}, Virginie Le Rolle¹, Otto A. Smiseth²,
Christophe Leclercq¹, Jean-Uwe Voigt^{3,4}, Elena Galli¹, Vincent Galand¹,
Alfredo Hernandez^{1†}, and Erwan Donal^{1*} 

¹Department of Cardiology, University of Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI—UMR 1099, CHU Rennes, F-35000 Rennes, France; ²Department of Cardiology, Institute for Surgical Research, Oslo University Hospital and University of Oslo, Oslo, Norway; ³Department of Cardiovascular Disease, KU Leuven, Leuven, Belgium; and ⁴Department of Cardiovascular Science, KU Leuven, Leuven, Belgium

Received 17 November 2020; editorial decision 23 December 2020; accepted 23 December 2020

Aims

Myocardial work (manually controlled software) and integral-derived longitudinal strain (automatic quantification of strain curves) are two promising tools to quantify dyssynchrony and potentially select the patients that are most likely to have a reverse remodelling due to cardiac resynchronization therapy (CRT). We sought to test and compare the value of these two methods in the prediction of CRT-response.

Materials and results

Two hundred and forty-three patients undergoing CRT-implantation from three European referral centres were considered. The characteristics from the six-segment of the four-chamber view were computed to obtain regional myocardial work and the automatically generated integrals of strain. The characteristics were studied in mono-parametric and multiparametric evaluations to predict CRT-induced 6-month reverse remodelling. For each characteristic, the performance to estimate the CRT response was determined with the receiver operating characteristic (ROC) curve and the difference between the performances was statistically evaluated. The best area under the curve (AUC) when only one characteristic used was obtained for a myocardial work (AUC = 0.73) and the ROC curve was significantly better than the others. The best AUC for the integrals was 0.63, and the ROC curve was not significantly greater than the others. However, with the best combination of works and integrals, the ROC curves were not significantly different and the AUCs were 0.77 and 0.72.

Conclusion

Myocardial work used in a mono-parametric estimation of the CRT-response has better performance compared to other methods. However, in a multiparametric application such as what could be done in a machine-learning approach, the two methods provide similar results.

Keywords

heart failure • cardiac resynchronization therapy • myocardial work speckle tracking echocardiography • 2D longitudinal strain

Introduction

Previous studies suggested that the analysis of mechanical dyssynchrony can improve prediction of response to cardiac resynchronization therapy (CRT).¹ For patient selection, current US and European guidelines rely heavily on electrocardiogram criteria. Patients with a

reduced ejection fraction, heart failure symptoms, and a left bundle branch block (LBBB) with QRS duration ≥ 150 ms are I–A2. Guidelines for CRT^{2,3} continue to neglect the value of left ventricular (LV) mechanical dyssynchrony, which can be assessed with imaging techniques; this may be because of the negative results of previous trials and the lack of comprehensive multicentre studies confirming the

* Corresponding author. Tel: +33617708567; Fax: +33 299 282 510. E-mail: erwan.donal@chu-rennes.fr

† These authors contributed equally as first and last authors.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2021. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

results obtained with new imaging interpretations and methods.⁴ Recently, new approaches, based on modelling and/or animal experimental validation studies, have been proposed. For instance, Russell et al.⁵ proposed an approach based on the LV pressure estimation combined with LV strain in order to estimate non-invasive myocardial work. This new method, which was validated by an independent team,⁶ permits an estimation of the response to CRT⁷ with reasonable precision. An alternative approach was proposed by Bernard et al.⁸ based on an analysis of strain integrals, which could be related to myocardial work but without any estimation of LV pressure. Contrary to myocardial work, strain integrals could be fully automatically computed and are amenable to machine-learning approaches.⁹

These two methods are based on speckle tracking and very similar physio-pathological concepts (like septal stretch rebound by the way¹⁰). Integrals of strain have not been used as much as myocardial work and the comparison between these two has never been performed. Therefore, we sought to test and compare the effectiveness of these two methods in the prediction of CRT-response. A well-characterized multi-centric prospective database of CRT-patients is used for this purpose.

Methods

Study design

This study included patients with symptomatic heart failure, a left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, and QRS duration >120 ms, who were referred to Rennes University Hospital (France), University Hospital of Oslo (Norway), and Universitair Ziekenhuis of Leuven (Belgium) for implantation of a CRT between 2010 and 2017. At the time of selection for the CRT, all these chronic heart failure patients received optimized medical therapy according to the guidelines in effect at that time. This registry included 243 patients.

The study was conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki on research in human subjects and after obtaining the local medical ethics committee approval and the agreement for the use of the imaging database (CNIL declaration *n* 1620030V.0).

Cardiac resynchronization device implantation

Indications for CRT implantation were based on the 2010 Focused Update of ESC guidelines for device used in heart failure therapy.¹¹ Each patient had the implantation performed during the month following echocardiography. When required, patients received an implantable cardiac defibrillator.

Echocardiography analysis

All patients had a complete baseline echocardiography before implantation (GE, Vingmed System 7, Ve9, Ve95, Horten, Norway) including standard grey-scale (frame rate ≥ 60 Hz) and colour tissue doppler

imaging (frame rate >100 Hz). The two-dimensional echocardiographic, Doppler, and tissue doppler imaging parameters were measured according to the guidelines of the American Society of Echocardiography¹² by a single certified senior echocardiographer. All measurements were averaged for three cardiac cycles. The LV volumes and LVEF were calculated using the biplane modified Simpson method. Systolic ejection time was measured by recording aortic flow with pulsed-wave Doppler imaging. It was defined as the time between the onset of the QRS and aortic valve closure.

Myocardial work parameters

To obtain LV strain curves, 2D greyscale images were acquired in the standard apical four-, three-, and two-chamber views, at a frame rate of at least 60 frames/s. Offline analyses were performed using a previously validated software pack (BT12-EchoPAC PC V202.0.0, GE Healthcare, Horten, Norway). During offline analyses, a line was traced along the endocardium's inner border in each of the three apical views on an end-systolic frame. Moreover, a region of interest was automatically defined between the endocardial and epicardial borders, with global longitudinal strain (GLS) then automatically calculated from the strain in the three apical views. After the blood pressure is measured by a brachial artery cuff and valvular timing, myocardial work was calculated by EchoPAC. The data for the three- and two-chamber views were missing for the calculation of the integrals. This is why, we only kept the myocardial work parameters for the six myocardial segments of the apical four-chamber (BS: basal septal, MS: mid septal, AS: apical septal, BL: basal lateral, ML: mid lateral, AL: apical lateral). We studied the constructive work CW^{seg} and the wasted work WW^{seg} for each segment $seg \in \{BS, MS, AS, BL, ML, AL\}$.

Integral-derived longitudinal strain parameters

Close attention was paid to the placement of timing markers (onset of the QRS and aortic valve closure), as previously described.⁸ Custom-made methods and algorithms, developed with Python language (Python Software Foundation, USA), were used to analyse the text files of the apical four-chamber longitudinal strain time series corresponding to six myocardial segments. Three different integrals were extracted from the strain signal of each segment $seg \in \{BS, MS, AS, BL, ML, AL\}$, named I_{avc}^{seg} , I_{peak}^{seg} , E^{seg} . The explanation of the integrals is presented in the [Supplementary data](#) online.

Wall parameters for integrals and myocardial work

An analysis of each LV wall was performed for the integrals and the myocardial work: septal ($S = BS + MS + AS$) and lateral ($L = BL + ML + AL$). The difference between the two walls ($D = L - S$) was calculated for each type of characteristics. In addition, the mean of the segments was calculated. We, therefore, analysed 50 characteristics (20 for myocardial work and 30 for integrals) presented in [Table 1](#).

Table 1 Summary of the characteristics studied for the determination of CRT response

I_{avc}^{BS}	I_{avc}^{MS}	I_{avc}^{AS}	I_{avc}^{AL}	I_{avc}^{ML}	I_{avc}^{BL}	I_{avc}^S	I_{avc}^L	I_{avc}^D	I_{avc}^{Mean}
I_{peak}^{BS}	I_{peak}^{MS}	I_{peak}^{AS}	I_{peak}^{AL}	I_{peak}^{ML}	I_{peak}^{BL}	I_{peak}^S	I_{peak}^L	I_{peak}^D	I_{peak}^{Mean}
E^{BS}	E^{MS}	E^{AS}	E^{AL}	E^{ML}	E^{BL}	E^S	E^L	E^D	E^{Mean}
CW^{BS}	CW^{MS}	CW^{AS}	CW^{AL}	CW^{ML}	CW^{BL}	CW^S	CW^L	CW^D	CW^{Mean}
WW^{BS}	WW^{MS}	WW^{AS}	WW^{AL}	WW^{ML}	WW^{BL}	WW^S	WW^L	WW^D	WW^{Mean}

Follow-up

All patients received a follow-up at-rest echocardiography at 6 months. Responders were defined as having a $\geq 15\%$ decrease in LV end-systolic volume at the 6-month follow-up, compared with baseline.

Statistical analysis

Comparisons between two groups (responders vs. non-responders) were performed for each baseline characteristic. An unpaired *t*-test or a Mann–Whitney test was used for continuous variables and a χ^2 test or Fisher's test was used for categorical variables, as appropriate. The tests with *P*-values < 0.05 were considered to be statistically significant.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were created and areas under the curve (AUC) were calculated for the ability of each characteristic to identify responders to CRT. The bootstrapped method was applied to integrate the confidence interval in the analysis. Instead of using all the data, 67% of the data were used to determine the ROC curve. We applied this method 1000 times. With this set of ROC curves, the mean ROC curve was calculated and a 95% confidence interval was reported. This method was applied for each characteristic.

DeLong's test is a tool to establish whether two ROC curves are statistically significantly different.¹³ More precisely, it compares the AUC issued from the ROC curves to obtain the *P*-value. This method was used to compare the ROC curves of each pair of characteristics. A pair of ROC curves having a DeLong's tests with *P* < 0.05 was considered to be statistically significantly different.

Integral and myocardial work optimization

Up to this point, the integrals used in this study were raw data. We decided to optimize them to improve their performance. We started by normalizing each integral. Some of the integrals had extreme values for responders and central values for non-responders or vice versa. We decided to apply absolute values for these integrals to obtain a better differentiation between the responders and non-responders. An ROC

curve was plotted for each characteristic with absolute values and compared with the version with raw data.

Additionally, the different characteristics of myocardial work were combined to obtain the best AUC score. Only the characteristics from the segment were kept and not the characteristics from the wall to avoid redundancy. The characteristics were classified according to their AUC score. The best characteristic was kept for initialization. Then, the second was added. If the AUC improved, it would be kept, otherwise, it would be rejected. The same test was done for the third characteristic and so until the end. The same procedure was performed for the integrals.

Four-chamber view and general myocardial work

As we removed three- and two-chamber views from the study due to missing data for the integrals, the impact on myocardial work has been studied. The general myocardial work (CW^{all} and WW^{all}) and the mean myocardial work for the four-chamber view (CW^{Mean} and WW^{Mean}) have been compared.

Results

Baseline characteristics

A total of 243 patients were analysed and 61 of them were non-responders (25%). The baseline characteristics are summarized in Table 2. Continuous data are presented as the mean \pm standard deviation and categorical data are presented as a percentage.

A majority of non-responders were men and often had ischaemic cardiomyopathies. They had more dilated LV with a left ventricular end-diastolic diameter of 67 mm, compared to 62 mm for responders (*P* < 0.0001). They also had a worse global longitudinal strain (GLS), -7.4% vs. -9.1% (*P* < 0.0001). The responder group had more typical

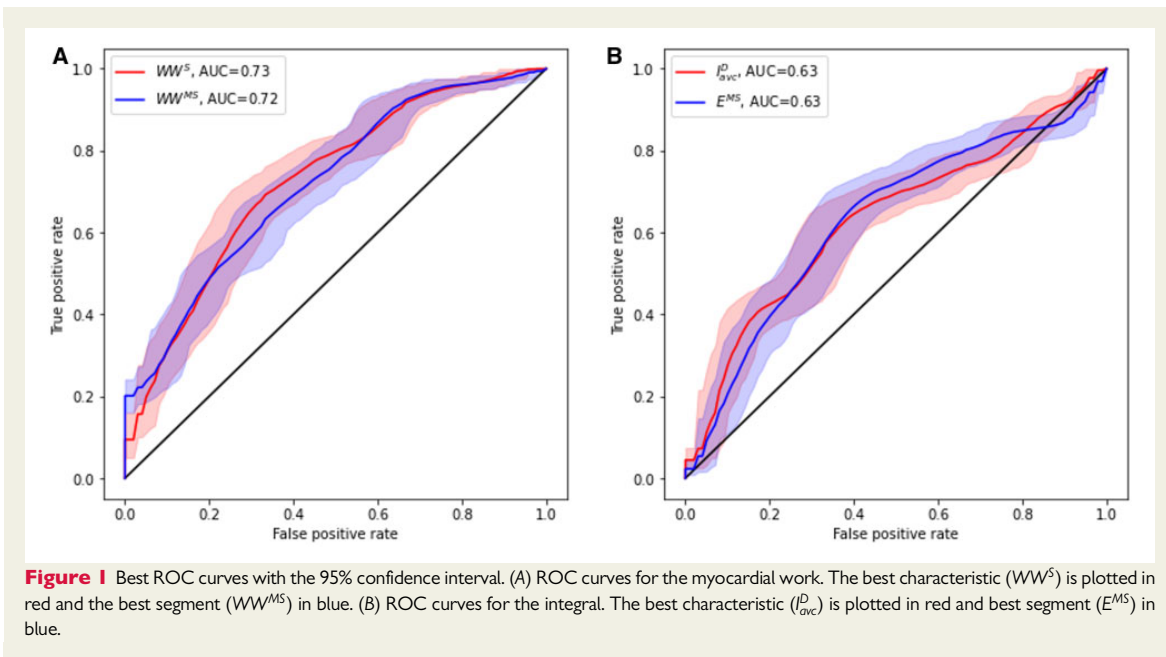
Table 2 Baseline characteristics for the whole population, the responders, and the non-responders

	Overall population (n = 243)	Responders (n = 182)	Non-responders (n = 61)	<i>P</i>
Age (years)	67.3 \pm 10.9	63.3 \pm 10.9	67.3 \pm 10.8	0.98
Gender (male, %) ^a	66.3	59.9	85.2	< 0.0001
BMI (kg·m ⁻²)	27.9 \pm 15.6	28.1 \pm 17.8	27.4 \pm 4.7	0.74
BSA (m ²) ^a	1.8 \pm 0.2	1.8 \pm 0.2	1.9 \pm 0.2	0.03
Ischaemic cardiomyopathy (%) ^a	31.3	23.1	55.7	< 0.0001
Typical LBBB (%) ^a	88.4	91.8	75.0	0.001
Systolic BP (mmHg)	124 \pm 19	124 \pm 20	122 \pm 17	0.64
Diastolic BP (mmHg)	71 \pm 10	73 \pm 8	71 \pm 11	0.39
LVEDD (mm) ^a	64 \pm 8	62 \pm 8	67 \pm 7	< 0.0001
LVESVi (mL·m ⁻²)	85 \pm 33	85 \pm 34	88 \pm 31	0.50
LAVi (mL·m ⁻²) ^a	45.3 \pm 15.5	44 \pm 16	50 \pm 14	0.01
LVEF (%)	28 \pm 7	28 \pm 6	28 \pm 7	0.40
GLS (%) ^a	-8.7 \pm 3.2	-9.1 \pm 3.3	-7.4 \pm 2.5	< 0.0001
Septal flash (%) ^a	68.3	82.4	26.2	< 0.0001

The results are presented as the mean \pm SD for numerical characteristics and as percentage for binary characteristics.

BMI, body mass index; BP, blood pressure; BSA, body surface area; GLS, global longitudinal strain; LBBB, left bundle branch block; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESVi, left ventricular end-systolic volume index; LAVi, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction.

^aCharacteristics with significant *P* between responders and non-responders (< 0.05).



LBBB, 91.8% vs. 75% ($P=0.001$), and a higher proportion of septal flash, 82.4% vs. 26.2% ($P<0.0001$).

Integrals vs. myocardial work

Figure 1 shows the ROC curves with the best AUC. The best myocardial work (WW^S , AUC=0.73) and integral (I_{ovc}^D , AUC=0.63) are plotted. In addition, the best myocardial work with only one segment (WW^{MS} , AUC=0.72) and the same for integrals (E^{MS} , AUC=0.63) are plotted. The ROC curve of each characteristic is shown in the [Supplementary data](#) online.

For each characteristic, Table 3 shows that the number of ROC curves are significantly different according to DeLong's test with all characteristics, integral characteristics only, and myocardial work characteristics only. The characteristics shown are those with multiple segments (S, L, D, and Mean) and are classified according to their AUC. As demonstrated in Table 3, examined individually, myocardial work characteristics were better at identifying CRT-responders. The best one was the wasted work of the septal wall (AUC=0.73). Moreover, its ROC curve was significantly different from 74% of the other characteristics, especially with integrals (90%). The second-best characteristic was the mean wasted work of six segments. The first integral, I_{ovc}^D , appeared in the seventh position (AUC=0.63) and its ROC curve was not significantly different from the other characteristics (20%).

Integral and myocardial work optimization

Figure 2 shows the ROC curves of two integrals whose characteristics were expressed in raw numbers and in absolute values. The two plotted ROC curves are the two integrals with the largest AUC increase

when expressed in absolute values (E^{AS} and E^{Mean}). When they were expressed in raw numbers, some points were below the diagonal line, meaning that it was worse than a random guess. However, when the raw numbers were converted to absolute values, this phenomenon disappeared.

With optimized ROC curves (Figure 3), combining the most determinant and complementary characteristics of each method, the AUC values were 0.72 for integrals and 0.77 for myocardial work. There was no significant difference between these two curves or techniques ($P=0.485$).

In the optimized myocardial work, we can see the presence of WW^{BS} , WW^{MS} , and WW^{AS} which is equivalent to WW^S . Similarly, I_{ovc}^{AL} , I_{ovc}^{ML} , and I_{ovc}^{BL} are present in the optimized integral which is equivalent to I_{ovc}^L . It is interesting to note the presence of absolute values in the optimized integral and the absence of all I_{peak}^{seg} characteristics. Moreover, both walls (S and L) are present in the two optimized characteristics.

Four-chamber view and general myocardial work

Figure 4 shows the ROC curves of the constructive and wasted works for the mean of the four-chamber view and for the general case with the three apical views. The Delong's test indicated no significant difference between CW^{all} and CW^{Mean} ($P=0.336$) as well as between WW^{all} and WW^{Mean} ($P=0.117$).

Discussion

To our knowledge, this is the first study which compared integrals and myocardial work to define CRT-responders. It demonstrates

Table 3 Number of ROC curves that are statistically significantly different according to DeLong's test for each characteristic

	AUC	Number $P < 0.05$ (%)		
		All characteristics	Integral	Myocardial work
WW^S	0.73	37 (74%)	27 (90%)	10 (50%)
WW^{Mean}	0.72	33 (66%)	24 (80%)	9 (45%)
CW^L	0.69	27 (54%)	20 (67%)	7 (35%)
CW^D	0.69	26 (52%)	19 (63%)	7 (35%)
WW^D	0.68	21 (42%)	16 (53%)	5 (25%)
CW^{Mean}	0.63	14 (28%)	10 (33%)	4 (20%)
I_{avc}^D	0.63	10 (20%)	9 (30%)	1 (5%)
E^D	0.61	2 (4%)	0 (0%)	2 (10%)
E^S	0.60	6 (12%)	2 (7%)	4 (20%)
I_{avc}^L	0.60	11 (22%)	4 (13%)	7 (35%)
I_{peak}^L	0.59	10 (20%)	3 (10%)	7 (35%)
WW^L	0.57	7 (14%)	0 (0%)	7 (35%)
I_{peak}^D	0.56	9 (18%)	1 (3%)	8 (40%)
I_{peak}^{Mean}	0.56	11 (22%)	0 (0%)	11 (55%)
E^L	0.55	9 (18%)	0 (0%)	9 (45%)
I_{avc}^S	0.54	11 (22%)	2 (7%)	9 (45%)
CW^S	0.53	13 (26%)	1 (3%)	12 (60%)
I_{avc}^{Mean}	0.53	14 (28%)	4 (13%)	10 (50%)
E^{Mean}	0.53	12 (24%)	2 (7%)	10 (50%)
I_{peak}^S	0.51	15 (30%)	3 (10%)	12 (60%)

The characteristics are classified according to their AUC shown in the second column. The last three columns indicate the number of times the characteristic has a P -value for the DeLong's test with the other characteristic under 0.05, respectively with all characteristics, with integrals only and with myocardial work only. The percentage of characteristics with a significant difference according to DeLong's test is shown in the parentheses.

that (i) in a mono-parametric evaluation, myocardial work is better than integrals; and (ii) in a multiparametric evaluation, both methods are equivalent.

Physio-pathologic value of each method

Myocardial work represents the power generated by LV during a cardiac cycle.^{5,6} Constructive work is represented by segmental shortening during the systole, i.e. effective energy for blood ejection. Wasted work is represented by segmental lengthening during the systole, i.e. energy loss for blood ejection. The power was obtained by combining the strain rate, calculated by differentiating the strain curves, with the LV pressure, which is estimated by human arterial pressure cuff measurement.

Integrals are different markers of the energy developed by the segment. For instance, integrals from the QRS onset to the strain peak (I_{peak}^{seg}) represents the total energy generated, whereas integrals from the QRS onset to aortic valve closure (I_{avc}^{seg}) represents energy to achieve segmental shortening, and a negative value of efficiency of the cumulative strain after strain peak (E^{seg}) represents energy loss for a segmental lengthening during systole.

In other words, myocardial work and integrals only differ by the estimation of LV pressure. Integrals can be automatically quantified and

then used in a machine-learning approach. To summarize, when characteristics are considered individually, adding an estimate of LV pressure provides interesting information. Characteristic of myocardial work to identify CRT-responders performed nicely.

Mono-parametric evolution

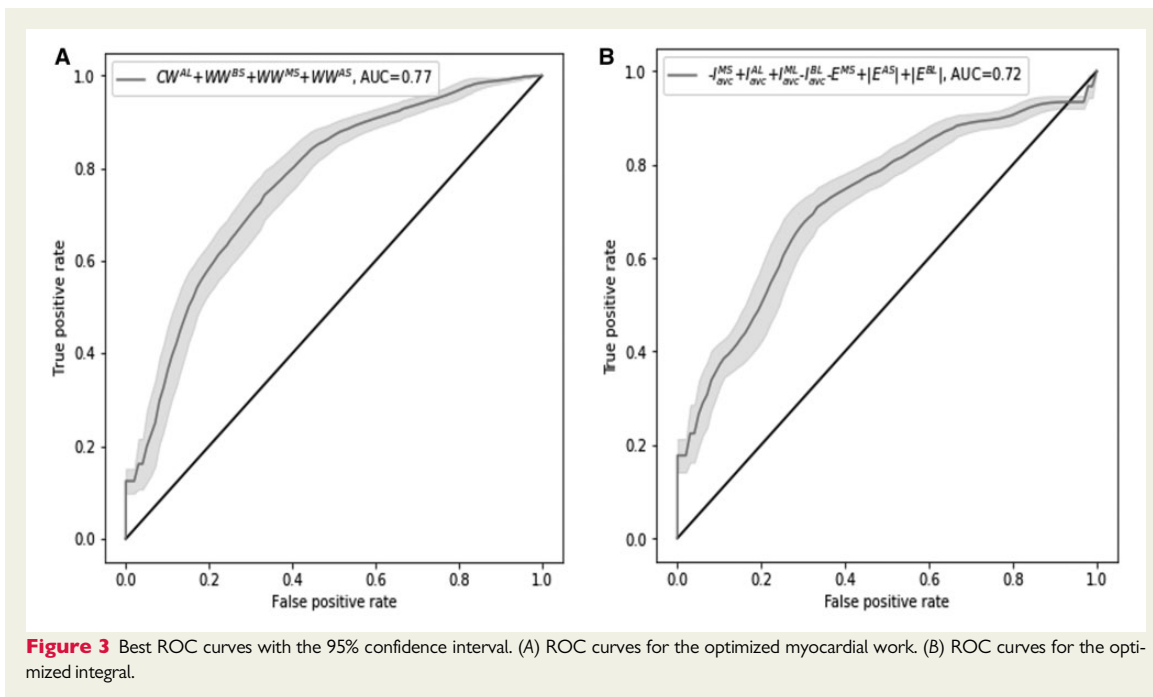
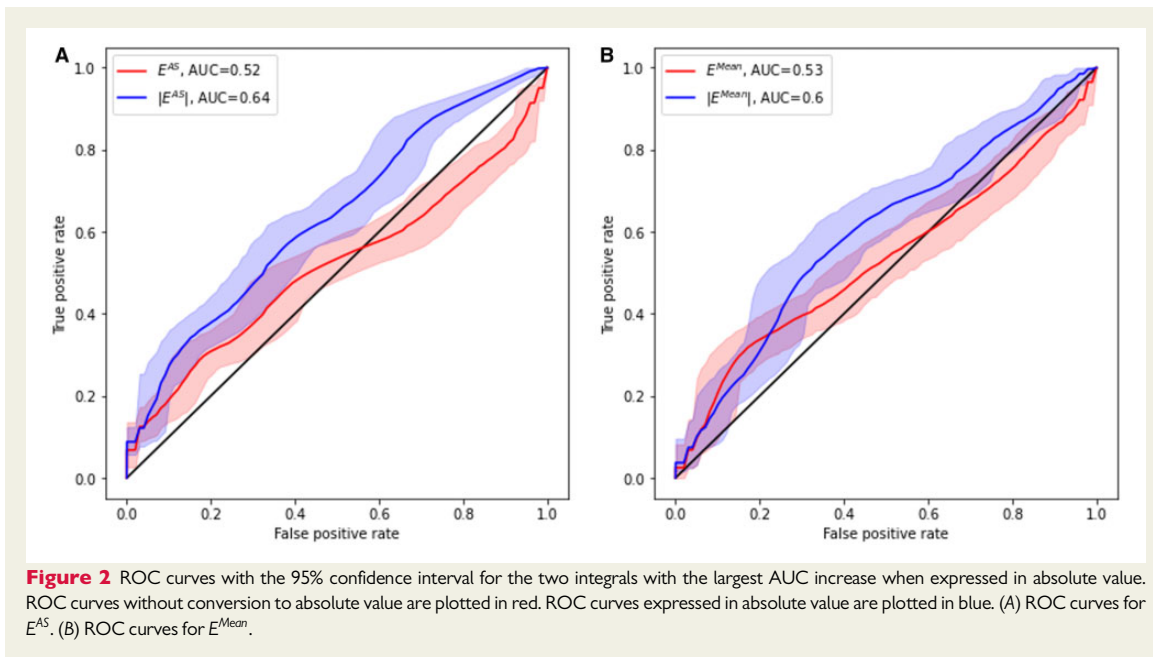
Myocardial work was developed, validated, and applied first by Russell and Smiseth et al.^{5,14,15} They provided intriguing results in the quantification of LV dyssynchrony. Our team confirmed the following expectations: an invasive study demonstrated the relevance of estimating myocardial work from pressure strain loops, and clinical studies demonstrated the predictive value of work parameters particularly in the field of CRT.^{6,7,16} In an evaluation based on a single parameter, myocardial work indices were extremely robust as previously published by Galli et al.^{7,16} In a different population, constructive work and wasted work had a specificity of 85% and 94%, respectively.^{7,16} Wasted work had an AUC to predict CRT response of 0.72, which is consistent with the results of this study. Of note, we used only apical four chambers in this study, whereas all segments were used in previous studies, but the results are similar.

Integrals were developed in the same period of time as myocardial work or septal stretch rebound.¹⁷ Their utility in a mono-parametric evaluation was previously demonstrated⁸ as integrals that were able to demonstrate an improvement in the regional myocardial function in responders after CRT delivery. Strain integrals revealed changes between the baseline and CRT in the lateral wall, demonstrating the beneficial effects of CRT on LV mechanics with favourable myocardial reverse remodelling. Recently, we explored characteristics extracted from integrals in a machine-learning multiparametric analysis with very promising results.⁹ The integrals automatically provide many characteristics displaying global and regional LV functions. This approach uses the strain curves, extracted and quantified by a routine free of any human impact on the measurements. This fully automated method depends solely on the quality of the speckle tracking tracing in apical four-chamber view. In contrast, valvular times and arterial cuff pressure have to be manually quantified in order to obtain myocardial work indices.

Myocardial work parameters have superior performance to integrals when they are used individually. Indeed, AUC obtained with myocardial work are larger for many of them, and conversely, AUC from integrals are smaller. ROC curves are seldom statistically significantly different for the characteristics of the same nature but they are more likely to be so between myocardial work and integrals (Table 3). This means that the larger values for the myocardial work are statistically better than the ones of integrals. The best segment for prediction of CRT-response is the same for both methods: the mid septum. Additionally, it is the wasted work and its equivalent in strain integral (E), which are the best characteristic for this segment. It indicates that both methods analyse the physiopathology of LV mechanics with comparable efficiency.

The multiparametric approach

As described, after the optimization of the integrals and the myocardial work, the mean AUC is slightly more significant for the optimized myocardial work. However, the DeLong's test indicates the two ROC curves have no statistically significant difference ($P = 0.485$). It indicates that, when LV mechanics is analysed globally, the afterload does



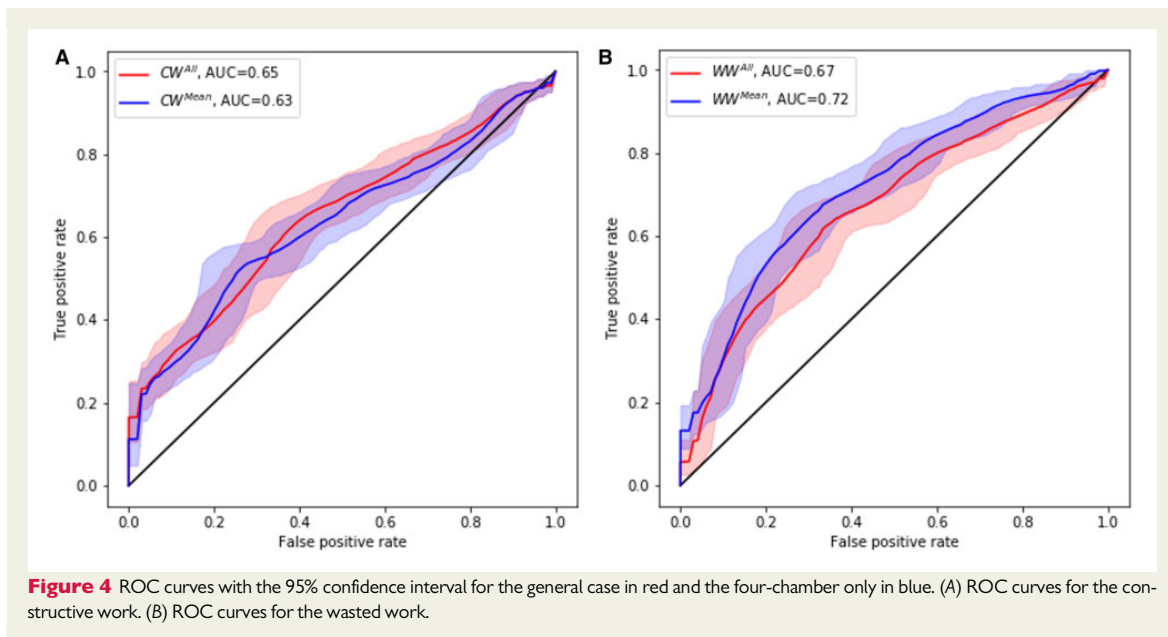


Figure 4 ROC curves with the 95% confidence interval for the general case in red and the four-chamber only in blue. (A) ROC curves for the constructive work. (B) ROC curves for the wasted work.

not add an useful information to predict responses to CRT. Thus, the main focus of either technique is more on the qualitative analysis of strain curves with the synchronicity of contraction of LV segments taken into account.

The futility of LV afterload seems to be a reality in CRT-response prediction, but it could not be the case for other pathologies with greater LV afterload. Indeed, the larger the LV afterload is, the more influence it will have on LV strain.¹⁸ The utility of myocardial work (and therefore LV afterload) is suggested by two studies on hypertrophic cardiomyopathies¹⁹ and aortic stenosis.²⁰

Study limitations

This study is an original research comparing two promising methods for quantifying myocardial dyssynchrony and for improving patient selection for CRT.

We limited the analysis to integrals and myocardial work. The size of the cohort was insufficient to add a comparison with the septal stretch rebound.¹⁰ This is a retrospective study based on the same speckle tracking traces of LV regional deformations for computing both tools. The integrals were quantified using a user-created Python routine as opposed to myocardial work indices that can be obtained using a commercially available software.

The study was limited to the four-chamber view and ignored the two other apical views. However, the myocardial works show similarity between the four-chamber view and the general case.

This study is limited in size but multicentric. We considered only the reverse remodelling and not the clinical response for clarity and conciseness of the report.

Conclusion

Myocardial work and strain integrals similarly explore LV mechanics. Myocardial work is more effective in a mono-parametric estimation of the CRT-response, whereas the difference between these methods in a multiparametric evaluation is not statistically significant. Therefore, strain integrals with their automatic calculation are suitable for machine-learning approaches.

Supplementary data

Supplementary data are available at *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* online.

Data availability

Data are available on demand.

Conflict of interest: Erwan Donal received research facilities from General Electric Healthcare. The other authors declare no conflict of interest.

References

1. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:262–9.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129–200.
3. Normand C, Linde C, Singh J, Dickstein K. Indications for cardiac resynchronization therapy: a comparison of the major international guidelines. *JACC Heart Fail* 2018;**6**:308–16.

4. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;**117**:2608–16.
5. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J* 2012;**33**:724–33.
6. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:1372–79.
7. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**19**:145–53.
8. Bernard A, Donal E, Leclercq C, Schnell F, Fournet M, Reynaud A et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on left ventricular mechanics: understanding the response through a new quantitative approach based on longitudinal strain integrals. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:700–8.
9. Donal E, Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Martins RP, Mabo P et al. New multi-parametric analysis of cardiac dyssynchrony: machine learning and prediction of response to CRT. *JACC Cardiovascular Imaging* 2019;**12**:1887–8.
10. Walmsley J, Huntjens PR, Prinzen FW, Delhaas T, Lumens J, Septal flash and septal rebound stretch have different underlying mechanisms. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2016;**310**:H394–403.
11. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J-C, Linde C, McMurray J et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;**31**:2677–87.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:1–39.e14.
13. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;**44**:837.
14. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2013;**305**:H996–1003.
15. Espe EK, Aronsen JM, Eriksen GS, Zhang L, Smiseth OA, Edvardsen T et al. Assessment of regional myocardial work in rats. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:e002695.
16. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA et al. Value of myocardial work estimation in the prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;**31**:220–30.
17. Lumens J, Tayal B, Walmsley J, Delgado-Montero A, Huntjens PR, Schwartzman D et al. Differentiating electromechanical from non-electrical substrates of mechanical discoordination to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:e003744.
18. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:914–21.
19. Galli E, Vitel E, Schnell F, Le Rolle V, Hubert A, Lederlin M et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography* 2019;**36**:74–82.
20. Owashi KP, Hubert A, Galli E, Donal E, Hernández AI, Le Rolle V. Model-based estimation of left ventricular pressure and myocardial work in aortic stenosis. Oury C, ed. *PLoS One* 2020;**15**:e0229609.

9.4 Article de la section 3.5.

ECHOCARDIOGRAPHY, MACHINE LEARNING, AND CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Characterization of Responder Profiles for Cardiac Resynchronization Therapy through Unsupervised Clustering of Clinical and Strain Data



Alban Gallard, Auriane Bidaut, MD, Arnaud Hubert, MD, Elif Sade, MD, Sylvestre Marechaux, MD, PhD, Martha Sitges, MD, PhD, Jadranka Separovic-Hanzevacki, MD, PhD, Virginie Le Rolle, MD, PhD, Elena Galli, MD, PhD, Alfredo Hernandez, MD, PhD, and Erwan Donal, MD, PhD, *Rennes, Lille, and Amiens, France; Ankara, Turkey; Barcelona, Spain; and Zagreb, Croatia*

Background: The mechanisms of improvement of left ventricular (LV) function with cardiac resynchronization therapy (CRT) are not yet elucidated. The aim of this study was to characterize CRT responder profiles through clustering analysis, on the basis of clinical and echocardiographic preimplantation data, integrating automatic quantification of longitudinal strain signals.

Methods: This was a multicenter observational study of 250 patients with chronic heart failure evaluated before CRT device implantation and followed up to 4 years. Clinical, electrocardiographic, and echocardiographic data were collected. Regional longitudinal strain signals were also analyzed with custom-made algorithms in addition to existing approaches, including myocardial work indices. Response was defined as a decrease of $\geq 15\%$ in LV end-systolic volume. Death and hospitalization for heart failure at 4 years were considered adverse events. Seventy features were analyzed using a clustering approach (*k*-means clustering).

Results: Five clusters were identified, with response rates between 50% in cluster 1 and 92.7% in cluster 5. These five clusters differed mainly by the characteristics of LV mechanics, evaluated using strain integrals. There was a significant difference in event-free survival at 4 years between cluster 1 and the other clusters. The quantitative analysis of strain curves, especially in the lateral wall, was more discriminative than apical rocking, septal flash, or myocardial work in most phenogroups.

Conclusions: Five clusters are described, defining groups of below-average to excellent responders to CRT. These clusters demonstrate the complexity of LV mechanics and prediction of response to CRT. Automatic quantitative analysis of longitudinal strain curves appears to be a promising tool to improve the understanding of LV mechanics, patient characterization, and selection for CRT. (*J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:483-93.)

Keywords: Cardiac resynchronization therapy, Remodeling, Echocardiography, Strain imaging, Machine learning, Mechanical dyssynchrony

Current international guidelines recommend only clinical and electrocardiographic criteria to select patients for cardiac resynchronization therapy (CRT), with no clear recommendations on the role of imaging for patient selection.^{1,2} However, CRT corrects mechanical dyssyn-

chrony through electrical stimulation.^{3,4} Therefore, imaging techniques such as echocardiography have been studied, and recent advances have been examined to understand different types of cardiac mechanical dyssynchrony and to consider them in relation to

From Université de Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, Rennes, France (A.G., A.B., A.H., V.L.R., E.G., A.H., E.D.); the Department of Cardiology, Baskent University, Ankara, Turkey (E.S.); Université Lille Nord de France, GCS-Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Laboratoire d'Échocardiographie, Service de Cardiologie, Centre des Valvulopathies, Faculté de Médecine et de Maïeutique, Université Catholique de Lille, Lille, France (S.M.); Laboratoire UPJCV, Université de Picardie, Amiens, France (S.M.); the Cardiovascular Institute, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain (M.S.); and the Department of Cardiovascular Diseases, University of Zagreb School of Medicine and UHC Zagreb, Zagreb, Croatia (J.S.-H.).

Conflicts of interest: None.

Drs. Gallard and Bidaut contributed equally to this work, and Drs. Hernandez and Donal contributed equally to this work.

Reprint requests: Erwan Donal, MD, PhD, Service de Cardiologie – Hôpital Pontchaillou – CHU Rennes, F-35033 Rennes, France (E-mail: erwan.donal@chu-rennes.fr).

0894-7317/\$36.00

Copyright 2021 by the American Society of Echocardiography.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.01.019>

Abbreviations	
AR	= Apical rocking
CRT	= Cardiac resynchronization therapy
GLS	= Global longitudinal strain
LBBB	= Left bundle branch block
LV	= Left ventricular
LVEF	= Left ventricular ejection fraction
PCA	= Principal-component analysis
SF	= Septal flash

CRT.^{5,6} Typically, in purely conduction disorders with broad left bundle branch block (LBBB), there is an early activated septum that contracts before aortic valve opening and stretches the left ventricular (LV) lateral wall.⁷ Contraction in the late activated lateral wall in this case causes a variable degree of systolic lengthening of the septum. This typical pattern of dyssynchrony could be influenced by the etiology of the cardiomyopathy, by loading conditions, or by diastolic or valvular characteristics. Therefore, there is not only one but several kinds of mechanical

dyssynchrony, and this might explain why it has been so challenging to demonstrate the value of imaging techniques for selecting patients.^{8,9} Also, CRT response is complex, with great heterogeneity in patient characteristics.

An interesting approach to solve this complex evaluation of dyssynchrony is based on multiparametric analysis methods, and machine learning can be particularly useful in this context.¹⁰ The aim of this work was to evaluate a multiparametric clustering method integrating clinical and classical echocardiographic data, exploiting novel markers of regional cardiac function, such as myocardial work and global longitudinal strain (GLS),⁵ to define specific subgroups of CRT patients on the basis of their baseline characteristics and their CRT response.

METHODS

Study Population

We prospectively included patients from different centers in Europe who were eligible on the basis of clinical grounds for CRT implantation according to the current European Society of Cardiology guidelines and who consented to the study. These patients agreed to undergo follow-up at the implantation center, and they were not involved in a trial related to the device implanted. More specifically, these were patients with chronic heart failure with persistent New York Heart Association functional class II or III symptoms despite a step-by-step increase in recommended medical treatment and management (all received β -blockers, all received angiotensin-converting enzyme inhibitors or sacubitril/valsartan, and all were on diuretics). Implantation was decided upon only after careful follow-up and progressive optimization of medications. The patients were rather homogeneous in that careful preimplantation optimization and implantation occurred between 2015 and 2019, (except 10 patients who underwent implantation previously). Patients undergoing upgrades of pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators were also included. Patients were evaluated systematically before CRT implantation and every 6 months after implantation.

Exclusion criteria were non-“class I-A” and non-“class I-B” indications for CRT according to European Society of Cardiology guidelines (patients had LBBB and QRS intervals > 130 msec, but some had

atypical LBBB and QRS intervals \geq 150 msec), inadequate echocardiographic image quality according to the judgment of the investigator, and absence of echocardiographic follow-up at 6 months.¹ Patients in atrial fibrillation were also excluded.

The study was carried out in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethical committee of each center.

Baseline and Follow-Up Evaluation

The baseline evaluation included clinical evaluation, New York Heart Association functional class, 6-min walking distance, laboratory testing, electrocardiographic recording, and echocardiographic evaluation of cardiac dimensions and function. These investigations were repeated at 6-month follow-up. Clinical information including cardiovascular risk factors, electrocardiogram, and biological markers (creatinine, hemoglobin, sodium, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide) was collected at baseline. The following aspects of the electrocardiogram were analyzed according to the guidelines: rhythm, PR interval duration, QRS axis, QRS duration, and QRS morphology.

Echocardiography

Before implantation of the CRT device, patients were imaged using transthoracic echocardiography according to a predefined acquisition protocol (Vivid E9, S70, or E95; GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). A complete echocardiographic examination, including speckle-tracking analysis and GLS, was performed and recorded for core laboratory analysis (Inserm 1414 Clinical Investigation Center, Innovative Technology, Rennes, France). Left atrial volume and right ventricular size and function were recorded according to recommendations (including right ventricular free wall strain). LV ejection fraction (LVEF) and LV volumes were calculated using the biplane modified Simpson method. To obtain LV strain curves, two-dimensional grayscale images were acquired in the standard apical four-chamber, three-chamber, and two-chamber views, at a frame rate of \geq 60 frames/sec.

Mechanical dyssynchrony was quantified using a multiparametric approach. Intraventricular dyssynchrony was defined by the visual presence of septal flash (SF) and/or apical rocking (AR).¹¹ SF is a premature and short contraction of the septum during the QRS complex and before aortic valve opening. AR is a displacement of the LV apex toward the lateral wall.¹² In addition to these two approaches, mitral inflow pattern and mitral inflow duration were measured to determine atrioventricular dyssynchrony, defined as E/A duration < 40% of the cardiac cycle.

Offline Echocardiographic Analysis

Offline analysis was performed using dedicated software (BT12-EchoPAC PC version 202.0.0; GE Vingmed Ultrasound) to analyze all echocardiographic parameters, strain integrals, GLS traces, and myocardial work on the pre-CRT implantation echocardiogram. A line was traced along the endocardium's inner border in each of the three apical views on an end-systolic frame, and a region of interest was automatically defined between the endocardial and epicardial borders, with GLS then automatically calculated from the strain in the three apical views. For the 16 LV segments, the time to peak strain was determined, and the SD was calculated and named systolic mechanical dispersion, as previously proposed by Hasselberg *et al.*¹²

HIGHLIGHTS

- Clustering identified markers for CRT-response based on strain features.
- Strain integral differentiated CRT responders better than classical markers.
- New expectations for a better use of imaging in the field of CRT can be expected.

The calculated longitudinal strain signals for each segment were exported from EchoPAC. Each file was composed of longitudinal strain time series corresponding to six myocardial segments. These files were processed through a custom-made script to extract a set of features for further processing.⁵ These parameters are detailed in the following section. Myocardial work indices were calculated as previously reported.^{6,13,14}

Feature Extraction

We analyzed 70 features (Appendix). Twenty-six features were clinical and classical echocardiographic features, detailed in Table 1. These features were chosen among characteristics known to be correlated with CRT response.^{1,11,15} Forty-four features were automatically extracted from longitudinal strain curves of the apical four-chamber view using a custom Python program. Strain curves were obtained for six myocardial segments: basal-septal, medial-septal, apical-septal, basal-lateral, medial-lateral, and apical-lateral.

The features automatically extracted from strain traces have been already described and published by our team.⁵ Briefly, these features are based on estimation of the integral, or area over the curve, of each available strain signal, on different time supports. Hence, for each segment, different integrals are estimated. Figure 1B shows an example of such extracted integral features for the basal-lateral segment of a four-chamber view. The first integral feature ($I_{avc}^{segment}$) is calculated from the beginning of the QRS complex to the instant of aortic valve closure (Figure 1B, top). It represents a quantification of the cumulative strain developed by a given segment, which effectively contributes to LV ejection. A second integral ($I_{peak}^{segment}$) is calculated from the beginning of the QRS complex to the strain peak (Figure 1B, middle). It represents the global cumulative strain developed by the contraction of the segment. The third integral is calculated as

$$E^{segment} = I_{peak}^{segment} - I_{avc}^{segment}$$

and corresponds thus to the integral between the strain peak and aortic valve closure (Figure 1B, bottom). This is a marker of the mechanical efficiency of the segment. Positive values of this marker reflect inefficient (or wasted) cumulative strain, acting after the closure of the aortic valve, when blood is no longer ejected.

This procedure was applied to all segments and to all views. Then, the mean of these different integrals was calculated for each view: I_{avc}^{Mean} , I_{peak}^{Mean} , and E^{Mean} . The last set of features was based on the sums of integrals for the two walls, septal (S) and lateral (L)¹⁶: I_{avc}^S , I_{peak}^S , E^S , I_{avc}^L , I_{peak}^L , and E^L .

These features represent the cumulative strain from all segments of a given wall. Figure 1C shows, as an example, the two opposing walls

of the four-chamber view. Finally, the differences of the cumulative strain of the two sides were calculated as follows:

$$I_{avc}^D = I_{avc}^L - I_{avc}^S$$

$$I_{peak}^D = I_{peak}^L - I_{peak}^S$$

$$E^D = E^L - E^S$$

They are detailed below and shown in Figure 1. As in our previous work, strain integrals were calculated only for negative values <−5%:

- $T^{segment}$: time to peak strain for each segment (time to peak from QRS onset)
- T^{Mean} : average of all $T^{segment}$
- $P^{segment}$: amplitude of the peak of strain for each segment
- P^{Mean} : average of all $P^{segment}$
- $I_{avc}^{segment}$: integral between QRS onset and aortic valve closure for each segment (integral of strain curve over time from QRS onset to the peak of strain)
- I_{avc}^{Mean} : average of all $I_{avc}^{segment}$
- $I_{peak}^{segment}$: integral between QRS onset and strain peak for each segment
- I_{peak}^{Mean} : average of all $I_{peak}^{segment}$
- $E^{segment}$: integral between the strain peak and aortic valve closure
- E^{Mean} : average of all $E^{segment}$
- I_{avc}^S : sum of $I_{avc}^{segment}$ septal segments
- I_{avc}^L : sum of $I_{avc}^{segment}$ lateral segments
- $I_{avc}^D = I_{avc}^L - I_{avc}^S$
- I_{peak}^S : sum of $I_{peak}^{segment}$ septal segments
- I_{peak}^L : sum of $I_{peak}^{segment}$ lateral segments
- $I_{peak}^D = I_{peak}^L - I_{peak}^S$
- E^S : sum of $E^{segment}$ septal segments
- E^L : sum of $E^{segment}$ lateral segments
- $E^D = E^L - E^S$

In a preprocessing phase, all features were normalized with the standard score before the application of the clustering algorithm. The original, non-normalized data were kept for the interpretation phase.

Clustering Phase

k -Means clustering is a classical and widely known clustering method.^{2,17,18} The algorithm creates k different clusters. To do so, it finds a mean for each cluster that is the closest to each data point within the cluster (Appendix). We have chosen the k -means approach because of its low computational cost and because it produces tight clusters in comparison with other methods. One known disadvantage of this method is the sensitivity to the initial conditions. In our case, repetition on several runs using different initial conditions yielded no notable modification in the identified clusters. k -Means clustering and subsequent analyses were performed using a custom script based on the open-source library Sklearn in the Python language. The choice of the optimal number of clusters k was determined using the Silhouette score, which is a measure of consistency within a cluster of data. The Silhouette value is a measure of how similar an object is to its own cluster (cohesion) compared with other clusters (separation). The Silhouette score

Table 1 Patient characteristics of the whole studied population and for responders and nonresponders

	Overall population	Responders	Nonresponders	P
Number of patients	250 (100)	185 (74)	65 (26)	
Gender, male	65.6	60.0	81.5	.002*
Age, y	67.2 ± 10.9	67.2 ± 10.9	67.1 ± 10.8	.96
Ischemic etiology	31.2	23.2	53.8	<.001*
Moderate to severe MR	9.6	9.7	9.2	.91
Diabetes mellitus	18.4	15.67568	26.15385	.068
Hypertension	30.8	30.27027	32.30769	.76
NYHA functional class	2.3 ± 0.7	2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.8	.26
Creatinine (μmol)	92.2 ± 36.1	92.5 ± 33.5	91.5 ± 42.7	.85
QRS duration, msec	161.7 ± 23.0	163.7 ± 20.7	155.7 ± 27.7	.015*
LBBB	87.2	91.4	75.4	<.001*
Left atrial volume, mL/m ²	45.1 ± 16.1	43.8 ± 16.4	48.6 ± 14.9	.042*
LVEDV, mL	216.2 ± 73.8	211.3 ± 75.6	230.1 ± 66.6	.077
LVESV, mL	156.8 ± 62.8	154.2 ± 63.7	164.2 ± 59.5	.27
LVEF, %	28.0 ± 6.6	27.9 ± 6.3	28.5 ± 7.3	.51
SF	68.4	82.70	27.69	<.001*
AR	65.2	74.59	38.46	<.001*
E/e' ratio	13.9 ± 7.9	12.8 ± 7.7	17.1 ± 7.8	<.001*
TAPSE	19.0 ± 5.1	19.6 ± 4.8	17.2 ± 5.5	<.001*
Right ventricular strain, %	-15.5 ± 10.1	-16.3 ± 10.0	-13.1 ± 10.2	.027*
SPAP, mm Hg	21.6 ± 20.6	21.7 ± 19.9	21.3 ± 22.6	.90
GLS, %	-8.6 ± 3.3	-9.0 ± 3.3	-7.3 ± 2.7	<.001*
Dispersion (strain peaks), msec	93.6 ± 49.0	96.6 ± 46.0	85.1 ± 55.7	.10

LVEDV, LV end-diastolic volume; LVESV, LV end-systolic volume; MR, mitral regurgitation; NYHA, New York Heart Association; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; TAPSE, tricuspid annular plan systolic excursion.

Data are expressed as number (percentage), percentage, or mean ± SD.

*Statistically significant ($P < .05$) between responders and nonresponders.

ranges from -1 to +1, where a higher value indicates that the object is well matched to its own cluster and poorly matched to neighboring clusters. To determine the best number of clusters to generate, we calculated in this work the Silhouette score for the interval [2, 15] clusters.

Postclustering Feature Dimension Reduction

Principal-component analysis (PCA) transforms a large data set into a data set with fewer features named components. Because the obtained components are a combined marker of all initial features, they do not provide a direct physiologic meaning. The obtained PCA components are ranked by the level of variance of the original data they capture.³

In this work, PCA was applied after the clustering phase, mainly to provide a graphical representation of the clusters in a reduced space and to ease multivariate characterization of each cluster. The first three principal components were used. Note that the clustering method was applied on the original, normalized features. In this manner, the separation of the individuals during the clustering method is performed on individual, interpretable features.

The correlation between each original feature and a given principal component can be readily obtained from the results of the PCA. These correlations can be plotted on each factorial plane (correlation plot), scaled, and superposed to the PCA feature project plot, to visualize how each feature contributes to each principal component and,

therefore, to the constitution of each cluster. In this graph, the amplitude of the vectors (distance to the origin) represents the relative contribution of each feature to the factor map; features that are positively correlated are closely located, and features that are negatively correlated present an opposite sign.

Rank Test Analysis

A Wilcoxon signed rank test was applied to establish how the clusters differ. For each feature, it was applied between a given cluster and the population composed of the individuals of the four other clusters. This analysis indicates how a cluster is different from the others, on a feature-by-feature basis. For each cluster, we classified the features according to their rank. The features with the best rank of a given cluster can be linked to the response rate of this cluster.

Response and Adverse Event Rate

According to the prespecified protocol, at 12 months, the response was a reduction in LV end-systolic volume of $\geq 15\%$ (i.e., LV reverse remodeling) or an increase of 5% in LVEF. Patients meeting this criterion were considered responders, and all others were considered nonresponders.

The adverse event rate was a composite clinical criterion with the occurrence of death and/or hospitalization for heart failure. Kaplan-Meier estimates were used to construct the survival curves on the basis of all available follow-up for the time-to-event analysis, for all

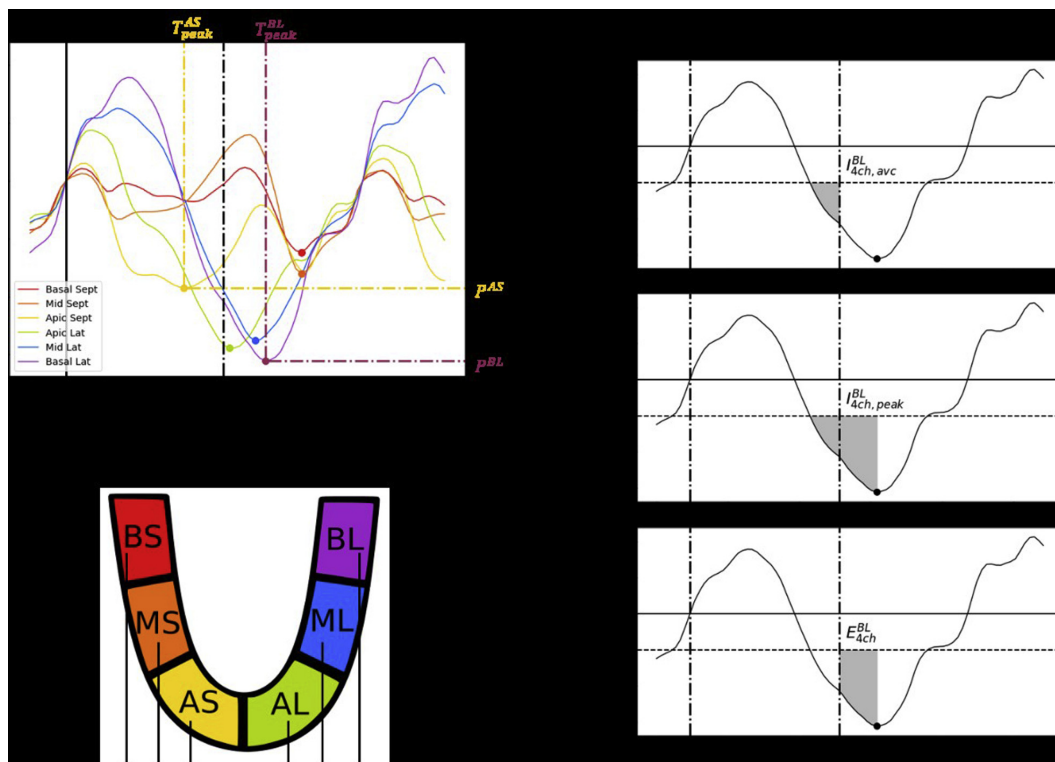


Figure 1 Feature extraction from longitudinal strain time series. **(A)** Longitudinal strain signals for all segments showing standard amplitude and time-domain features extracted automatically from these signals. The *black solid line* corresponds to the onset of the QRS complex, and the *black dotted line* indicates aortic valve closure. The *colored dots* correspond to the peak of strain for each of the six segments. **(B)** Example calculation of the three kinds of strain integrals (*gray zones*) from the longitudinal strain signal of the basal-lateral segment. The *top panel* shows the integral value calculated before aortic valve closure ($J_{4ch,avc}^{BL}$). The *middle panel* depicts the integral calculated up to the strain peak ($J_{4ch,peak}^{BL}$). The *bottom panel* shows the difference between the two preceding integral calculations (E_{4ch}^{BL}). Note that all integrals are calculated for values < 5%. **(C)** Identification of the different segments, showing how the sum of integrals for different segments is calculated. *4ch*, Four-chamber; *A*, apical; *B*, basal; *L*, lateral; *M*, mid; *S*, septal.

obtained clusters. A log-rank test was applied to compare each pair of clusters.

RESULTS

Two hundred fifty-four patients were analyzed, and 250 patients were included in the final analysis. Four patients were not included in the analysis, because of missing data. [Table 1](#) shows the patient characteristics. One hundred eighty-five responders were identified, representing 74% of the population.

According to the Silhouette score, the optimal number of clusters was identified as five clusters. Cluster 1 included 52 patients, 50% of those being responders. Cluster 2 included 65 patients, with 70.8% responders. Cluster 3 was composed of 29 patients, with a 72.4% responder rate. Cluster 4 contained 63 patients, with a rate of 85.7% of responders. Finally, cluster 5 included 41 patients, with a 92.7% responder rate.

As a confirmation, we also tested PCA with 15 principal components before clustering, and we obtained the same clusters except

for some patients who were borderline between two clusters. We chose to keep the clustering without previous PCA to offer more interpretability and to provide a comprehensive report on the role of imaging in the field of CRT.

[Figure 2](#) shows projected features for all patients in the space of the two first principal components of the PCA. The first principal component explains 23.4% of the variance and the second explains 10.2%. So, the representation in the two principal component space explains 33.6% of the variance. A plot of the second factorial axis, explaining 32.5% of the variance, was also analyzed but is not shown. Each patient is thus represented by a dot in the graph in [Figure 2](#). Different colors represent the different obtained clusters. Responder patients are represented with *star symbols*. Note that because of the projection of individuals on this plane, clusters do overlap. This does not occur in the 70-dimension space of the original features.

The *arrows* in [Figure 2](#) represent the variable correlation plots, which have been scaled by a factor of 7 in order to be superimposed on the feature projection graph. As already described, these arrows show the direction of the original features in the space of the two first

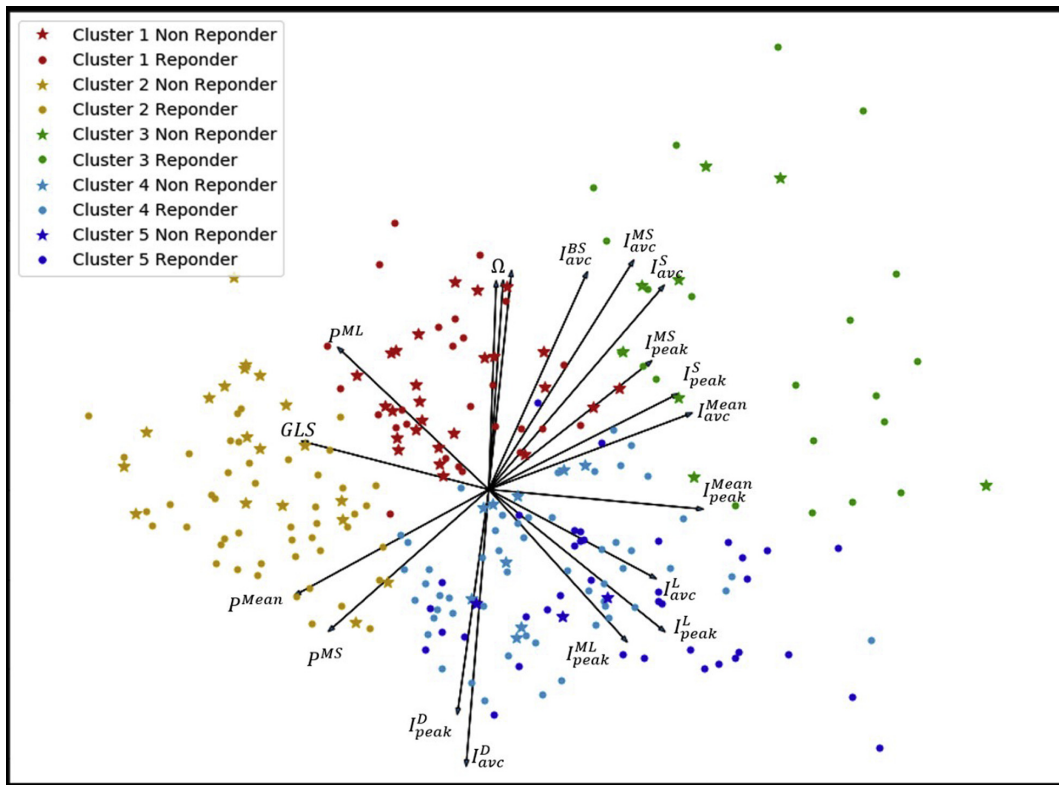


Figure 2 Results obtained from the application of a PCA to the available data. Only the first plane, composed of the first two principal components, is displayed, allowing a two-dimensional representation of the underlying 70-dimensional space. In this plane, each dot represents a patient and each color represents a different cluster. Responders are marked with stars. The black arrows represent a variable correlation plot. The direction of each arrow represents the direction in which a given variable (noted at the tip of each arrow) contributes to the representation of the data in the plane. Ω represents, from left to right, E^{BS} , E^{MS} , and E^S . E^{BS} and E^{MS} , Integral between aortic valve closure and peak of strain for BS and MS; E^S , sum of the integral between aortic valve closure and peak of strain for septal wall; I_{ave}^{BS} and I_{ave}^{MS} , integral between QRS onset and aortic valve closure for basal-septal and medial-septal; I_{ave}^D , difference between I_{ave}^S and I_{ave}^L ; I_{peak}^D , difference between I_{peak}^S and I_{peak}^L ; I_{ave}^{Mean} , mean of all integral between QRS onset and aortic valve closure; I_{peak}^{Mean} , mean of all integral between QRS onset and peak of strain; I_{peak}^{MS} and I_{peak}^{ML} , integral between QRS onset and peak of strain for medial-septal and medial-lateral; I_{ave}^S and I_{ave}^L , sum of the integral between QRS onset and aortic valve closure for each wall; I_{peak}^S and I_{peak}^L , sum of the integral between QRS onset and peak of strain for each wall; p^{Mean} , average of all amplitude of peak of strain; p^{ML} and p^{MS} , amplitude of the peak of strain for medial-lateral and medial-septal.

principal components. We kept only the arrows with magnitudes > 0.7 .

The mean, SD, and rank of the most significant features are displayed in Table 2 for each of the five clusters. These features are the five best for each cluster according to the rank test presented in the Appendix. It also shows some classical features used to predict CRT response. We can note that clinical features show a lower ranking compared with those obtained from strain integrals. The only clinical features with high ranking, in addition to those presented in Table 2, are the ischemic etiology for cluster 1 and gender for cluster 4. Global myocardial work and constructive myocardial work were particularly interesting for cluster 2, respectively ranked ninth and sixth.

According to these results, Figure 3 summarizes the most significant features characterizing each cluster, presented in order of their importance. For each cluster, features with higher values compared with their value in other clusters are shown in a box labeled “high value.” The same was done for features showing medium and low

values. For instance, patients in cluster 2 have relatively high QRS, medium p^{Mean} and low I_{peak}^{Mean} with respect to the other clusters, so QRS is in the “high value” box, p^{Mean} in the “medium value” box, and I_{peak}^{Mean} in the “low value” box for cluster 2.

The most significant features characterizing patients in cluster 5 are the strain integrals, especially I_{ave}^L and I_{ave}^D . I_{ave}^L quantifies the cumulative strain developed by the lateral wall, which effectively contributes to LV ejection, and I_{ave}^D represents the difference of the cumulative strain developed by each wall to eject blood.

In contrast to cluster 5, which is characterized by high I_{ave}^L and I_{ave}^D , these strain integrals are low for cluster 1, showing the worst responder rate. The highly ranked SF and AR are low for the patients of cluster 1, and ischemic etiology is high (probably explaining why other highly ranked integral strains are also low in this cluster). We can also note low values of LBBB morphology. These characteristics are consistent with known data for poor responders.^{9,11}

Table 2 Main features for each of the five identified clusters and some clinical features

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5
I_{avc}^D	-2.86 ± 2.05 (1)	0.77 ± 1.90 (43)	-4.18 ± 3.27 (11)	0.14 ± 2.34 (63)	4.34 ± 2.31 (2)
I_{peak}^D	-1.36 ± 2.58 (2)	1.37 ± 1.51 (42)	-1.89 ± 3.04 (27)	0.49 ± 2.68 (67)	3.22 ± 2.39 (11)
SF	38.5 (3)	60.0 (51)	65.5 (67)	92.1 (15)	85.4 (32)
I_{avc}^L	2.26 ± 1.64 (4)	1.98 ± 1.58 (22)	6.86 ± 2.77 (15)	3.70 ± 1.65 (70)	8.67 ± 2.14 (1)
AR	36.5 (5)	64.6 (69)	34.5 (30)	88.9 (18)	87.8 (25)
I_{peak}^{Mean}	1.25 ± 0.36 (50)	0.58 ± 0.31 (1)	2.50 ± 0.70 (9)	1.66 ± 0.54 (22)	1.93 ± 0.64 (17)
I_{peak}^S	4.42 ± 1.68 (41)	1.05 ± 0.89 (2)	8.46 ± 2.78 (7)	4.74 ± 2.34 (30)	4.17 ± 2.34 (56)
GLS	-8.1 ± 2.1 (51)	-5.1 ± 1.7 (3)	-11.7 ± 3.1 (18)	-9.9 ± 2.6 (17)	-10.5 ± 2.2 (19)
p^{Mean}	-9.34 ± 2.01 (37)	-4.01 ± 2.42 (4)	-14.01 ± 2.06 (3)	9.18 ± 2.44 (41)	8.79 ± 2.62 (57)
I_{avc}^{Mean}	1.23 ± 0.42 (63)	0.53 ± 0.33 (5)	2.98 ± 0.73 (4)	1.21 ± 0.51 (60)	2.16 ± 0.58 (10)
I_{avc}^{MS}	1.81 ± 0.93 (8)	0.26 ± 0.46 (14)	4.00 ± 1.02 (1)	1.03 ± 0.87 (57)	0.94 ± 0.80 (53)
I_{avc}^S	5.12 ± 1.59 (13)	1.21 ± 1.13 (7)	11.04 ± 2.68 (2)	3.56 ± 2.17 (58)	4.29 ± 2.03 (50)
p^{MS}	-9.91 ± 2.75 (20)	-3.54 ± 3.63 (10)	-14.03 ± 2.15 (5)	-8.79 ± 3.13 (54)	-7.76 ± 3.26 (52)
E^{Mean}	-0.02 ± 0.33 (56)	-0.05 ± 0.26 (55)	0.48 ± 0.81 (35)	-0.45 ± 0.40 (1)	0.23 ± 0.45 (22)
E^S	0.70 ± 1.38 (21)	0.16 ± 0.82 (66)	2.58 ± 3.07 (17)	-1.18 ± 1.39 (2)	0.12 ± 1.42 (64)
T^{Mean}	0.39 ± 0.12 (54)	0.23 ± 0.18 (12)	0.46 ± 0.10 (49)	0.53 ± 0.14 (3)	0.47 ± 0.18 (31)
E^{MS}	0.35 ± 0.77 (24)	0.05 ± 0.28 (57)	1.00 ± 1.36 (20)	-0.36 ± 0.59 (4)	-0.14 ± 0.45 (38)
E^{BS}	0.28 ± 0.58 (23)	0.10 ± 0.34 (54)	0.90 ± 0.99 (16)	-0.34 ± 0.57 (5)	-0.16 ± 0.43 (30)
I_{avc}^{ML}	0.51 ± 0.65 (7)	0.52 ± 0.69 (32)	1.78 ± 1.18 (33)	1.09 ± 0.90 (69)	2.82 ± 0.94 (3)
I_{avc}^{AL}	0.62 ± 0.79 (11)	0.47 ± 0.81 (28)	2.38 ± 1.66 (24)	1.25 ± 0.91 (56)	2.74 ± 1.28 (4)
I_{peak}^L	3.06 ± 1.68 (6)	2.42 ± 1.45 (16)	6.57 ± 2.39 (25)	5.23 ± 1.83 (28)	7.40 ± 2.18 (5)
QRS duration, msec	156 ± 28 (48)	167 ± 24 (49)	160 ± 17 (51)	165 ± 14 (53)	157 ± 28 (60)
LVEF, %	30.1 ± 4.5 (31)	21.6 ± 5.5 (11)	33.3 ± 5.1 (23)	29.0 ± 5.6 (61)	30.4 ± 5.4 (29)
LBBB	71.2 (15)	90.8 (59)	82.8 (60)	95.2 (38)	92.7 (51)
Ischemic etiology	55.8 (9)	30.8 (70)	41.4 (52)	17.5 (34)	14.6 (33)
Constructive work	929 ± 271 (38)	596 ± 256 (6)	1386 ± 395 (21)	1225 ± 372 (12)	1278 ± 347 (20)
Response rate	50.0%	70.8%	72.4%	85.7%	92.7

Data are expressed as mean ± SD (rank) or as percentage (rank).

Clusters 2 and 3 have similar response rates, but they differ by their features. Indeed, cluster 2 shows the lowest LVEF, GLS, and constructive work. In contrast, cluster 3 shows the highest LVEF, GLS, and constructive work. Some integrals are important for one or two of these clusters, mainly concerning the septal wall and the mean of integrals: I_{avc}^{MS} , I_{avc}^{Mean} , I_{avc}^S , I_{peak}^{Mean} , and I_{peak}^S . Values of peak strain are also important for these clusters: p^{Mean} and p^{MS} . Clusters 2 and 3 show an average response rate to CRT, so their corresponding features were considered less useful to estimate response to CRT.

Cluster 4 has a better response to CRT (85.7%). The most significant features are different from the other clusters. Indeed, this is the only cluster in which time to peak strain (T type) and integrals between the strain peak and aortic valve closure (E type) are significant contributors. For clinical features, gender is useful only to separate cluster 4 from the others, but constructive work is the only highly ranked feature of cluster 4 that has a high rank for several other clusters too.

Strain Trace Analysis

The barycenter of each cluster was detected as the vector obtained by calculating the mean of each feature within a given cluster. The patient who was the closest to each barycenter was considered a "representative" patient for the corresponding cluster and was selected for strain analysis. Figure 4 displays the observed strain signals of these representative patients of each cluster.

Figure 4 displays the observed strain signals of these representative patients of each cluster.

Kaplan-Meier Analysis

Kaplan-Meier curves for event-free survival at 4 years are displayed in Figure 5. We observed a 22.8% overall adverse event rate (death and hospitalization for heart failure) in the whole population. The mean duration of follow-up was 3.7 years. It is interesting to note the stark contrast between the low event rate in cluster 5 (7.3%) and the very high event rate in cluster 1 (36.5%). The other groups are almost equal (13.8%, 13.8%, and 14.3% in clusters 2, 3, and 4, respectively).

There was a significant difference in overall event-free survival at 4 years ($P < .001$) and between clusters 1 and 2 ($P = .004$), 1 and 3 ($P = .033$), 1 and 4 ($P = .004$), and 1 and 5 ($P = .003$). There is no significant difference between the others ($P > .05$).

The adverse event rate is similar to the response for every cluster, except cluster 4. The features associated with a good response are the same for good survival (cluster 5). The same conclusion can be made for the lack of response and low survival (cluster 1). Clusters 2 and 3 have similar survival as well as average response rate. Cluster 4 shows a similar adverse event rate to clusters 2 and 3, but with a higher

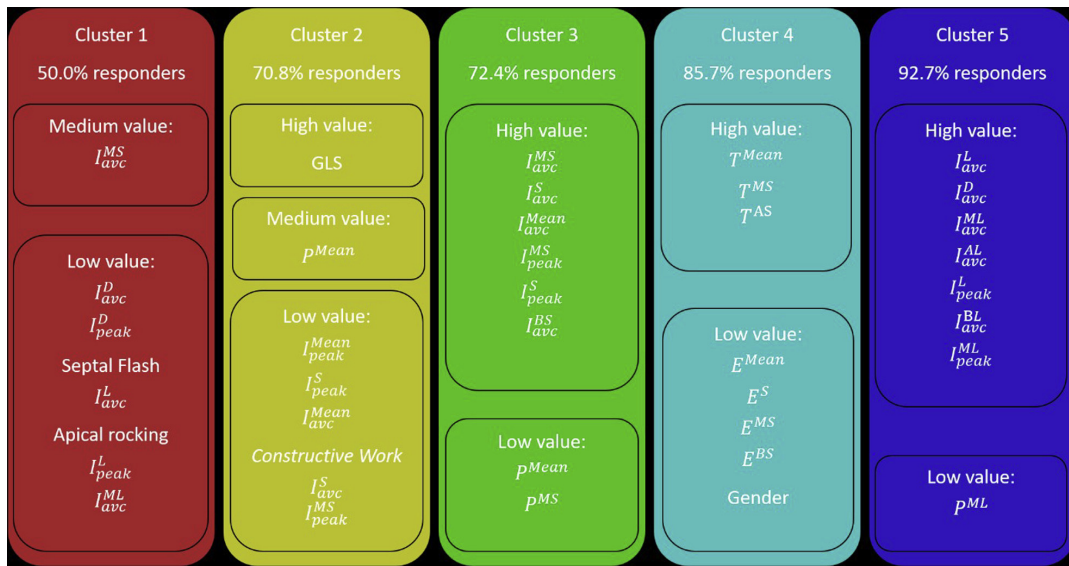


Figure 3 Most significant features with high, medium, or low values for each cluster, listed by level of importance.

response rate to CRT. The features that best separate this cluster from the others are thus interesting potential markers to detect response to CRT, but with lack of sensitivity on increased survival.

DISCUSSION

Unsupervised machine learning allows an integration of echocardiographic data (deformation parameters quantified automatically), as well as electrocardiographic and clinically meaningful data, into a comprehensive analysis of CRT response. We identified five phenogroups with different profiles of CRT response. Our work exploits morphologic features of strain curves that have shown to be of particular significance.^{5,10}

Clustering

Traditionally, much of the research in cardiology comes from conventional hypothesis-driven studies that explore a small number of preselected features in limited data sets and their impact on treatment and prognosis, using statistical methods such as logistic or linear regression analysis. To define CRT response, we are limited to the initially proposed determinants, without any convincing demonstration that imaging tools could help.^{1,10,19} Machine learning-based methods can process a large number of variables in a hypothesis-free approach. It might help move from “evidence-based medicine” to data-driven precision medicine.^{20,21} Clustering approaches have been developing recently because they could help better understand diseases and define subgroups of similar patients in a heterogenous population.^{20,22-24} Our current interpretation relies on a few parameters for patient selection, and our strain quantification relies on a learning curve and expertise for a limited number of selected parameters, such as peaks or time to peaks, which might not capture the information content throughout the cardiac cycle. The proposed feature extraction and machine learning methods go

beyond clinical experience and the limited number of standard parameters, by capturing and integrating the complex and complete information from myocardial mechanics throughout the cardiac cycle. Unsupervised clustering allows the integration of clinical data and the representation of a given individual into an output space, within one of the defined clusters, whereby the likelihood to respond to CRT can be better predicted. The originality of our approach resides in the features we imputed in our clustering algorithm. We applied a quantitative approach to clustering, with analysis of strain integrals, as well as classical clinical and echocardiographic features. It complements our previous work, first by extending the number of features extracted from strain curves and second by providing a combined analysis with clinical features.⁵ The approach is different from the work by Cikes *et al.*,¹⁰ which is based on the analysis of echocardiographic data from a large randomized study, in which strain curves were exploited only through qualitative markers. The obtained results from the clustering phase allow the identification of groups of different response rates, ranging from below average to above average. In our work, which included patients who were implanted on the basis of current CRT guidelines,¹ cluster 1 had a response rate of 50.0%. The negative predictive value of this approach is low. However, clustering produces subgroups of similar patients that can then be analyzed on the basis of a multitude of characteristics. We applied factorial plans and rank tests to understand cluster differentiation. We can note that features that compose the first factorial plane are essentially obtained from strain integral analysis and this first factorial plane explains 33.6% of the variance of the whole feature space. It should be emphasized that all the available variables were used for rank test characterization between different clusters, providing a wide analysis for the identification of the most informative features differentiating any cluster from the others. Traditional features (QRS morphology or duration, LVEF, New York Heart Association functional class) do not help define clusters in our selected population. The construction of the included patient population can be the cause. Indeed, every patient has a broad

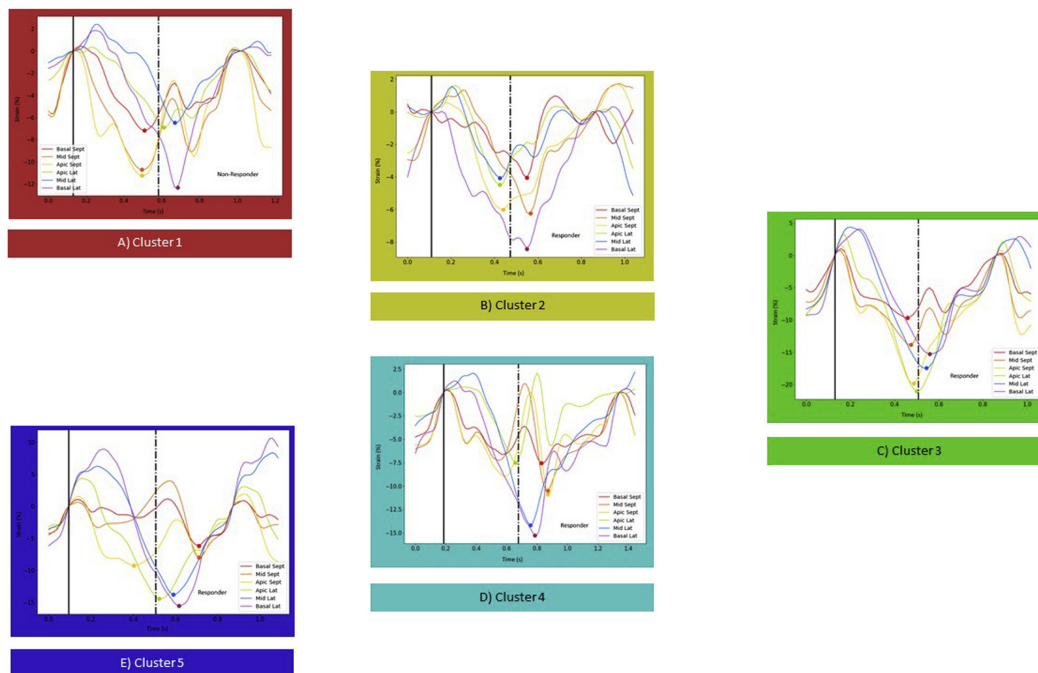


Figure 4 Strain curves representative patients of each cluster (the closest to the barycenter). The *black solid line* corresponds to the onset of the QRS complex, and the *black dotted line* indicates aortic valve closure. The *black dots* correspond to the value of strain for the six segments at the aortic valve closure. The *colored dots* correspond to the peak of strain for the six segments. **(A)** Strain curves of the patient of cluster 1 (dyssynchrony but severely impaired myocardial longitudinal deformation). **(B)** Strain curves of the patient of cluster 2 (less dyssynchrony at the apex, impaired myocardial longitudinal deformation). **(C)** Strain curves of the patient of cluster 3 (early deformation of the septum resulting in stretching of the lateral wall with an overall reduced alteration of regional myocardial deformation). **(D)** Strain curves of the patient of cluster 4 (close to cluster 4, but with much more pronounced dyscoordination between septal and lateral walls). **(E)** Strain curves of the patient of cluster 5 (the most discordant deformation between septal and lateral LV walls).

QRS complex with LBBB morphology, creating a population with homogeneous traditional features.

Adverse Event Rate, Superresponse (Cluster 5) to Low Probability of Response (Cluster 1)

In our study, 74% of patients responded to CRT with a $\geq 15\%$ decrease in LV end-systolic volume, which is comparable with response rate described in the literature.^{1,25} We observed a 22.8% overall adverse event rate (death and hospitalization for heart failure), which is coherent with known data.²⁵

Patients in cluster 5 show an outcome that can be compared with that of superresponders, described previously in the literature.^{26,27} Superresponse has different definitions, either LVEF $\geq 50\%$ or in the highest quartile or absolute change of LVEF $\geq 15\%$ or LV end-systolic volume reduction $\geq 30\%$ at 6 months.^{7,27} Average LVEF in cluster 5 at 6 months after CRT was 48.6%, with an improvement in LVEF of +18.2%, making patients in this group superresponders, whereas average LVEF after CRT was 35.7% in cluster 1 (+5.6%), 32.8% in cluster 2 (+11.2%), and 45.3% in cluster 3 (+12%). Cluster 4 also presented a good response profile, with post-CRT LVEF at 46.6% and +17.7% LVEF improvement.

Strain trace morphology of cluster 5 (Figure 4E) shows a typical LBBB activation pattern with early stretching of the lateral wall and

early shortening of the septal wall, early (<70% ejection time) peak septal contraction, and late lateral peak contraction, after aortic valve closure. This typical LBBB pattern is known to be associated with an improved prognosis after CRT.⁷ Indeed, SF and AR, as well as typical LBBB strain trace pattern, reflect specific electromechanical dyssynchrony, which is the target of CRT.⁸ Nevertheless, the rank of these three features is rather low for cluster 5. This is certainly due to close results with cluster 4. Indeed, both of them have high SF, AR, and LBBB. SF and AR have already been shown to be associated with CRT response and better prognosis.⁶ We can also note that patients in clusters 4 and 5 show a low rate of ischemic etiology, low occurrence of mitral regurgitation, high wasted myocardial work, and high constructive myocardial work. These results are consistent with our recent work on myocardial work indices.^{4,5}

In contrast, cluster 1 shows the worst responder rate and the worst adverse event rate. Strain trace morphology in cluster 1 (Figure 4A) shows an atypical LBBB morphology, with some early stretching of the lateral wall, nonearly peak septal shortening close to aortic valve closure, and peak lateral shortening during or shortly after aortic valve closure. Patients in cluster 1 therefore do not present true electromechanical dyssynchrony but rather a nonelectrical scar substrate of mechanical dyssynchrony, on which CRT is less effective by two mechanisms: presence of scar tissue on the area of LV lead placement

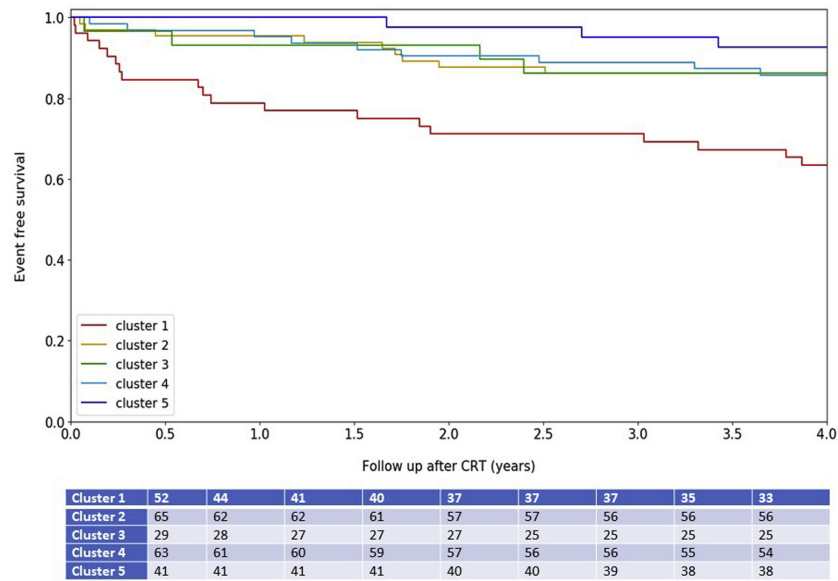


Figure 5 Kaplan-Meier survival curve at 4 years with the numbers at risk.

and reduced myocardial viability.^{8,14} Precise mapping of the scar areas by multimodality imaging would be particularly interesting in this group to improve LV lead placement, which has been shown to improve CRT response.¹⁵

It is also interesting to note that the group with the worst prognosis is cluster 1, the worst responders, but patients in cluster 2, the group with the most severe cardiomyopathy, lowest LVEF, GLS, and remodeled left ventricles, have a response rate of 70.8% and a significantly better prognosis than those in cluster 1, with an adverse event rate of 13.8% at 4 years compared with 36.5% ($P = .004$). This means that even patients with advanced cardiomyopathy and severe remodeling can benefit from CRT, but those who do not respond to CRT have a very poor prognosis and must be identified early, to adapt therapy and follow-up. Machine learning approaches can help identify these patient profiles.

Demonstration of the Real Value of Strain Curves for Analyzing Mechanical Dyssynchrony

The role of longitudinal strain integrals in understanding LV mechanics has already been highlighted,¹⁶ and our study shows the added value of using strain integrals in a clustering approach to improve phenogroup differentiation with better granularity. Indeed, integrals of strain, such as I_{ave}^L , I_{ave}^D , I_{peak}^L , and I_{peak}^D , can differentiate superresponders (high value), typical responders (medium value), and bad responders (low values). However, septal wall strain integrals do not discriminate well between good and bad responders, except for cluster 4 with integrals such as E^S .

I_{ave}^L represents a quantification of the cumulative strain developed by all the lateral segments, which effectively contributes to LV ejection. This could be a marker of residual lateral wall contraction. Stimulation of the lateral wall is a target of CRT therapy, and the amount of mechanical energy that can be developed by this wall is known to be associated to CRT response.¹⁵

I_{peak}^L corresponds to the global cumulative strain developed by the contraction of the lateral wall and is an indirect marker of lateral wall viability. In patients undergoing CRT, the delayed activation of the lateral wall occurs after aortic valve closure, meaning that only a part of the cumulative strain developed by the lateral wall contributes to LV ejection.

Strain integrals also differentiate clusters of similar patients. Indeed, in clusters 4 and 5, which present similar profiles of CRT response (85.7% and 92.7%, respectively) but different post-CRT outcomes with a 2-fold risk for death or hospitalization for heart failure in cluster 4 (14.3% vs 7.3% in cluster 5), classical clinical and echocardiographic parameters fall short in differentiating these clusters, and some strain trace characteristics are similar with SF and AR. However, strain integral features differ, with high integrals of strain (I_{ave} and I_{peak} types) in cluster 5 and low integrals of strain (E types) in cluster 4, as represented in Figure 3.

Limitations

The quality of data relies on acquired images and their quality, which is an inherent limitation in all echocardiographic studies, but we minimized this limitation by excluding echocardiographic examinations with unacceptable two-dimensional image quality. Future studies with more subjects and automated measurements could allow a more detailed clustering and patient-specific approach, whereby machine learning could be implemented to predict response and prognosis for each patient. Patients in atrial fibrillation were not considered in this study. Validation of the present results on another cohort has not been yet performed. We focused the analysis on the description of the clusters and the value of the concept.

As we can see in Figure 2, our data contain outliers. Approaches such as k -means clustering can be sensitive to such data.

Some error can appear in the classification with the rank test analysis because many statistical tests were performed.

We acknowledge that the success of CRT is dependent upon proper location of the LV pacing lead. The LV lead was positioned at the discretion of the implanter, though the goal was to achieve the shortest QRS duration.

CONCLUSION

Clustering applied to CRT recipients allows the identification of specific subgroups of CRT response and outcome. This provides information about indicators of low response, as well as very good response. Automatic quantitative longitudinal strain curve analysis offers good discriminative value among clusters, more than classical clinical and echocardiographic features, and appears to be a promising tool to improve the understanding of LV mechanics and to improve patient characterization and selection for CRT.

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.01.019>.

REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
3. Galli E, Leclercq C, Donal E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: still a valid concept for optimizing treatment? *Arch Cardiovasc Dis* 2017;110:60-8.
4. Donal E, Delgado V, Magne J, Bucciarelli-Ducci C, Leclercq C, Cosyns B, et al. Rational and design of EuroCRT: an international observational study on multi-modality imaging and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1120-7.
5. Bernard A, Donal E, Leclercq C, Schnell F, Fournet M, Reynaud A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on left ventricular mechanics: understanding the response through a new quantitative approach based on longitudinal strain integrals. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:700-8.
6. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P, et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1010-8.
7. Vaillant C, Martins RP, Donal E, Leclercq C, Thebault C, Behar N, et al. Resolution of left bundle branch block-induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1089-95.
8. Lumens J, Leenders GE, Cramer MJ, De Boeck BW, Doevendans PA, Prinzen FW, et al. Mechanistic evaluation of echocardiographic dyssynchrony indices: patient data combined with multiscale computer simulations. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:491-9.
9. Risum N, Tayal B, Hansen TF, Bruun NE, Jensen MT, Lauridsen TK, et al. Identification of typical left bundle branch block contraction by strain echocardiography is additive to electrocardiography in prediction of long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:631-41.
10. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, Duchateau N, Piella G, Butakoff C, et al. Machine learning-based phenotyping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:74-85.
11. Stankovic J, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aaronson M, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PRE-DICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:262-9.
12. Hasselberg NE, Haugaa KH, Bernard A, Ribe MP, Kongsgaard E, Donal E, et al. Left ventricular markers of mortality and ventricular arrhythmias in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:343-50.
13. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C, et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1372-9.
14. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J* 2012;33:724-33.
15. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, et al. Value of myocardial work estimation in the prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:220-30.
16. Ioannou A, Fokianos K, Promponas VJ. Spectral density ratio based clustering methods for the binary segmentation of protein sequences: a comparative study. *Biosystems* 2010;100:132-43.
17. Etchepareborda P, Federico A, Kaufmann GH. Sensitivity evaluation of dynamic speckle activity measurements using clustering methods. *Appl Opt* 2010;49:3753-61.
18. Ioannou A, Fokianos K, Promponas VJ. Spectral density ratio based clustering methods for the binary segmentation of protein sequences: a comparative study. *Biosystems* 2010;100:132-43.
19. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, de Place C, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1094-100.
20. Shameer K, Johnson KW, Clicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. The whole is greater than the sum of its parts: combining classical statistical and machine intelligence methods in medicine. *Heart* 2018;104:1228.
21. Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart* 2018;104:1156-64.
22. Omar AMS, Narula S, Abdel Rahman MA, Pedrizzetti G, Raslan H, Rifaie O, et al. Precision phenotyping in heart failure and pattern clustering of ultrasound data for the assessment of diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1291-303.
23. Lancaster MC, Salem Omar AM, Narula S, Kulkarni H, Narula J, Sengupta PP. Phenotypic clustering of left ventricular diastolic function parameters: patterns and prognostic relevance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1149-61.
24. Dey D, Slomka PJ, Leeson P, Comaniciu D, Shrestha S, Sengupta PP, et al. Artificial intelligence in cardiovascular imaging: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1317-35.
25. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017;38:1463-72.
26. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2366-73.
27. van der Heijden AC, Hoke U, Thijssen J, Willem Borleffs CJ, Wolterbeek R, Schalij MJ, et al. Long-term echocardiographic outcome in super-responders to cardiac resynchronization therapy and the association with mortality and defibrillator therapy. *Am J Cardiol* 2016;118:1217-24.

9.5 Article de la section 4.

RESEARCH ARTICLE

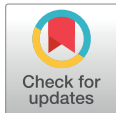
Model-based estimation of left ventricular pressure and myocardial work in aortic stenosis

Kimi P. Owashi[☯], Arnaud Hubert[☯], Elena Galli, Erwan Donal, Alfredo I. Hernández*, Virginie Le Rolle[✉]

Univ Rennes, Inserm, LTSI - UMR 1099, Rennes, France

☯ These authors contributed equally to this work.

* Alfredo.Hernandez@inserm.fr



Abstract

This paper proposes a model-based estimation of left ventricular (LV) pressure for the evaluation of constructive and wasted myocardial work of patients with aortic stenosis (AS). A model of the cardiovascular system is proposed, including descriptions of *i*) cardiac electrical activity, *ii*) elastance-based cardiac cavities, *iii*) systemic and pulmonary circulations and *iv*) heart valves. After a sensitivity analysis of model parameters, an identification strategy was implemented using a Monte-Carlo cross-validation approach. Parameter identification procedure consists in two steps for the estimation of LV pressures: *step 1*) from invasive, intraventricular measurements and *step 2*) from non-invasive data. The proposed approach was validated on data obtained from 12 patients with AS. The total relative errors between estimated and measured pressures were on average 11.9% and 12.27% and mean R^2 were equal to 0.96 and 0.91, respectively for steps 1 and 2 of parameter identification strategy. Using LV pressures obtained from non-invasive measurements (step 2) and patient-specific simulations, Global Constructive (GCW), Wasted (GWW) myocardial Work and Global Work Efficiency (GWE) parameters were calculated. Correlations between measures and model-based estimations were 0.88, 0.80, 0.91 respectively for GCW, GWW and GWE. The main contributions concern the proposal of the parameter identification procedure, applied on an integrated cardiovascular model, able to reproduce LV pressure specifically to each AS patient, by non-invasive procedures, as well as a new method for the non-invasive estimation of constructive, wasted myocardial work and work efficiency in AS.

OPEN ACCESS

Citation: Owashi KP, Hubert A, Galli E, Donal E, Hernández AI, Le Rolle V (2020) Model-based estimation of left ventricular pressure and myocardial work in aortic stenosis. PLoS ONE 15 (3): e0229609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609>

Editor: Cécile Oury, Université de Liège (B34), BELGIUM

Received: September 18, 2019

Accepted: February 10, 2020

Published: March 3, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609>

Copyright: © 2020 Owashi et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Introduction

Aortic stenosis (AS) is characterised by a narrowing of the aortic valve opening, which induces a left ventricular (LV) pressure overload. The development of LV hypertrophy in AS is accompanied by coronary microcirculatory dysfunction [1] that may gradually affect systolic and diastolic function [2]. LV ejection fraction (LVEF) is used routinely to assess LV systolic function and is an important parameter for prognosis stratification [3]. However, LVEF depends not

Funding: This work was supported by the French National Research Agency (ANR) (ANR-16-CE19-0008-01) (project MAESTRO) and the French Brittany council (ADVICE project).

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

only upon the contractility of LV, but also on loading conditions. In fact, ejection fraction may appear to be preserved despite underlying reduced contractility. The characterisation of myocardial dysfunction is of primary importance to identify patients with reduced contractility. Speckle-tracking echocardiography (STE) assessment of myocardial strain usually provides a better quantification of systolic function than global LVEF [4]. Although strain echocardiography can provide prognostic information in patients with AS [5], the shortening indices, calculated from cardiac strains, do not reflect myocardial work or oxygen demand. As opposed to the normal LV, where all segments contract almost synchronously and myocardial energy is used effectively, regional dysfunction, that could be induced by myocardial fibrosis [6], could bring a significant loss of efficient work. For instance, the impairment of myocardial diastolic and systolic function, due to fibrosis [7], have shown to induce significant mechanical dispersion in patients with severe AS [8].

Recently, Russell et al [9, 10] have proposed a non-invasive method for LV work analysis, which is based upon an estimated LV pressure curve. As strain is largely influenced by LV afterload [11], model-based myocardial work might be a robust complementary tool, taking into account AS severity and arterial pressures values. In previous works of our team, we have shown that the non-invasive estimation of global myocardial work, when using an LV pressure curve estimation as proposed in [9], is correlated with that obtained when using the observed invasive LV pressure curve, in the context of cardiac resynchronization therapy [12]. However, the accuracy of estimated LV pressure has never been evaluated in the case of aortic stenosis, where high pressure gradients could be observed between LV and the aorta [13]. The experimental observation of LV pressure is notably difficult to perform clinically because it requires an invasive, intraventricular measurement. As a consequence, it is necessary to propose novel tools to assess non-invasive LV pressure and to calculate myocardial work in the case of AS.

The first objective of this paper was to propose a model-based estimation of LV pressure in the case of AS. Previous works [14, 15] has already shown that lumped-parameter models of ventricular-vascular coupling are able to provide a good agreement between the estimated and the measured left ventricular and aortic pressure waveforms. Based on these papers and previous works of our team [16–18], we proposed a model-based approach, including a multiformalism model of the cardiovascular system and a parameters identification strategy using a Monte-Carlo cross-validation method, in order to: 1) estimate LV pressure waveform from experimental LV pressure curve, systolic and diastolic aortic pressure values, 2) assess LV pressure waveform from only systolic and diastolic aortic pressure values.

The second objective of the paper was to propose a novel tool to estimate myocardial work in AS. Work indices, as proposed in [9, 10] and validated in [12], were calculated from non-invasive model-based LV pressure and compared with indices evaluated from experimental signals. This article does not claim to validate the estimation of myocardial work in a cohort of AS patients but it aims to propose an original approach for the assessment of work indices based on computational modelling. The paper is organised as follows: in Section 2, the experimental protocol and data under study are presented, the computational model is described and the identification method is explained. In Section 3, the results of applying the described methods are presented and discussed. Discussions are finally specified in Section 4.

1 Materials and methods

1.1 Experimental data

1.1.1 Study population. We prospectively included 12 adults (≥ 18 years old) with severe (aortic valve area (AVA) $\leq 1\text{cm}^2$, $n = 11$) and moderate ($n = 1$) aortic stenosis who underwent a coronary angiography with left heart catheterization. Table 1 summarizes patients' clinical

Table 1. Patients' clinical characteristics.

	Age years old	Male sex n (%)	BSA (body surface area)	NYHA class II/III, n
Patients (n = 12)	78.16 ± 5.50	7 (58.3%)	1.75 ± 0.10	8/4

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.t001>

characteristics. We excluded patients with concomitant significant aortic regurgitation and mitral stenosis. The study was carried out in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki on research in human subjects and received specific ethical approval from of the local Medical Ethics Committee (Person Protection Committee West V—CPP Ouest V, authorization number: 2014-A01331-456). All patients were informed and a written consent was obtained.

1.1.2 Echocardiography. All patients underwent a standard Trans-Thoracic Echocardiography (TTE) using a Vivid S6, E7 or E9 ultrasound system (General Electric Healthcare, Horten, Norway). Images were recorded on a remote station for off-line analysis by dedicated software (EchoPAC PC, version BT 202, General Electric Healthcare, Horten, Norway). The analysis of aortic and mitral valve events during a complete TTE loop [mitral valve closure (MVC), aortic valve opening (AVO), aortic valve closure (AVC), mitral valve opening (MVO)] was performed in apical long-axis view and individual valvular events were manually segmented. Standard STE analysis was applied in order to extract regional myocardial strain curves. Also aortic stenosis analysis was performed to estimate the AVA (cm^2).

1.1.3 Invasive experimental pressure. The left heart catheterization (LHC) was performed via a retrograde access from the radial artery with a 5 French Judkin R4 catheter (ICU Medical, San Clemente, CA, USA) placed at the mid LV cavity using fluoroscopic screening. Before coronary angiography, transducers were calibrated, with a 0-level set at the mid-axillary line. In a second time, catheter was placed in the thoracic ascendant aorta to measure aortic pressure. The experimental invasive data set includes the measured ventricular pressure P_{LV}^{exp} , the systolic $P_{ao,sys}^{exp}$ and diastolic $P_{ao,dias}^{exp}$ arterial pressures.

1.2 Computational model

Four main sub-models were created and coupled: *i*) cardiac electrical system, *ii*) elastance-based cardiac cavities, *iii*) systemic and pulmonary circulations and *iv*) heart valves. The first three submodels are strongly based on our previous works [16–21]. The model of the heart valves was adapted from [22].

1.2.1 Cardiac electrical system. The proposed model of the cardiac electrical activity, is based on a set of coupled automata [19, 20] (Fig 1). Each automaton represents the electrical activation state of a given myocardial tissue, covering the main electrophysiological activation periods: slow diastolic depolarisation (SDD), upstroke depolarization (UDP), absolute refractory (ARP) and relative refractory (RRP). Briefly, the state of the cellular automata cycles through these four stages, sending an output stimulation signal to neighboring cells when a given cell is activated (end of UDP phase).

The whole simplified model consists of seven automata representing: the sinoatrial node (NSA), right and left atria (RA and LA), the atrioventricular node (NAV), upper bundle of His (UH) and both ventricles (RV and LV). The electrical activation of the automata is used to synthesize an electrocardiogram (ECG), from which the QRS peak was extracted to synchronize the experimental and simulated signals.

1.2.2 Elastance-based cardiac cavities. Although the literature offers a wide range of cardiovascular models, elastance-based models offer a good compromise between complexity and

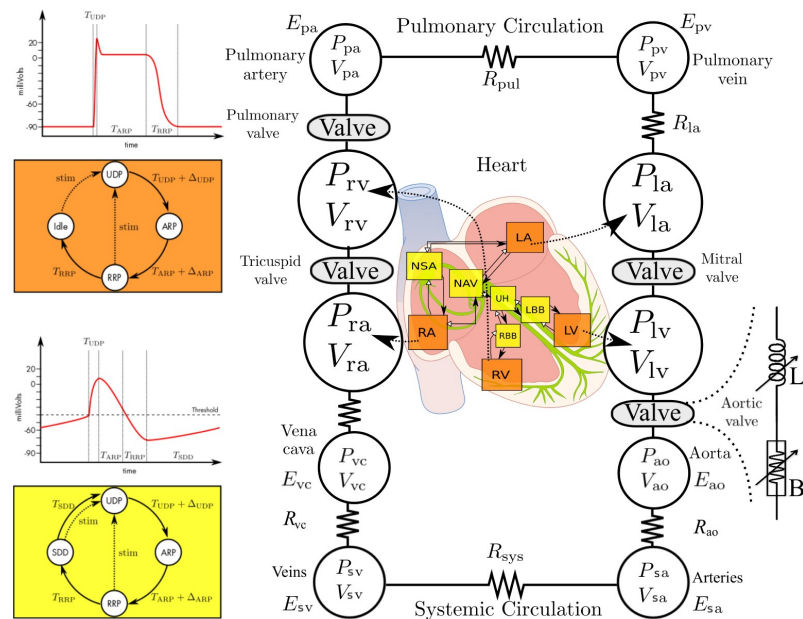


Fig 1. Left panel: State diagram of the cellular automata that represent nodal cells (yellow, bottom) and myocardial cells (orange, top) and diagrams showing the correspondence of the automata's transition parameters with the myocardial action potential dynamics. Right panel: Closed-loop model of the cardiovascular system. E: elastance; R: resistance; P: pressure; V: volume; pul: pulmonary; sys: systemic; pv: pulmonary vein; pa: pulmonary artery; ao: aorta; sa: systemic artery; sv: systemic veins; vc: vena cava; LA: left atrium; LV: left ventricle; RA: right atrium; RV: right ventricle. In the middle, a representation of the cardiac electrical system. On the right, a representation of the heart valve model.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.g001>

number of parameters [16–18, 23]. Ventricle pressures are represented by a combination of the end-systolic (*es*) and end-diastolic (*ed*) pressure-volume relationships [24]:

$$P_{es,lv}(V, t) = E_{es,lv}(V(t) - V_{d,lv}), \tag{1}$$

$$P_{ed,lv}(V, t) = P_{0,lv}(e^{\lambda_{lv}(V(t)-V_{0,lv})} - 1) \tag{2}$$

In Eq 1, systolic pressure $P_{es,lv}$ is defined as a linear relationship with the ventricular volume V , determined by the systolic elastance $E_{es,lv}$ and the volume intercept $V_{d,lv}$. Eq 2 also describes the nonlinear diastolic pressure defined by a gradient $P_{0,lv}$, curvature λ_{lv} and volume intercept $V_{0,lv}$. The instantaneous pressure of the ventricle is then calculated as:

$$P_{lv}(V, t) = e_{lv}(t)P_{es,lv}(V, t) + (1 - e_{lv}(t))P_{ed,lv}(V, t) \tag{3}$$

where $e_{lv}(t)$ is the driver function that controls time-variant elastance. In this work we have

selected a “double Hill” driver function [25] that best fits our observed data:

$$e_{lv}(t) = k \cdot \left[\frac{\left(\frac{t}{\alpha_1 T}\right)^{n_1}}{1 + \left(\frac{t}{\alpha_1 T}\right)^{n_1}} \right] \cdot \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\alpha_2 T}\right)^{n_2}} \right] \tag{4}$$

The first and second terms in Eq 4 represent ventricle contraction and relaxation, respectively. k is a scaling factor that defines the maximal value of elastance, T is the heart period, α_1, α_2 are shape parameters, and n_1, n_2 control the steepness of the curve.

To account for the mechanical function of the atria, the atrial pressure P_{la} is represented as a linear function of its instantaneous volume V_{la} , whose slope E_{la} represents the elastic properties of the atrial wall:

$$P_{la}(V_a, t) = E_{la}(t) \cdot (V_{la}(t) - V_{d,la}), \tag{5}$$

$$E_{la}(t) = E_{la,max} \left(e_{la}(t) + \frac{E_{la,min}}{E_{la,max}} \right) \tag{6}$$

where $e_{la}(t)$ is a Gaussian driving function that cycles between atrial diastole and systole:

$$e_{la}(t) = \exp(-B_{la} \cdot (t - C_{la})^2) \tag{7}$$

Using B_{la} and C_{la} , it is possible to control the rise and peak of the atrial systole.

1.2.3 Systemic and pulmonary circulations. Concerning the circulatory models [21], the volume change of each cardiac or vessel chamber is calculated from the net flow: $\Delta V(t) = \int (Q_{in} - Q_{out}) dt$. The flows are defined by the pressure gradient across chambers and a resistance: $Q = \Delta P / R$. The pressure of arterial and venous vessels are defined as an elastance dependent linear relationship, similar to Eq 1. The circulatory model allows for the simulation of systolic and diastolic aortic pressures ($P_{ao,sys}^{model}$ and $P_{ao,dias}^{model}$).

1.2.4 Cardiac valves. The cardiovascular system (CVS) model was coupled to a detailed representation of the heart valves dynamics (mitral, aortic, tricuspid and pulmonary) according to [22]. The relation between the pressure gradient (ΔP) and the fluid flow (Q) across an open valve is approximated by the Bernoulli equation (Eq 8):

$$\Delta P = BQ|Q| + L \frac{dQ}{dt}, \tag{8}$$

$$B = \frac{\rho}{2A_{eff}^2}, \quad L = \frac{\rho l_{eff}}{A_{eff}} \tag{9}$$

where B and L are respectively the Bernoulli resistance and the blood inertance. Parameter ρ stands for the blood density, A_{eff} is the effective cross-sectional area of the valve (Eq 10) and l_{eff} is the effective length of the valve:

$$A_{eff}(t) = [A_{eff,max}(t) - A_{eff,min}(t)]\xi(t) + A_{eff,min}(t) \tag{10}$$

$$\frac{d\xi}{dt} = \begin{cases} (1 - \xi)K_{vo}\Delta P, & \text{if } \Delta P > 0 \\ \xi K_{vc}\Delta P, & \text{if } \Delta P \leq 0 \end{cases} \tag{11}$$

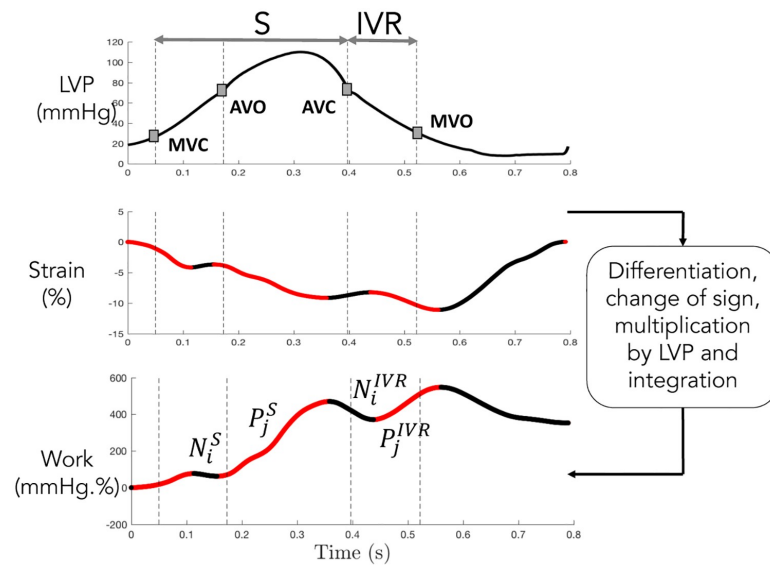


Fig 2. Calculation of positive and negative segmental work. Positive (P_j) and negative (N_i) work are marked respectively as red and black. Phase S corresponds to isovolumic contraction and ejection. IVR is the isovolumic relaxation. S phase is defined by the time interval spanning from MVC to AVC, whereas the IVR phase is defined between AVC and MVO.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.g002>

$A_{eff,max}$ and $A_{eff,min}$ are the maximum and minimum effective areas. The rate of opening $\xi(t)$ describes the dynamic of the valve position (Eq 11), in response to ΔP . K_{vo} and K_{vc} are the rate coefficients for valve opening and closure, respectively.

1.3 Estimation of myocardial work

Segmental myocardial work, as proposed by Russell et al [10], could be calculated from 1) the clinical strain signals, deduced from TTE, and 2) the LV pressure obtained invasively by catheterization (P_{LV}^{exp}) or the patient-specific pressure (P_{LV}^{model}) from the model-based approach. The instantaneous power was first obtained by multiplying the strain rate, obtained by differentiating the strain curve, and the instantaneous LV pressure. Then, segmental myocardial work was calculated by integrating the power over time, during the cardiac cycle from mitral valve closure until mitral valve opening.

Positive and negative work [12] were determined as the ascending and descending parts of the curves (Fig 2), during isovolumic contraction and ejection (S phase) and isovolumic relaxation (IVR phase). Then, positive segmental work W_p (respectively W_n) is defined as the sum of positive (respectively negative) variations for each segment k and for each phase (S and IVR):

$$W_{p,k}^S = \sum_i P_{i,k}^S, \quad W_{n,k}^S = \sum_j N_{j,k}^S, \tag{12}$$

$$W_{p,k}^{IVR} = \sum_i P_{i,k}^{IVR}, \quad W_{n,k}^{IVR} = \sum_j N_{j,k}^{IVR} \tag{13}$$

where P_i (respectively N_j) is the variation associated with each ascending (respectively descending) parts i (respectively j) of the segmental work (Fig 2). The indices i (respectively j) are comprised between 1 and the total number of ascending (respectively descending) parts. Finally, global constructive (GCW) and wasted (GWW) work are defined as mean values over all segments:

$$GCW = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K (W_{p,k}^S + W_{n,k}^{IVR}), \quad (14)$$

$$GWW = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K (W_{n,k}^S + W_{p,k}^{IVR}) \quad (15)$$

where K is the total number of segments. GCW represents segmental shortening during the systole, i.e. effective energy for blood ejection, and lengthening during IVR, whereas GWW corresponds to segmental stretching during the systole, i.e. energy loss for blood ejection and shortening during the isovolumic relaxation phase. GWE is defined as the global work efficiency:

$$GWE = \frac{GCW}{GCW + GWW} \quad (16)$$

1.4 Model-based, patient-specific LV pressure estimation

1.4.1 Sensitivity analysis. The objective of the sensitivity analysis is to determine the sets of ventricular $\{X_{LV}\}$ and circulatory $\{X_{art}\}$ parameters that have the most important influence on the gradient of pressure ($\Delta P^{model} = \max(P_{LV}^{model}) - P_{ao,sys}^{model}$) between LV and aorta. Using the Morris elementary effects method [26], the sensitivity of each parameter is estimated by repeated measurements of a simulation output Y with parameters X , while changing one parameter X_j at a time. The method consists in the generation of several random trajectories through the parameter space; each trajectory being associated with an estimation of the Elementary Effects EE_j^* of a parameter X_j on output Y :

$$EE_j^* = \left| \frac{Y(X_1, \dots, X_j, \dots) - Y(X_1, \dots, X_j + \Delta, \dots)}{\Delta} \right| \quad (17)$$

where Δ is a predefined variation. For each X_p , the mean μ_j^* and standard deviation σ_j of r elementary effects (EE_j) are calculated. A large value of μ_j^* indicates a significant effect of X_j on Y , whereas a large σ_j value is related to either non-linear or strongly interacting variables. In order to establish a global rank of importance among parameters, we calculated the Euclidean distance D_j in the $\mu^* - \sigma$ plane, from the origin to each (μ_j^*, σ_j) point:

$$D_j = \sqrt{(\mu_j^*)^2 + \sigma_j^2} \quad (18)$$

being parameters with high sensitivity or strong interactions those presenting the highest values for D_j . Analysis were performed with $Y = \Delta P^{model}$ and, for each parameter X_p , the range of possible values was defined as $\pm 30\%$ of the initial values (S1 File).

1.4.2 Parameter identification. The parameter identification process is included into a Monte-Carlo cross-validation approach (Fig 3). For all patients, the maximum effective area $A_{eff,max}$ parameter was fixed to the observed AVA, measured from TTE. Available data from the 12 patients were divided randomly into two sets of 6 patients (training and test sets). This

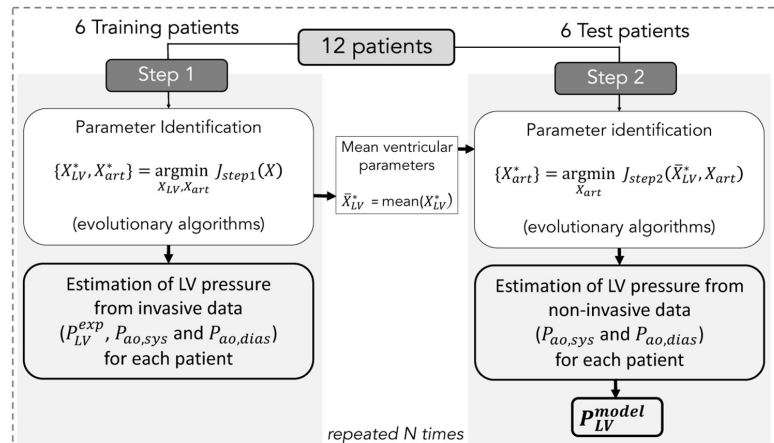


Fig 3. Two steps of the identification process. Step 1 consists in the minimization of J_{step1} for the identification of $\{X_{LV}, X_{art}\}$ from invasive LV pressure and non-invasive arterial pressure. Step 2 consists in the minimization of J_{step2} for the identification of $\{X_{art}\}$ from non-invasive arterial pressure. Finally, P_{LV}^{model} is estimated for each patient from \bar{X}_{LV}^* and X_{art}^* .

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.g003>

random selection process was applied N times ($n \leq N$) and for each realization n a two-step procedure was applied. The following sections provide more details on these steps.

Step 1: For each training patient, a parameter identification stage was implemented to find the best set of parameters $\{X_{LV}^*, X_{art}^*\}$ that minimises the error function between simulation outputs and experimental signals:

$$J_{step1} = J_{PLV} + J_{Pao,sys} + J_{Pao,dias} \tag{19}$$

$J_{Pao,sys}$, $J_{Pao,dias}$ and J_{PLV} could be defined as:

$$J_{Pao,sys} = | P_{ao,sys}^{exp} - P_{ao,sys}^{model} |, \tag{20}$$

$$J_{Pao,dias} = | P_{ao,dias}^{exp} - P_{ao,dias}^{model} |, \tag{21}$$

$$J_{PLV} = \frac{1}{T_c} \sum_{t_c=0}^{T_c-1} | P_{LV}^{exp}(t_c) - P_{LV}^{model}(t_c) | \tag{22}$$

where t_c corresponds to the time elapsed since the onset of the identification period and T_c is the duration of a cardiac cycle. The error function J_{step1} was minimised using evolutionary algorithms (EA). These stochastic search methods are founded on theories of natural evolution, such as selection, crossover and mutation [27]. After this identification step, ventricular parameters were fixed equal to the average values over all the training patients ($\bar{X}_{LV}^* = \text{mean}(X_{LV}^*)$).

Step 2: For each test patient, only circulatory parameters $\{X_{art}\}$ were identified by minimising the error function:

$$J_{step2} = J_{Pao,sys} + J_{Pao,dias} \tag{23}$$

From the best set of parameters $\{X_{art}^*\}$, LV pressure $P_{LV}^{model,i}$ was simulated for each test patient and for each iteration i of the 2-step identification algorithm. Then, $GCW^{model,i}$ and $GW^{model,i}$ were calculated from $P_{LV}^{model,i}$ of each patient. Therefore, at the end of the N iterations, a set of i simulated pressure and work indices was generated for each patient and averaged markers were determined: $GCW^{model} = \overline{GCW^{model,i}}$, $GCW^{model} = \overline{GCW^{model,i}}$ and $GWE^{model} = \overline{GWE^{model,i}}$.

1.5 Comparison between simulations and experimental data

1.5.1 Comparison of estimated and measured pressures. Inspired from [14], estimated P_{LV}^{model} , $P_{ao,sys}^{model}$ and $P_{ao,dias}^{model}$ were compared with measured pressures by calculating the total relative error defined as:

$$e\% = 50 \left(\frac{\| P_{LV}^{exp} - P_{LV}^{model} \|}{\| P_{LV}^{exp} \|} \right) + 50 \left(\frac{| P_{ao,sys}^{exp} - P_{ao,sys}^{model} |}{| P_{ao,sys}^{exp} |} + \frac{| P_{ao,dias}^{exp} - P_{ao,dias}^{model} |}{| P_{ao,dias}^{exp} |} \right) \tag{24}$$

where $\| \cdot \|$ stands for the vectorial 1-norm. A linear regression was performed on all the points from experimental and simulated pressure waveforms. The slope (β) and coefficient of determination (R^2) were deduced from the linear regression.

1.5.2 Comparison of estimated and measured work indices. In this paper, GCW , GW , and GWE were calculated in two different manners: 1) GCW^{exp} , GW^{exp} and GWE^{exp} using the invasive experimental pressure P_{LV}^{exp} , and 2) GCW^{model} , GW^{model} and GWE^{model} using the proposed patient-specific pressure P_{LV}^{model} from the model-based approach. The goodness of work estimations was evaluated by performing a linear regression using indices calculated from invasive experimental and the proposed model-based pressures. Bland-altman (BA) plots were also presented for the three work indices.

2 Results

2.1 Hemodynamic simulations

Fig 4 illustrates the hemodynamic simulation results of the proposed computational model; the LV and aortic pressures in healthy and AS subjects. Concerning the healthy subject, systolic LV pressure is equal to 120 mmHg, and the aortic pressure varies between 50 and 120 mmHg. AS was represented as a decrease in the $A_{eff,max}$ parameter (from 2.5 to 0.75 cm^2). In Fig 4, it is observed an important gradient pressure between LV (0-150 mmHg) and aorta (50-110 mmHg), characteristic of an AS, in which the narrowing of the aortic valve opening evokes an LV pressure overload.

2.2 Sensitivity analysis

Sensitivity results evaluated on the gradient of systolic pressure between LV and aorta (ΔP^{model}), are presented in Fig 5, only showing those parameters having the highest sensitivities. Fig 5 shows the 25 most relevant parameters based on their D_j index; μ_j^* and σ are also represented. The most influential parameter corresponds to the effective area of the aortic valve ($A_{eff,max}$). In fact, a decrease of the effective area causes an increase in the ventricular systolic pressure, and consequently, on the gradient of systolic pressure between LV and aorta. Parameters related to the elastance of the LV ($E_{es,lv}$ and α_2) have also a high sensitivity on the gradient of systolic pressures. $E_{es,lv}$ corresponds to the maximum LV elastance and is related to myocardial contractility. α_2 represents the shape parameter related to the LV relaxation phase.

$A_{eff,max}$ presents the highest sensitivity. Fortunately, this parameter can be non-invasively observed and has been fixed to the AVA value measured from TTE specifically to each patient.

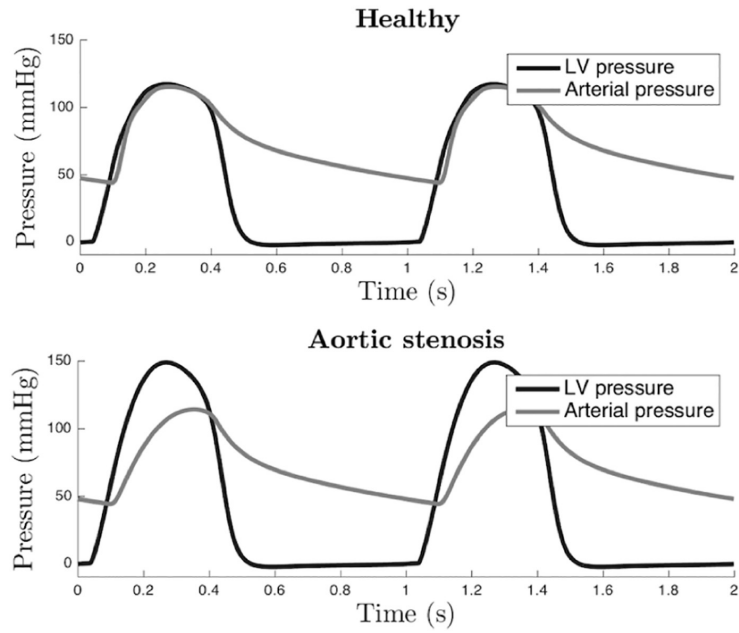


Fig 4. Example simulated LV and arterial pressure for a healthy (top) and an aortic stenosis subject (bottom).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.g004>

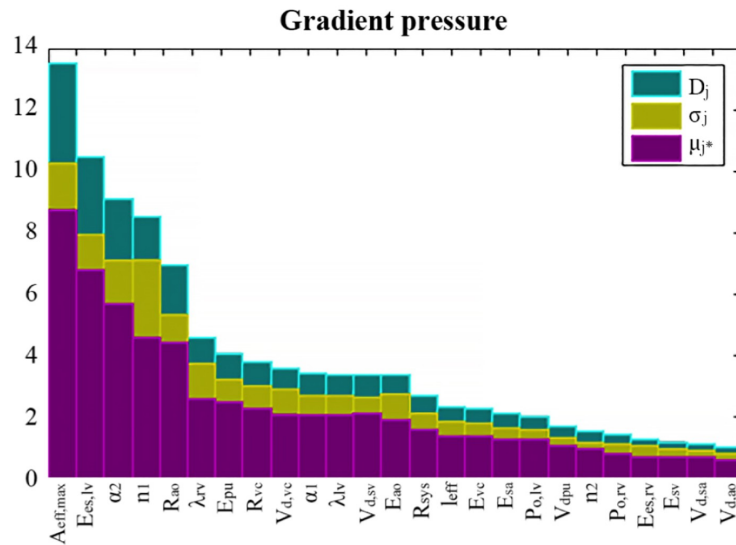


Fig 5. Most influential parameters on the gradient of systolic pressure between LV and aorta according to Morris sensitivity results. For each parameter, the distance D_j (green bars), the absolute mean μ_j^* (purple bars) and the standard deviation σ (yellow bars) of the elementary effects are represented.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.g005>

The ventricular and circulatory parameters with the highest sensitivities were selected for ventricular and circulatory parameter estimations: $\mathbf{X}_{LV} = \{E_{es,lv}, \lambda_{lv}, P_{0,lv}, \alpha_1, \alpha_2, n_1, n_2\}$ and $\mathbf{X}_{art} = \{E_{ao}, E_{vc}, E_{sa}, E_{sv}, Vd_{ao}, Vd_{vc}, Vd_{sa}, Vd_{sv}, R_{ao}, R_{sys}, R_{vc}\}$.

Except for $\{\mathbf{X}_{LV}, \mathbf{X}_{art}\}$, model parameter values were selected from the publications from which each model was originally based on: ventricular and circulatory parameters were taken from [16–18, 23], heart valve parameters were adapted from [22], and cardiac electrical conduction system from [19].

2.3 Patient-specific model-based pressure

2.3.1 Step 1: Estimation of LV pressure from invasive data. Concerning step 1 of the parameter identification, there was a good agreement between estimated and measured pressure waveforms (Fig 6). Mean R^2 was equal to 0.96 (min: 0.91, max: 0.99). Mean slope and intercept of the regression line between the simulated and the measured pressure data were 1.04 (95% confidence interval: 1.0, 1.09) and -8.48 (-8.52, -8.44) mmHg respectively. Mean total relative error was equal to 11.9% and ranged from 6.4% to 17.3%.

2.3.2 Step 2: Estimation of LV pressure from systolic and diastolic pressure values. Concerning step 2 of the parameter identification, LV pressure waveforms (Fig 7) are only estimated from systolic and diastolic pressure values and $A_{eff,max}$ has been fixed to the AVA value measured from TTE specifically to each patient. Slope and intercept of the regression line were 1.03 (0.92, 1.14) and -7.74 (-7.63, -7.85) mmHg respectively, and mean R^2 was 0.91. Total relative error ranged between 5.9% and 17.40% and average value is 12.27%.

2.4 Comparison of global cardiac work indices

Fig 8 presents scatter and BA plots for GCW, GWW and GWE indices. Correlations between measures and model-based estimations were respectively 0.88 ($p < 0.0001$) and 0.80 ($p < 0.003$) for GCW and GWW. When considering both constructive and wasted work

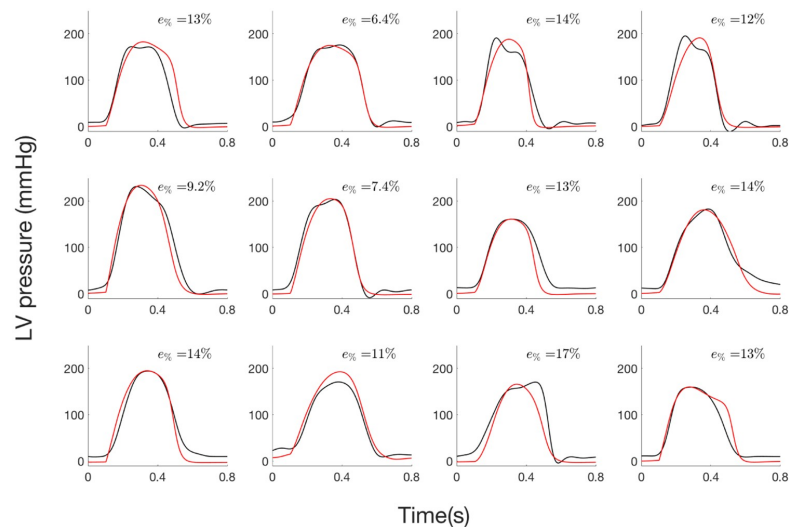


Fig 6. LV pressure of the 12 AS patients from step 1: i) experimental (black) and ii) simulated curve (red) curves.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.g006>

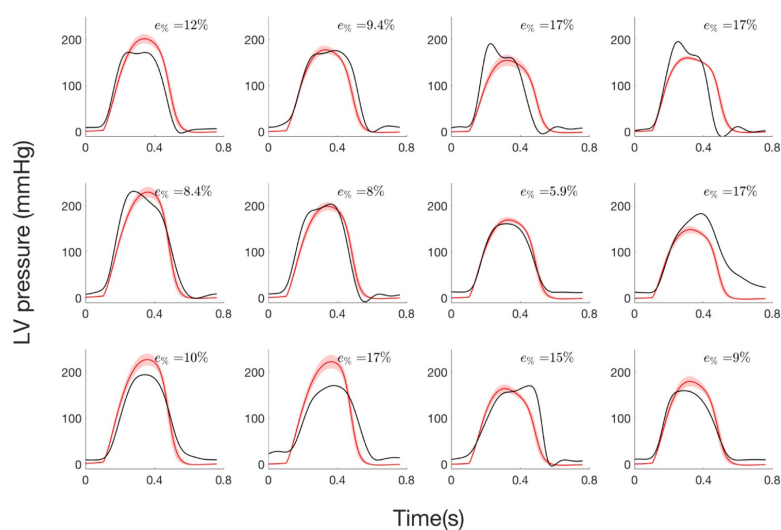


Fig 7. LV pressure of the 12 AS patients from step 2: i) experimental curve (black), ii) average and standard deviation of simulated curve (red).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.g007>

indices, global correlation was equal to 0.96 ($p < 0.0001$). In BA analysis, mean bias were -140 mmHg.% and -12 mmHg.% respectively for GCW and GWW, which correspond to relative bias equal to 3.47% and 2.93% with respect to maximum GCW and GWW values. For global work efficiency, correlation was 0.91 ($p < 0.0001$) and mean bias was equal to 0. For GWE, one patient is outside the 95% limits of agreement and corresponds to the third patient of the first row on Fig 6 and 7. For this patient, the synchronisation, between peaks of simulated and experimental pressures, is less good, showing the importance of time corresponding to peak pressure for work evaluation.

3 Discussion

In this paper, a patient-specific model-based estimation method was proposed in order to evaluate constructive, wasted myocardial work and global work efficiency on patients diagnosed with aortic stenosis. The main contributions of this study concern: *i)* the proposition of an integrated model of cardiovascular system model, *ii)* the analysis of this cardiovascular model in order to select the most sensitive parameters to be identified in a patient-specific manner, *iii)* a parameter identification approach able to reproduce LV pressure specifically to each patient and *iv)* the experimental validation of the proposed method through a cross-validation technique applied on 12 AS patients, in order to quantitatively evaluate GCW, GWW and GWE indices.

The heart valve model, proposed by [22], was coupled to a CVS model that includes representations of cardiac electrical activity, cardiac cavities and the circulation, developed by our group [16–21]. The integrated model is able to predict the influence of valve motion on hemodynamics in both normal and stenosis cases. The sensitivity analysis, performed on the integrated model, highlights the importance of effective area of the aortic valve and parameters related with LV elastance on the pressure gradient between LV and aorta. In fact,

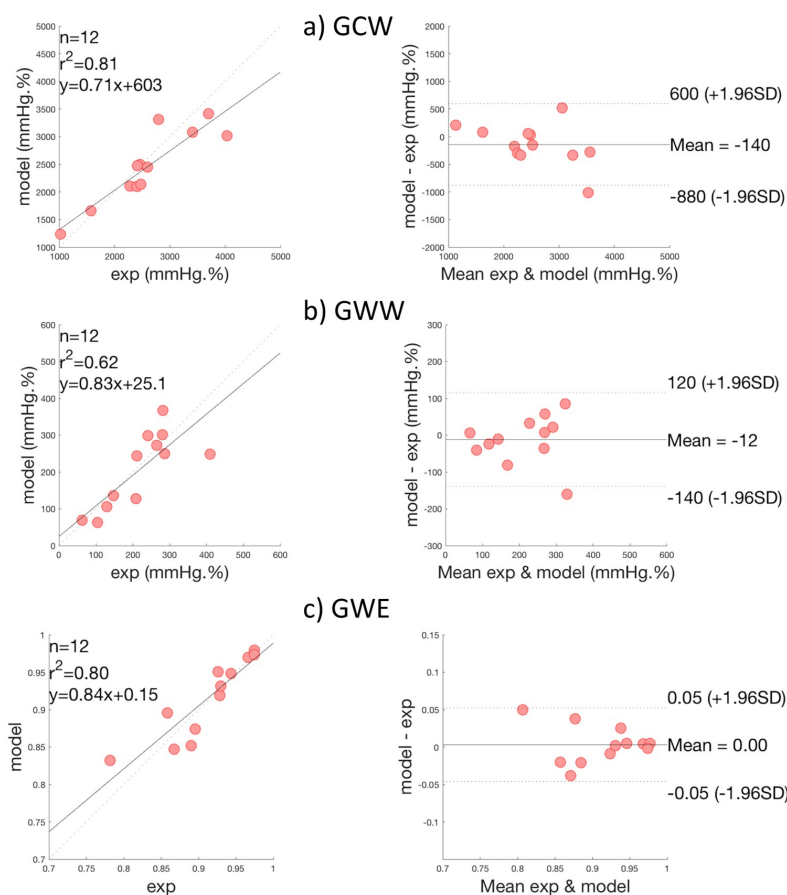


Fig 8. Results of global work indices comparison, on all patients. Scatter plots and Bland—Altman analysis of: a) Global Constructive Work (GCW), b) Global Wasted Work (GWW) and c) Global Work Efficiency (GWE).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229609.g008>

modifications of valve effective area, observed in stenosis, lead to an increased aortic resistance and to an elevated pressure gradient across the valve [13]. When the blood flows through a narrowed aortic valve, the hemodynamic conditions could also lead to modifications of ventricular elastance [28].

The most influential LV and aortic parameters found after sensitivity analysis were then identified for each one of the 12 patients. One of the main originality of the approach was to apply a Monte-Carlo cross-validation approach for the patient-specific estimations of LV pressures. In order to build the cost function, experimental and simulated pressures were synchronised on QRS peaks of synthesized and experimental ECG. In the first step of the identification process, model parameters were identified from invasive measured LV pressures, as well as systolic and diastolic arterial pressure values. Results show a good agreement between estimated and measured pressure waveforms. Concerning the second step of the identification, only systolic, diastolic arterial pressure values and AVA echocardiography

estimations were used to identify some model parameters and to estimate LV pressure waveform. Although errors slightly increase compared to step 1, the approach has the advantage of using only non-invasive data for the estimation of LV pressure waveforms.

As shown in previous work of our team [12], although LV pressure is imprecise, the estimation of LV work could be accurate. In fact, even errors between model-based and measured pressures are around 12%, mean relative bias in BA analysis were 3.47%, 2.93% and 0.0% respectively for GCW, GWW and GWE. The consistency of LV work estimation could be explained by: i) the temporal integration, which induces a smoothing of the difference between measured and estimated works and ii) relative precision of the estimation of the pressure between AVO and AVC. Although the estimation of the LV pressure is imperfect, the non-invasive estimation of global myocardial work indices obtained from modelling approach strongly correlates with invasive measurements and the proposed estimation of LV myocardial work appears as clinically relevant.

Myocardial work indices are novel tools that have been validated in a variety of pathologies, including the response to cardiac resynchronization therapy (CRT) [29]. In particular, Russell et al. have shown that regional differences in myocardial work have a strong correlation with regional myocardial glucose metabolism, as evaluated using PET imaging [9]. However, the assessment of constructive and wasted work, in the case of AS is difficult because the estimation of peak LV pressure is complicated without any invasive measurement. To our knowledge, this paper presents the first method for the estimation of myocardial work, based on a physiological model, rather than a template-based estimate, such as in [9]. In this case, the model-based method allows for the integration of physiological knowledge in the evaluation of myocardial work indices. *In silico* assessment of clinical parameters, specifically to each patient, has the advantage of taking into account characteristics associated with the subject and pathology. For instance, by integrating a representation of the pathophysiology of the aortic valves within this physiological model, it becomes adapted to the case of aortic stenosis.

Results show globally a good agreement between work index estimations from LV pressure obtained with patient-specific simulations and with experimental measurements. The evaluation of cardiac work, in the case of AS, is promising because it could be a simple and physiological alternative to more complex and costly investigations (cardiac MRI,..) for the evaluation of myocardial contractility and residual myocardial viability [30]. The assessment of regional myocardial work might be particularly important for the prognosis of patients with severe asymptomatic AS without LV dysfunction. In fact, the timing and indications for surgical intervention in this population remain controversial as the aortic-valve replacement is not recommended despite in the increased risk of cardiovascular mortality [31]. Indeed, as LVEF remains imperfect in asymptomatic AS to determine the optimal delay for the surgery, global longitudinal strain appears to have a better prognostic significance [32] and we can suppose that myocardial work will be a robust complementary index independent of afterload condition. In fact, because afterload data are included in the calculation of myocardial work in the form of LV pressure, the assessment of myocardial work might represent a more robust parameter with respect to the assessment of LV strain or other strain-derived parameters [33]. Although it will be important to confirm these assumptions and to validate the approach in a cohort of AS patients, this paper is a first essential step for the proposition of work estimation based on computational modelling. The proposed methodology should be evaluated on a larger prospective clinical database in the future and we believe that model-based work indices, especially GWE, could be promising to improve the assessment of LV mechanical efficiency in AS.

One limitation of this work concerns the number of patients included in this study. Although it appears to be low, it is necessary to recognise that measurement of invasive LV

pressure is particularly difficult in AS. In fact, current guidelines discourage catheterization measurement techniques in AS before aortic valve replacement [34]. In this case, catheterization was realised for clinical reasons and all patients were informed. Another limitation is related to the estimation of LV filling pressure, which is not precisely estimated in step 2. In fact, myocardial work is considered in the period from mitral valve closure to mitral valve opening, so inaccuracies before mitral valve closure and after mitral valve opening has no impact on the results [12].

4 Conclusion

In this work, we propose an original model-based approach to assess constructive and wasted work in AS patients. The global method is based on a novel approach introducing: *i*) a physiological model of the cardiovascular system, including heart valves and *ii*) a 2-step identification procedure, based on a monte-carlo cross-validation method. The proposed model-based approach was evaluated with data from 12 AS patients for which LV pressure data was acquired invasively. Results show a close match between experimental and simulated LV and aortic pressures. The model-based approach is especially efficient for the evaluation of LV pressure from non-invasive data (systolic, diastolic pressures and aortic valve area). Moreover, estimations of constructive, wasted work and global work efficiency were consistent with indices calculated from measured experimental pressures, showing the model ability to produce realistic LV pressure for the calculation of work indices.

More extensive evaluations including a greater population of patients, as well as the analysis on a prospective study should be performed in the future. Furthermore, the proposed model could be enriched by including a regional description of myocardium [20]. Nevertheless, this paper presents the first model-based approach towards the evaluation of myocardial work indices in AS patients and, thus, provide a step forward the characterisation of the complex LV mechanics of patients with AS.

Supporting information

S1 Data.
(XLSX)

S2 Data.
(XLSX)

S1 File.
(PDF)

Author Contributions

Conceptualization: Arnaud Hubert, Elena Galli, Erwan Donal, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Data curation: Kimi P. Owashi, Arnaud Hubert, Elena Galli, Virginie Le Rolle.

Formal analysis: Kimi P. Owashi, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Funding acquisition: Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Investigation: Kimi P. Owashi, Arnaud Hubert, Erwan Donal, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Methodology: Kimi P. Owashi, Elena Galli, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Project administration: Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Software: Kimi P. Owashi, Virginie Le Rolle.

Supervision: Erwan Donal, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Validation: Kimi P. Owashi, Arnaud Hubert, Elena Galli, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Visualization: Kimi P. Owashi, Arnaud Hubert, Elena Galli, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Writing – original draft: Kimi P. Owashi, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

Writing – review & editing: Kimi P. Owashi, Arnaud Hubert, Elena Galli, Erwan Donal, Alfredo I. Hernández, Virginie Le Rolle.

References

1. Rajappan K, Rimoldi O, Dutka D, Ariff B, Pennell D, Sheridan D, et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation*. 2002; 105:470–476. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102931> PMID: 11815430
2. Tzivoni D. Effect of transient ischaemia on left ventricular function and prognosis. *Eur Heart J*. 1993; 14: Suppl A:2–7. https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_a.2 PMID: 8370357
3. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Prognostic Impact of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Severe Aortic Stenosis. *ACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11:145–157. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.036>
4. Delgado V, Tops L, van Bommel R, van der Kley F, Marsan N, Klautz R, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 2009; 30:3037–47. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp351> PMID: 19726436
5. Kearney L, Lu K, Ord M, Patel S, Profitis K, G M, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13:827–33. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes115> PMID: 22736713
6. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003; 107:984–91. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000051865.66123.b7> PMID: 12600911
7. Villari B, Vassalli G, Monrad E, Chiariello M, Turina M, Hess O. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1995; 91:2353–8.
8. Klæboe L, Haland T, Leren I, Ter Bekke R, Brekke P, Rosjo H, et al. Prognostic Value of Left Ventricular Deformation Parameters in Patients with Severe Aortic Stenosis: A Pilot Study of the Usefulness of Strain Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30(8):727–735. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.04.009> PMID: 28599826
9. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European Heart Journal*. 2012; 33:724–733. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs016> PMID: 22315346
10. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305:H996–H1003. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00191.2013> PMID: 23893165
11. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ermande L, Loufoua J, Augeul L, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10:914–921. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jep095> PMID: 19666722
12. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samsset E, Casset C, et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu024>
13. Eleid FM, Sorajja P, Michelena IH, Malouf FJ, Scott GC, Pellikka PA. Flow-Gradient Patterns in Severe Aortic Stenosis with Preserved Ejection Fraction: Clinical Characteristics and Predictors of Survival.

- Circulation. 2013; 128:1781–1789. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003695> PMID: 24048203
14. Garcia D, Barenbrug PJ, Pibarot P, Dekker AL, van der Veen FH, Maessen JG, et al. A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288(4): H1874–1884. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00754.2004> PMID: 15604131
 15. Korürek M, Yıldız M, Yuksel A. Simulation of normal cardiovascular system and severe aortic stenosis using equivalent electronic model. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010; 10(6):471–478. <https://doi.org/10.5152/akd.2010.164> PMID: 21047728
 16. Romero-Ugalde HM, Ojeda D, Rolle VL, Andreu D, Guiraud D, Bonnet JL, et al. Model-based design and experimental validation of control modules for neuromodulation devices. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 2015; 63(7):1551–1558. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2498878>
 17. Calvo M, Le Rolle V, Romero D, Behar N, Gomis P, Mabo P, et al. Model-based analysis of the autonomic response to head-up tilt testing in Brugada syndrome. *Comput Biol Med*. 2018; 103:82–92. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.10.007> PMID: 30342270
 18. Calvo M, Le Rolle V, Romero D, Behar N, Gomis P, Mabo P, et al. Recursive model identification for the analysis of the autonomic response to exercise testing in Brugada syndrome. *Artif Intell Med*. 2019; 97:98–104. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2018.11.006> PMID: 30503015
 19. Hernández AI, Carrault G, Mora F, Bardou A. Model-based interpretation of cardiac beats by evolutionary algorithms: signal and model interaction. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2002; 26(3):211–235. [https://doi.org/10.1016/s0933-3657\(02\)00078-7](https://doi.org/10.1016/s0933-3657(02)00078-7) PMID: 12446079
 20. Le Rolle V, Hernández AI, Richard PY, Donal E, Carrault G. Model-Based Analysis of Myocardial Strain Data acquired by Tissue Doppler Imaging. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2008; 44:201–19. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2008.06.001> PMID: 18722757
 21. Ojeda D, Le Rolle V, Harmouche M, Drochon A, Corbineau H, Verhoye JP, et al. Sensitivity analysis and parameter estimation of a coronary circulation model for triple-vessel disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2014; 61(4):1208–1219. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2296971> PMID: 24658245
 22. Mynard JP, Davidson MR, Penny DJ, Smolich JJ. A simple, versatile valve model for use in lumped parameter and one-dimensional cardiovascular models. *Int J Numer Meth Biomed Engng*. 2012; 28:626–641. <https://doi.org/10.1002/cnm.1466>
 23. Smith BW, Chase JG, Nokes RI, Shaw GM, Wake G. Minimal haemodynamic system model including ventricular interaction and valve dynamics. *Medical engineering & physics*. 2004; 26(2): 131–139.
 24. Chung D, Niranjan S, Clark J, Bidani A, Johnston W, Zwischenberger J, et al. A dynamic model of ventricular interaction and pericardial influence. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1997; 272(6):H2942–H2962. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.6.H2942>
 25. Stergiopoulos N, Meister JJ, Westerhof N. Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. *Am J Physiol*. 1996; 270:H2050–H2059. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.270.6.H2050> PMID: 8764256
 26. Morris MD. Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics*. 1991; 33(2):161–174. <https://doi.org/10.1080/00401706.1991.10484804>
 27. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiology of aging*. 2002; 23(1):23–26. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00266-4](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00266-4) PMID: 11755014
 28. Tanoue Y, Maeda T, Oda S, Baba H, Oishi Y, Tokunaga S, et al. Left ventricular performance in aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9(2):255–9. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.202309> PMID: 19443490
 29. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth O, Mabo P, et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19(9):1010–1018. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehj191> PMID: 28954293
 30. Galli E, Vitel E, Schnell F, Le Rolle V, Hubert A, Lederlin M, et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography*. 2019; 36(1):74–82. <https://doi.org/10.1111/echo.14210> PMID: 30488501
 31. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2020; 382(2). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846> PMID: 31733181
 32. Magne J, Cosyns B, Popescu B, Carstensen H, Dahl J, Desai M, et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12:84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.005> PMID: 30621997

33. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018; 31(2):220–230. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.009> PMID: [29246513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246513/)
34. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148(1):e1–e132. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.014> PMID: [24939033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24939033/)

9.6 Article de la section 5.



European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2020) 21, 1366–1371
European Society of Cardiology doi:10.1093/ehjci/jeaa123

New expectations for diastolic function assessment in transthoracic echocardiography based on a semi-automated computing of strain–volume loops

Arnaud Hubert[†], Virginie Le Rolle[†], Elena Galli, Auriane Bidaud, Alfredo Hernandez[†], and Erwan Donal[†]

Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

Received 15 December 2019; editorial decision 18 April 2020; accepted 22 April 2020; online publish-ahead-of-print 15 May 2020

Aims

Early diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) by determination of diastolic dysfunction is challenging. Strain–volume loop (SVL) is a new tool to analyse left ventricular function. We propose a new semi-automated method to calculate SVL area and explore the added value of this index for diastolic function assessment.

Method and results

Fifty patients (25 amyloidosis, 25 HFpEF) were included in the study and compared with 25 healthy control subjects. Left ventricular ejection fraction was preserved and similar between groups. Classical indices of diastolic function were pathological in HFpEF and amyloidosis groups with greater left atrial volume index, greater mitral average E/e' ratio, faster tricuspid regurgitation ($P < 0.0001$ compared with controls). SVL analysis demonstrated a significant difference of the global area between groups, with the smaller area in amyloidosis group, the greater in controls and a mid-range value in HFpEF group (37 vs. 120 vs. 72 mL%, respectively, $P < 0.0001$). Applying a linear discriminant analysis (LDA) classifier, results show a mean area under the curve of 0.91 for the comparison between HFpEF and amyloidosis groups.

Conclusion

SVLs area is efficient to identify patients with a diastolic dysfunction. This new semi-automated tool is very promising for future development of automated diagnosis with machine-learning algorithms.

Keywords

strain–volume loop • diastolic function • strain • echocardiography

Introduction

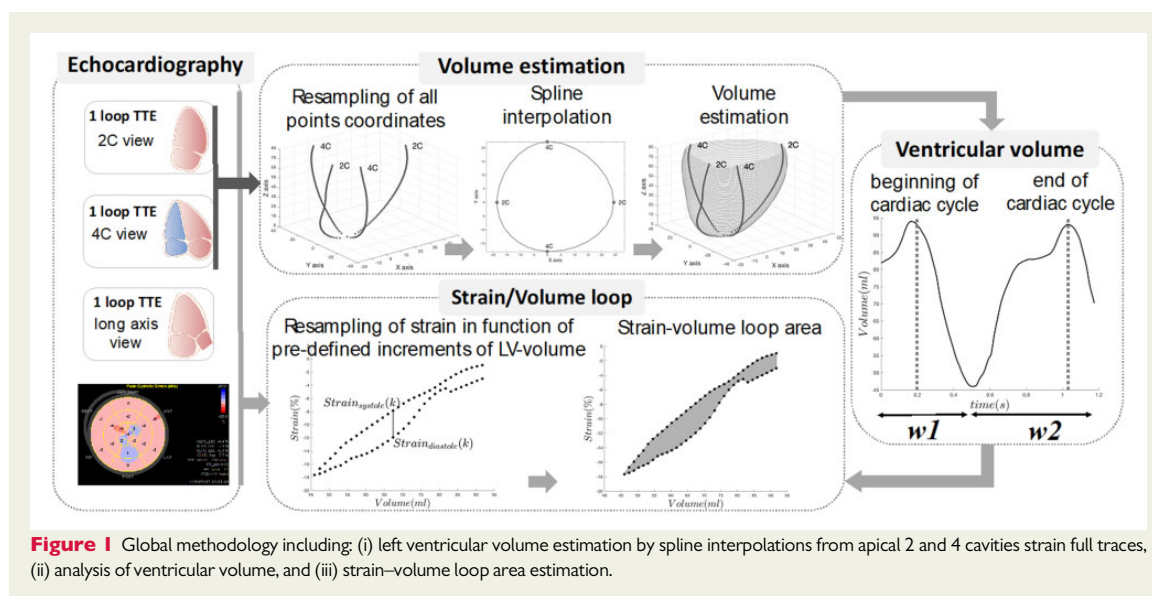
Heart failure is a major public health problem around the world, with an increased prevalence.¹ Thus, a precise and early characterization of heart failure is central in the prevention of recurrent hospitalization for decompensated heart failure. In total, 22–73% of heart failure patient had a preserved ejection fraction, named HFpEF pattern.² The early diagnosis of these patients is challenging, particularly in echocardiography with the determination of a diastolic dysfunction. Despite recent updates of recommendations,³ current diagnostic algorithms remain imperfect.⁴ Speckle tracking imaging provides

additional information on myocardial function compared to ejection fraction.⁵ Its value for better describing systolic function has been especially demonstrated in the context of HFpEF.^{6,7} Most of published works, concerning strain data, explored the systolic part of the cardiac cycle, but recent evidences are suggesting the potential relevance when studied in the diastolic phase.⁸ Recently, a new tool, based on strain–volume relationship during the entire cardiac cycle, named strain–volume loop (SVL), demonstrated a promising potential in distinguishing cardiopathies related to the aortic valve diseases.⁹ Difference between SVL of aortic stenosis and aortic regurgitation mainly concerned the diastolic phase. Therefore, we hypothesized

* Corresponding author. Tel: +33299282525; Fax: +33 (29) 928 2510. E-mail: erwan.donal@chu-rennes.fr

[†] These authors contributed equally to this work.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2020. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.



that SVL analysis could be a valuable tool for identifying, by a transthoracic echocardiography (TTE), patients according to their degree of diastolic dysfunction. This article aims to propose a global methodology for the evaluation left ventricular volume and SVL area in order to compare groups of patients with known status: control subjects, moderate diastolic dysfunction Grade I or II, and severe diastolic dysfunction (Grade III).^{3,10} We analyse and compare classical recommended diastolic function parameters with new parameters derived from SVL analysis.

Methods

Population

To decrease the bias of confusion with systolic dysfunction, three different patterns of diastolic function were compared, in subjects with preserved systolic function: cardiac transthyretine (TTR) amyloidosis (Grade III), treated heart failure with preserved ejection fraction^{3,10} (Grade I or II), and normal subjects (control group). Were included in amyloidosis group patients with confirmed TTR-amyloidosis by bone scintigraphy and genetic testing¹¹ and a preserved ejection fraction, defined by an ejection fraction $\geq 50\%$. Heart failure with preserved ejection fraction was diagnosed as actually recommended.²

Echocardiography

All patient underwent a standard transthoracic echocardiography using a Vivid E9 ultrasound system (GE Healthcare, Horten, Norway). Images were recorded on a remote station and analysed using dedicated software (EchoPAC PC version BT 13, GE-Healthcare, Horten, Norway). Left ventricular, right ventricular, and atrial measurements were realized according to current recommendations.⁵

Two-dimensional grayscale images were acquired in the standard apical four-, three-, and two-chamber views at frame rate ≥ 60 frame/s. The recordings were processed using an acoustic-tracking dedicated software (EchoPAC PC version BT13, GE-healthcare, Horten, Norway), which

allowed for an offline semi-automated analysis of speckle-based strain. To calculate the left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS), a line was traced along the LV endocardium's inner border in each of the three apical views on an end-systolic frame, and a region of interest was automatically defined between the endocardial and epicardial borders with GLS then automatically calculated from the strain in the three apical views.¹² All strain data (mean values, curves) were exported in csv or txt file format.

Volume estimation

Export files containing the LV knot positions obtained from the semi-automatic segmentation of the endocardial wall were extracted from apical four- and two-chamber views (Figure 1). For a given instant, the coordinates of each point were spatially resampled according to a pre-defined height (h) along the long axis of the LV, in order to define four points contained in the same plane, perpendicular to the long axis. A spline interpolation was applied to connect these four points and, by calculating the area of the spline's polygons, an estimation of the surface of each plane was obtained. Finally, the total volume for a given instant of the cardiac cycle was assessed by summing each subvolume defined by the surface of each plane, multiplied by the pre-defined height h . The procedure was repeated for all sampled times along the cardiac cycle.

Strain–volume loops

In order to ease all processing steps, LV volumes were re-sampled at 1000 Hertz. The beginning and the end of the cardiac cycle were defined by identifying the instant of maximum common values of LV volume within two separate windows ($w1$ and $w2$) as depicted in Figure 1. Systole is defined between the previously determined beginning of the cardiac cycle and the point of minimal volume. An average strain curve was calculated from all LV strain curves, obtained in apical four-, two-, and three-chamber windows. This average strain is finally resampled as a function of pre-defined percentage increments of LV volume. The objective of this resampling is to determine the systolic and diastolic strain values that correspond to the same LV volume, in order to facilitate the calculation of SVL area. The area (SVL area) was calculated using the rectangle method,

Table 1 Main echocardiographic characteristics

	Controls (n = 25)	HFpEF (n = 25)	Amyloidosis (n = 25)	P-value
LVEDD (mm)	49 ± 3	45 ± 5 ^a	44 ± 5 ^a	
LVEDV (mL)	104 ± 18	101 ± 30	104 ± 38	0.432
LVEF (%)	65 ± 4	62 ± 7	61 ± 7	0.121
GLS (%)	-20.9 ± 2.1	-18.7 ± 4.2 ^b	-14.4 ± 4.0 ^{a,b}	<0.0001
LAVi (mL.m ⁻²)	23 ± 5	52 ± 17 ^a	53 ± 21 ^a	<0.0001
E/A ratio	1.8 ± 0.6	1.5 ± 1.2	1.9 ± 1.1	0.428
DTE (ms)	193 ± 38	191 ± 83	191 ± 76	0.992
Mitral Ea average	13.3 ± 3.4	7.9 ± 2.9 ^{a,b}	5.6 ± 1.2 ^{a,b}	<0.0001
Mitral E/Ea average	6.5 ± 1.7	12.3 ± 5.5 ^{a,b}	16.7 ± 5.1 ^{a,b}	<0.0001
Vmax TR (m/s)	2.1 ± 0.3	3.0 ± 0.4 ^a	2.7 ± 0.6 ^a	<0.0001
V-S loop area (mL.%)	112 ± 52	78 ± 46 ^{a,b}	38 ± 20 ^{a,b}	<0.0001

DTE, deceleration time of E wave; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; GLS, global longitudinal strain; LAVi, left atrial volume index; SVL, strain–volume loop; Vmax TR, Maximal velocity of tricuspid regurgitation.

^aP < 0.05 compared to controls and.

^bP < 0.05 for HFpEF group compared to amyloidosis group.

considering small increments of ventricular volume in order to ensure a precise determination.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed by median and interquartile range. Non-continuous variables are expressed as numbers and percentages. Comparisons between the continuous variables were performed using the two-tailed *t*-test. Comparisons between the categorical variables were performed using the χ^2 test. Correlation between variables were tested using linear regression approach. *P* < 0.05 indicated statistical significance. Receiver operating characteristics curve was created using classical indices of diastolic function (LAVi, E/A ratio, Mitral E/e' average, Vmax TR), left ventricular ejection fraction (LVEF)/GLS ratio and SVL area, and the area under the curve (AUC) was calculated. A linear discriminant analysis (LDA), which consists in finding a linear combination of features that characterizes or separates two or more classes, was applied on these indices in order to improve the classification between HFpEF and amyloidosis groups. Statistical analyses were performed using SPSS Version 20.0 (Chicago, IL, USA) and R-studio software package (version 1.2.1335).

Results

Fifty patients (25 amyloidosis, 25 HFpEF) were included in the study and compared with 25 healthy control subjects. Main echocardiographic results are shown in Table 1. LVEF was preserved and similar between groups (*P* = 0.121), whereas GLS was significantly different between each group: normal in controls (-20.9%), and impaired in HFpEF and amyloidosis (-18.7% and -14.4%, respectively). Classical indices of diastolic function are pathological in HFpEF and amyloidosis groups with greater left atrial volume index, greater mitral average E/e' ratio, faster tricuspid regurgitation, with significant differences with controls (*P* < 0.0001 for these three indices). SVL analysis demonstrated a significant difference of the global area between groups, with the smaller area in amyloidosis group (Figure 2B), the greater in controls and a mid-range value in HFpEF group (38 vs. 112 vs.

78 mL.%, respectively, *P* < 0.0001). As shown in Figure 2A, *P*-value of SVL area between controls and the two other pathological groups was <0.001.

Concerning the comparison between amyloidosis and control groups (Figure 3), the best AUC was found for E/e' indices (AUC = 0.99), while the best discrimination between HFpEF and control groups was obtained for Vmax TR (AUC = 0.98). For the comparison of amyloidosis and HFpEF, the best AUC was associated with LVEF/GLS ratio (AUC = 0.79), followed by the SVL area (AUC = 0.76). These results were improved by using an LDA classifier (AUC = 0.91). When analysing the correlations between initial variables and LDA projections, the only values greater than 0.6 were found for the EF/GLS ratio (*r* = 0.78) and SVL area (*r* = 0.75), which suggests that they are the most important indices in the classification.

Discussion

This is the first study which demonstrated the potential clinical value of a semi-automated indices using strain and volume curves for approaching non-invasively the degree of diastolic dysfunction.

Left ventricular volume estimation

One main contribution of this work is to propose a novel tool to estimate left ventricular volume from standard four- and two-chamber views. As opposed to previous published works^{9,13} where 2D volume was assessed offline using specific software, the proposed method only requires knot positions obtained from semi-automatic segmentation and strains. It allowed a reconstructed volume from the same segmentation than strain, which decreased the potential errors than a 'classical method' using manual determination of volume by the Simpson's biplane in one hand and semi-automatic segmentation for strain in the other hand. Other authors proposed a semi-automatic 3D volume–strain loop reconstruction^{14,15} which is poorly accessible in routine because of the necessity of 3D acquisition and dedicated offline specific software.

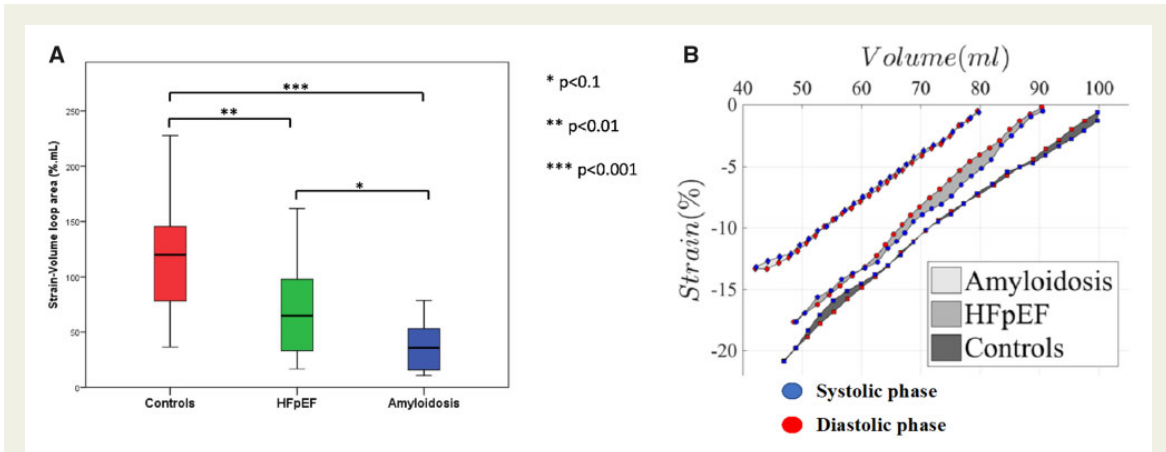


Figure 2 (A) Boxplot of strain–volume loops area and (B) median strain–volume loops for the three populations of patients.

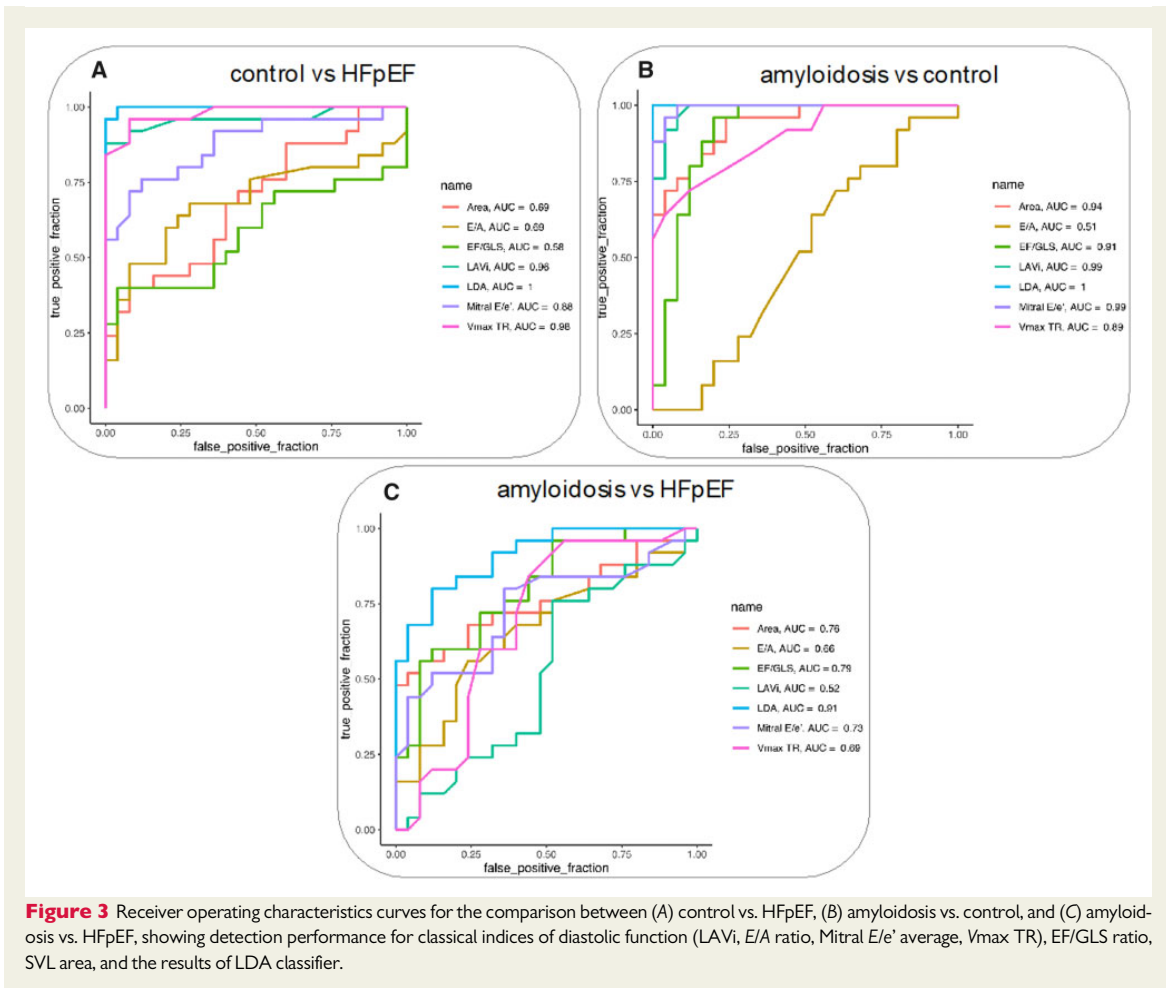


Figure 3 Receiver operating characteristics curves for the comparison between (A) control vs. HFpEF, (B) amyloidosis vs. control, and (C) amyloidosis vs. HFpEF, showing detection performance for classical indices of diastolic function (LAVI, E/A ratio, Mitral E/e' average, Vmax TR), EF/GLS ratio, SVL area, and the results of LDA classifier.

SVLs development

First observations of the potential value of combining left ventricular volume assessment and wall deformations to assess left ventricular function were made by Gibson and Drown.¹⁶ Developments of LV strain in echocardiography, which is now standardized,¹² allowed the computation of the volume-strain loops. It was firstly tested in 3D-TTE to observe left ventricular remodelling in ischaemic and hypertrophic cardiomyopathies.¹⁵ It was then tested in 2D-TTE in athletes with significant difference demonstrated according to the practiced sport activity.^{17,18} Value of this approach was also tested in aortic stenosis and aortic regurgitation patients. Authors reach to more evidence for encouraging the study of these SVL for describing the degree of diastolic dysfunction.^{9,19} Studying the literature and the remaining controversies in regard to the complexity, the sometimes inaccuracy of the algorithms proposed by recommendations papers, it appears fair to believe in the additive value of new tools. Some authors looked at LA strain,²⁰ some at LA or LV strain rate. Complementary tools like the lung Echography for counting the B-lines have been also proposed.²¹ We believe that following the demonstrated value of computations like the pressure/strain curves,^{22–24} it could be possible to implement in the echo-platform physiological tools like the volume/strain curves.

Changes in strain–volume area

During systole, in all, groups, strain values were closely linked with volumes at each period of time. Therefore, a greater area reflects an uncoupling between volume changes and strain in diastole. These results are in contradiction with previous studies that demonstrated a very low uncoupling in diastole in control subjects and a greater uncoupling after ultra-endurance exercise or in case of aortic valvular heart disease.⁹

A possible explanation is the combined difference of LV volumes et LV strain between groups. Indeed, cardiac amyloidosis is characterized by smaller LV cavities and impaired left ventricular longitudinal strain, particularly in the basal LV segments. Combination of both could decrease the absolute value of SVL area which artificially decreases the apparent uncoupling.

Relations between LV wall thickness and LVEF were recently well described by Stokke *et al.*,²⁵ he demonstrates that in a ventricle with reduced volumes, wall thickness has a substantial effect on EF. Indeed, an increased wall thickness maintains a preserved ejection fraction despite an altered longitudinal strain. On the other hand, an increased LV wall thickness is mainly associated with LV fibrosis and diastolic dysfunction²⁶ so we can hypothesis that a small SVL area, that is a consequence of reduced LV volume and reduced strain, could be associated with a diastolic dysfunction. *Figure 2B* well illustrates the progressive reduction of SVL area with the greater in control subjects, smaller in amyloidosis with an intermediate profile of HFpEF patients. This study demonstrates a close relation between SVL area and diastolic dysfunction but further studies will be necessary to understand clearly what represent physio-pathologically SVL area.

Clinical implications

Diastolic function characterization remains a challenge in many clinical situations. The load is an issue as well as Doppler or tissue Doppler

applications to the shape of the heart where calcifications or scare localized tissues might affect the value.³ Indeed, the proposed algorithm to detect elevated LV filling pressure remain imperfect.^{4,21} In addition, recommended parameters are based on manual measurements. This leads to inter and intra-observer variability.²⁷ On the contrary, SVL are semi-automated, based only on strain curves and strain traces which produces a fast and reproducible evaluation of the diastolic function. It could be implemented in machine-learning algorithms.⁸ Great expectations are existing in this upcoming capability in computing imaging data that are automatically measured for the 2D images for making diagnostics. It might be more challenging for the current doppler traces that are mainly recommended by recommendation, because the location of the sample site, the angle between the doppler trace and the explored structures might have an impact on the robustness of the measurements. Finally, SVL, because of their semi-automated determination, could be easily integrated in machine-learning algorithms to evaluate diastolic function, more patho-physiologically than other strategies previously published, using strain curves.⁸

Conclusion

SVLs area is related with degree of diastolic dysfunction. This new semi-automated tool is very promising for future development of automated diagnosis with machine-learning algorithms. Further studies will be necessarily to understand the mechanism of the relation.

Funding

This work was supported by the French National Research Agency (ANR) (ANR-16-CE19-0008-01) (project MAESTRO).

Conflict of interest: none declared.

References

1. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom M, Straus S, Hofman A, Deckers JW *et al.* Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;**25**: 1614–9.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129–200.
3. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;**29**:277–314.
4. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliaš G, Cardim N *et al.* Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multi-centre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:961–8.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–71.
6. Haugaa KH, Deigaard LA. Global longitudinal strain. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**: 1958–9.
7. Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S, Kim M-K, Hong K-S, Oh D-J. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:618–24.
8. Omar AMS, Narula S, Abdel Rahman MA, Pedrizzetti G, Raslan H, Rifaie O *et al.* Precision phenotyping in heart failure and pattern clustering of ultrasound data

- for the assessment of diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**: 1291–303.
9. Hulshof HG, Dijk AP, George KP, Hopman MTE, Thijssen DHJ, Oxborough DL. Exploratory assessment of left ventricular strain–volume loops in severe aortic valve diseases. *J Physiol* 2017;**595**:3961–71.
 10. Flachskampf FA, Biering-Sørensen T, Solomon SD, Duvernoy O, Bjerner T, Smiseth OA. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:1071–93.
 11. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**: 2404–12.
 12. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**: 1–11.
 13. Schneider C, Forsythe L, Somauroo J, George K, Oxborough D. The impact of preload reduction with head-up tilt testing on longitudinal and transverse left ventricular mechanics: a study utilizing deformation volume analysis. *Echo Res Pract* 2018;**5**:11–18.
 14. Zhu M, Chen H, Fulati Z, Liu Y, Su Y, Shu X. The value of left ventricular strain–volume loops in predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;**17**: 3. doi: 10.1186/s12947-019-0153-3.
 15. Lilli A, Baratto MT, Del Meglio J, Chioccioli M, Magnacca M, Svetlich C et al. Three-dimensional simultaneous strain–volume analysis describes left ventricular remodelling and its progression: a pilot study. *Eur J Echocardiogr* 2011;**12**:520–7.
 16. Gibson DG, Brown DJ. Continuous assessment of left ventricular shape in man. *Heart* 1975;**37**:904–10.
 17. Lord R, George K, Somauroo J, Stembridge M, Jain N, Hoffman MD et al. Alterations in cardiac mechanics following ultra-endurance exercise: insights from left and right ventricular area-deformation loops. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;**29**:879–87.e1.
 18. Oxborough D, Heemels A, Somauroo J, McClean G, Mistry P, Lord R et al. Left and right ventricular longitudinal strain–volume/area relationships in elite athletes. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;**32**:1199–211.
 19. Donal E, Galli E, Fraser AG. Non-invasive estimation of left heart filling pressures: another nail in the coffin for E/e'? *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1661–3.
 20. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1961–77.
 21. Hubert A, Girerd N, Le Breton H, Galli E, Latar I, Fournet M et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for identification of elevated left ventricular filling pressure. *Int J Cardiol* 2019;**281**:62–8.
 22. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmssen N, Skulstad H, Remme EW et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J* 2012;**33**:724–33.
 23. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C et al. Estimation of myocardial work from pressure–strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:1372–9.
 24. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA et al. Value of myocardial work estimation in the prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;**31**:220–30.
 25. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA et al. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:942–54.
 26. Silbiger JJ. Pathophysiology and echocardiographic diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;**32**:216–32.e2.
 27. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:1171–81.e2.

Titre : Analyse de la fonction ventriculaire gauche.
De l'analyse de la fonction ventriculaire gauche à l'intelligence artificielle

Mots clés : Echocardiographie, fonction ventriculaire gauche systolique, fonction ventriculaire gauche diastolique, intelligence artificielle

Résumé : L'insuffisance cardiaque est un problème de santé majeur et l'analyse échocardiographique de la fonction ventriculaire gauche, systolique et diastolique, est centrale dans sa prise en charge. Afin d'aider les cliniciens dans la pratique quotidienne nous avons exploré dans les différents travaux de ce manuscrit différents méthodes d'automatisation ou semi automatisation des analyses échocardiographiques.

Parmi le panel de méthodes algorithmiques possibles, nous avons travaillé sur la méthode purement mathématique « boîte-noire » dans l'analyse de l'asynchronisme électro-mécanique, sur une méthode intégralement physiopathologique dans l'analyse de la fonction systolique ventriculaire gauche des patients atteints de rétrécissement aortique et enfin sur une méthode intermédiaire

dans l'analyse des boucles strain-volume pour la fonction diastolique ventriculaire gauche. Les résultats ainsi obtenus sont prometteurs et ouvrent des perspectives de travaux futurs sur l'analyse multiparamétrique automatisée du ventricule gauche afin d'augmenter la rapidité mais aussi la précision d'analyse du clinicien dans sa pratique quotidienne. Cette analyse beaucoup plus fine de la fonction ventriculaire gauche pourra permettre à l'avenir de produire un soin non plus populationnel mais personnalisé selon l'atteinte précisément évaluée de la fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique.

Title : Left ventricular function analysis
From left ventricular function analysis to artificial intelligency

Key words : Echocardiography, left ventricular systolic function, left ventricular diastolic function, artificial intelligency

Abstract : Heart failure is a major issue in public health. Left heart systolic and diastolic functions analysis by echocardiography is determinant in current care. So as to help clinicians in daily practice, we explored in different papers of this manuscript several methods to automatize echocardiographies.

Among the panel of possible algorithmic methods, we worked on a purely mathematical method named black-box to analyze the dyssynchrony of the left ventricle in the left block branch, on a purely physiopathological method in left ventricle systolic function in aortic stenosis patients, and finally on an intermediate one in strain-volume loop analysis for the diastolic left ventricle function. The results thus

obtained are promising and open up prospects for future work on the automated multiparametric analysis of the left ventricle in order to increase the speed but also the precision of the analysis of the clinician in his daily practice. This much finer analysis of left ventricular function may in the future enable the production of care that is no longer population-based but personalized according to the precisely assessed impairment of systolic and diastolic left ventricular function.