



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Evaluation de paramètres du couplage ventriculo-artériel chez des patients à un mois en post-infarctus et implications pronostiques à un an de suivi

Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2019 à 16 heures

Au Pôle Formation

Par Tiphaine LEBLON – DEFER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Claire SEUNES

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS

AA	Augmentation aortique
AVC	Accident vasculaire cérébral
ARA2	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
BNP	Peptide natriurétique de type B
CCVG	Chambre de chasse ventriculaire gauche
Ea	Elastance artérielle
EDPVR	End Diastolic Pressure Volume Relationship
Ees	Elastance télésystolique du ventricule gauche
ENd	Elastance ventriculaire gauche normalisée
ETT	Echographie transthoracique
FA	Fibrillation atriale
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
IAA	Index d'augmentation aortique
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IRV	Index de résistance vasculaire
ITV	Intégrale temps vitesse
MCE	Major cardiovascular event ou évènement cardiovasculaire majeur
PAS / PAD	Pression artérielle systolique / diastolique
Ped	Pression télédiastolique
Pes	Pression télésystolique
PP	Pression pulsée
RVS	Résistances vasculaires systémiques
SCA	Syndrome coronarien aigu
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule Gauche
VOP	Vitesse de l'onde de pouls
VTDVG	volume télédiastolique du ventricule gauche
VTSVG	volume télésystolique du ventricule gauche
Zc	Impédance caractéristique de l'aorte

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION

A. Physiopathologie

1. La courbe pression – volume
2. L'élastance et compliance ventriculaire
3. L'élastance artérielle et paramètres caractérisant le système vasculaire
 - a) *L'élastance artérielle*
 - b) *Les 3 éléments du modèle de Windkessel*
 - c) *La vitesse de l'onde de pouls (VOP) et phénomène de réflexion*
4. L'analyse du couplage ventriculo-artériel

B. Impact clinique et pronostic dans les cardiopathies

1. Applications dans l'insuffisance cardiaque et le post-infarctus : physiopathologie
2. Applications dans l'insuffisance cardiaque et le post-infarctus : pronostic

II. OBJECTIF

A. Etude du couplage à 1 mois en post infarctus

B. Evaluation pronostic à un an : relation couplage ventriculo-artériel et évènements cardiovasculaires majeurs

III. METHODE

- A. Population étudiée en post infarctus**
- B. Paramètres étudiés à 1 mois**
- C. Paramètres étudiés à 1 an**
- D. Statistiques**
 - 1. Etude du couplage à 1 mois
 - 2. Evaluation pronostic à un an

IV. RESULTATS

- A. Flow chart et caractéristiques initiales des patients**
- B. Paramètres du couplage à 1 mois en post infarctus**
 - 1. Caractéristiques des patients à 1 mois
 - 2. Données de couplage ventriculo-artériel
- C. Suivi à un an**
 - 1. Evènements cardiovasculaires à un an
 - 2. Courbe de survie générale sans MCE
 - 3. Facteurs pronostics
 - a) *Lors de l'hospitalisation initiale*
 - b) *Lors de la réévaluation à 1 mois*
 - c) *Lors de la réévaluation à 1 an*

V. DISCUSSION

- A. Forces**
 - 1. Du protocole
 - 2. Des mesures de rigidité et de couplage
 - 3. Du suivi à un an

4. Des résultats

B. Limites

1. Du protocole
2. Des mesures de rigidité et de couplage
3. Du suivi à un an
4. Des résultats

C. Perspectives

VI. CONCLUSION

VII. ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

I. INTRODUCTION

L'infarctus du myocarde est un problème de santé publique prépondérant dans la population occidentale. Les connaissances dans le domaine sont très avancées avec un arsenal thérapeutique développé et en constant renouvellement. Aux Etats-Unis, même si la prévalence de la maladie augmente ces dernières années, la mortalité cardiovasculaire baisse grâce aux améliorations thérapeutiques et à la prévention (1). En France le dernier bulletin épidémiologique retrouvait une baisse de la prévalence et de la mortalité liée à l'infarctus entre 2000 et 2007 chez l'homme quel que soit l'âge et chez la femme après 54 ans (2). Parmi les causes de mortalité cardiovasculaires en post-infarctus, l'insuffisance cardiaque arrive au deuxième rang, juste après la mort subite d'origine rythmique et juste avant la récurrence d'infarctus (3) (4) (5). De nouvelles stratégies thérapeutiques semblent donc nécessaires chez ces patients à plus haut risque.

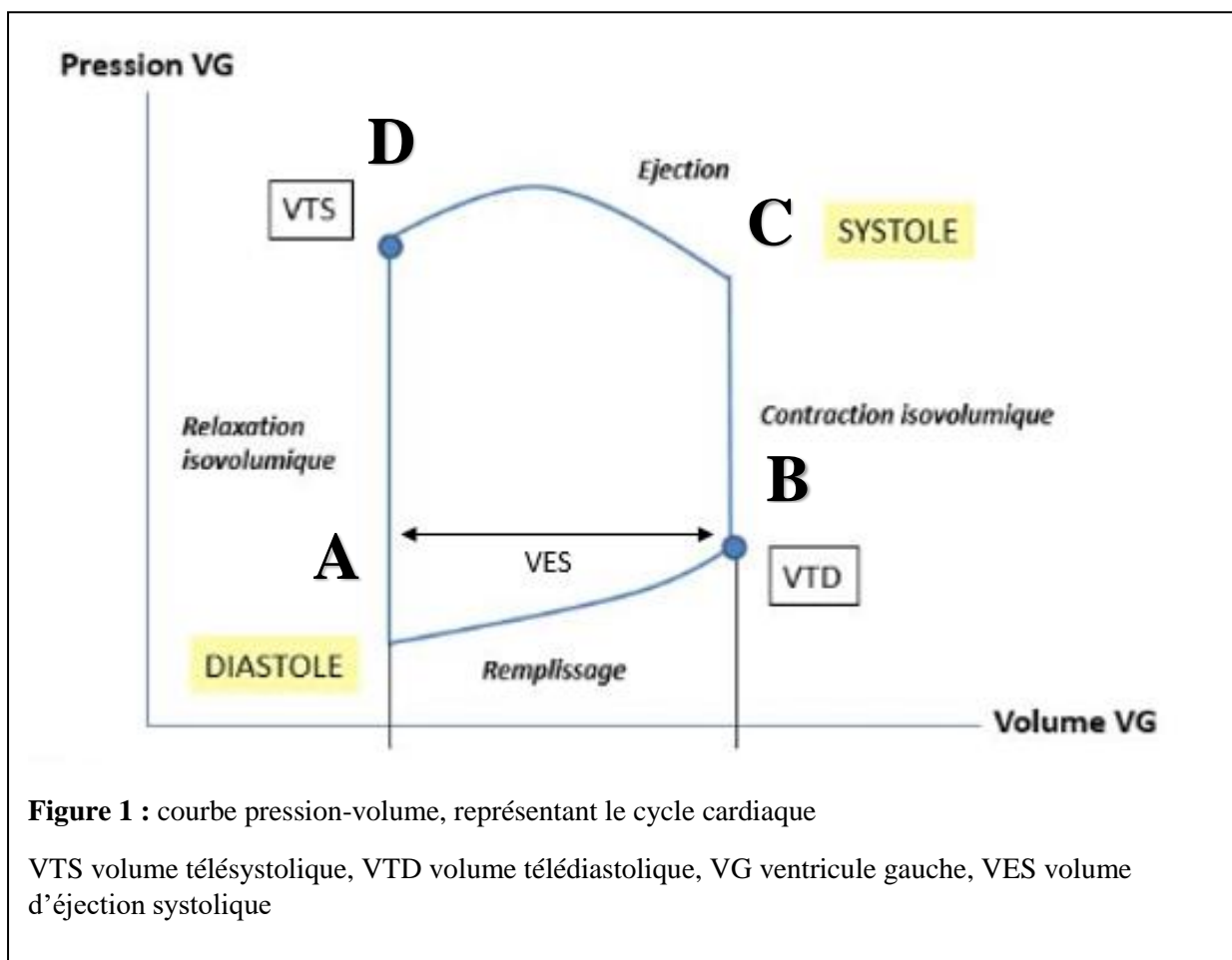
C'est dans ce contexte que de nombreuses études actuelles s'intéressent au couplage ventriculo-artériel chez les patients porteurs de cardiopathie, avec l'idée que le cœur ne doit plus être appréhendé comme un organe isolé mais comme une pièce du système cardiovasculaire dans sa globalité, dont le fonctionnement est étroitement lié à celui de l'arbre vasculaire et à ses propriétés élastiques. Ainsi une altération de l'un ou l'autre des composants du système, entraînerait une altération du couplage qui pourrait conduire à terme à l'apparition de l'insuffisance cardiaque clinique.

Pour comprendre ce concept, il est indispensable de revenir à la physiologie cardiovasculaire, c'est-à-dire à l'analyse de l'interaction entre la pompe cardiaque et l'arbre vasculaire d'aval.

A. Physiopathologie

1. La courbe pression – volume :

Indispensable à la compréhension du couplage ventriculo-artériel et à la suite de notre travail, la courbe pression volume décrite pour la première fois en 1899 par Otto Franck, permet d'apprécier la fonction ventriculaire gauche (6).



La figure 1, représente un cycle cardiaque où chaque point de la courbe représente la relation entre la pression et le volume à un moment donné dans le ventricule gauche. La courbe obtenue est un quadrilatère, dont la surface est l'équivalent du travail éjectionnel du ventricule gauche et les côtés les différentes étapes du cycle :

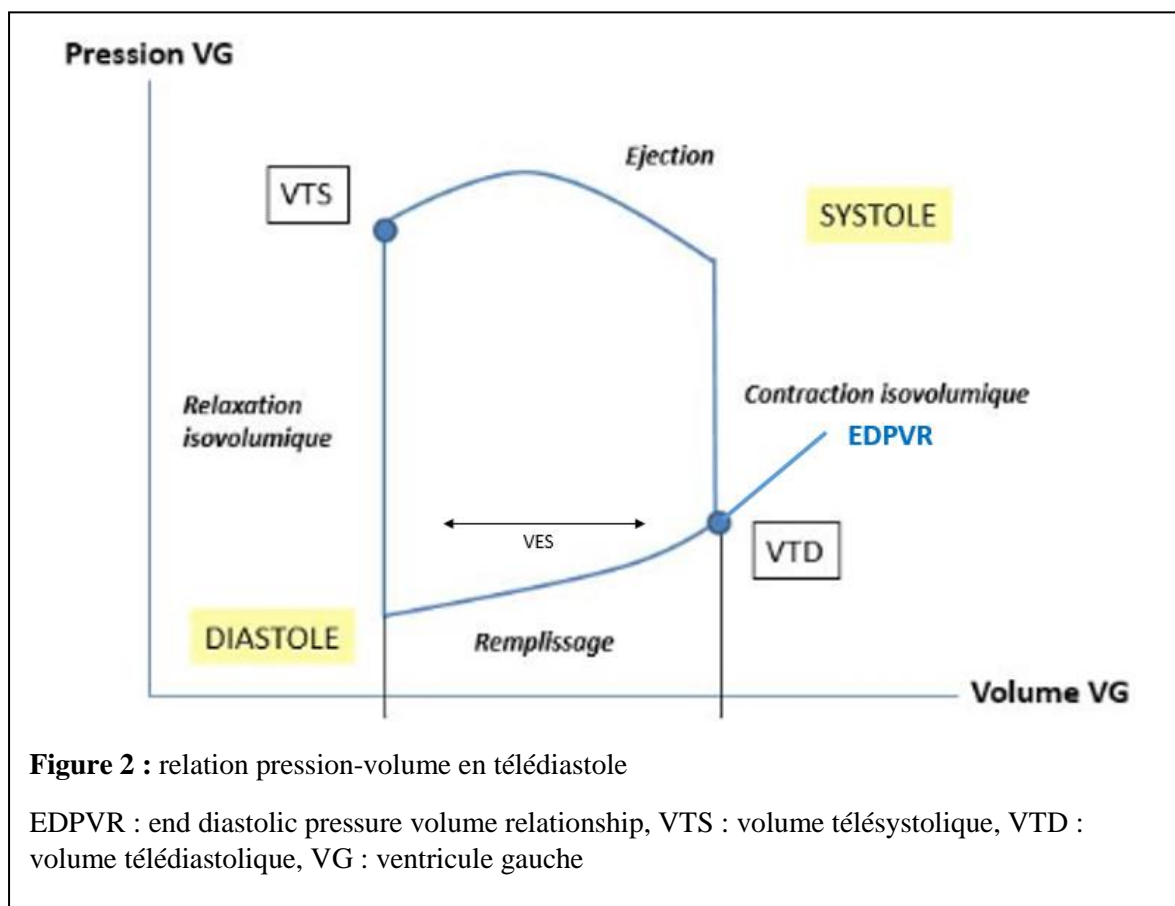
- Le point A correspond au volume (en abscisse) et au niveau de pression (en ordonnée) en début de diastole
- Entre A et B, la valve mitrale est ouverte et survient le remplissage ventriculaire, passif d'une part car secondaire à la relaxation du ventricule gauche (VG), actif d'autre part grâce à la systole atriale, jusqu'au volume maximal en télédiastole (VTDVG)
- En B la valve mitrale se ferme, le ventricule se contracte sans changement de volume, c'est la contraction isovolumique, le niveau de pression intra ventriculaire augmente, jusqu'à arriver à une égalisation de pression entre le VG et l'aorte permettant l'ouverture de la valve aortique en C
- Commence alors la systole, la phase d'éjection ventriculaire de C à D où tout le volume d'éjection systolique (VES) est envoyé dans l'aorte et la circulation systémique
- Le point D représente la télésystole (VTSVG), où le niveau de pression reste élevé malgré un volume ventriculaire au plus bas, le cœur étant contracté au maximum
- De D à A, c'est la relaxation isovolumique, permettant une baisse du niveau de pression intraventriculaire gauche jusqu'à égalisation avec la pression intra atriale gauche permettant une ouverture de la valve mitrale et le cycle recommence.

A condition de charge égale et chez un même patient, si la contractilité myocardique est stable, cette boucle se répète à l'identique et à l'infini.

2. L'élastance et compliance ventriculaire

Au contraire, si l'on modifie les conditions de charge, on peut définir les propriétés d'élastance et de compliance du ventricule. C'est dans les années 70 que Suga et Sagawa définissent ces propriétés ventriculaires (7) (8) (9) par des mesures invasives de pressions et de volumes en cathétérisme cardiaque chez des chiens essentiellement.

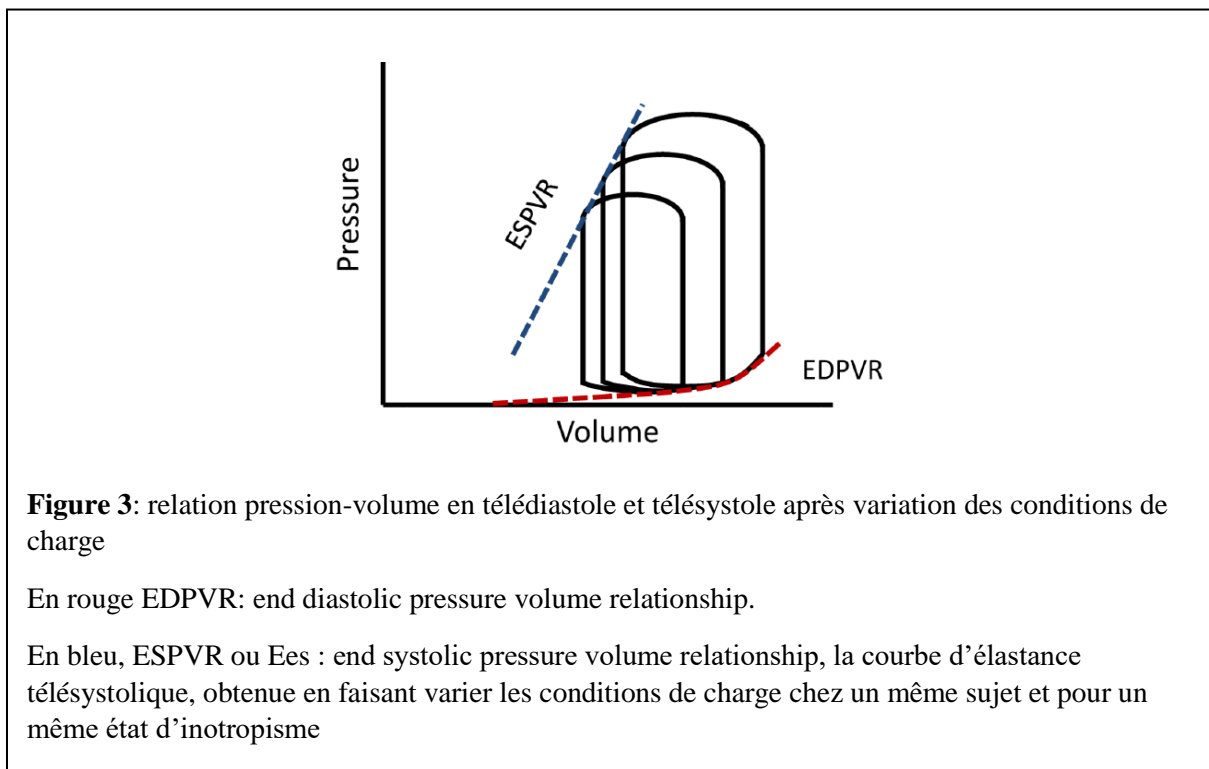
La compliance ventriculaire est définie par la variation de pression par rapport à la variation de volume imposée (dP/dV) et représente la rigidité du ventricule gauche en diastole, soit sa capacité à se laisser distendre passivement lors du remplissage. La courbe pression volume en diastole est curvilinéaire, plus la pression et le volume augmentent, plus la compliance diminue (figure 2 et 3).



Si l'on mesure lors d'un cathétérisme cardiaque, les niveaux de pression télédiastolique, en augmentant progressivement la précharge ventriculaire gauche, on obtient

cette courbe pression-volume en télédiastole (ou end diastolic pressure volume relationship: EDPVR), qui est une caractéristique « diastolique » du ventricule indépendante des conditions de charge.

L'élastance télésystolique (ou Ees) représente la rigidité du ventricule en fin de systole, au moment où celui-ci est le plus contracté. Si l'on fait varier l'état d'inotropisme cardiaque (notamment grâce à des drogues inotropes positives), on obtient diverses courbes pression-volume. Les différents points D (figure 1 et 3) dessinent alors une droite, Ees, dont la pente est l'élastance télésystolique.



Contrairement à la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), Ees est un bon indicateur d'inotropisme ventriculaire indépendant des conditions de charge et de rigidité systolique ventriculaire. Sa valeur normale chez des sujets sains est de $4,5 \pm 2$ mmHg/ml pour le ventricule gauche, elle décroît rapidement avec la FEVG (en moyenne à $2,5 \pm 1,1$ mmHg/ml pour une FEVG entre 40-59% et $1,5 \pm 0,7$ mmHg/ml pour une FEVG inférieure à

39%) (10). Ees dépend de l'état d'inotropisme, du remodelage et des propriétés des myocytes et de l'interstitium (11).

La droite rejoint l'abscisse non pas au zéro de l'ordonnée (pression) mais à un point appelé V_0 non-nul, représentant le volume ventriculaire résiduel théorique pour une pression nulle. Ce dernier point n'existant qu'in vitro, il est souvent complété par le point V_{100} , représentant le volume ventriculaire pour une pression intraventriculaire de 100 mmHg (figure 4).

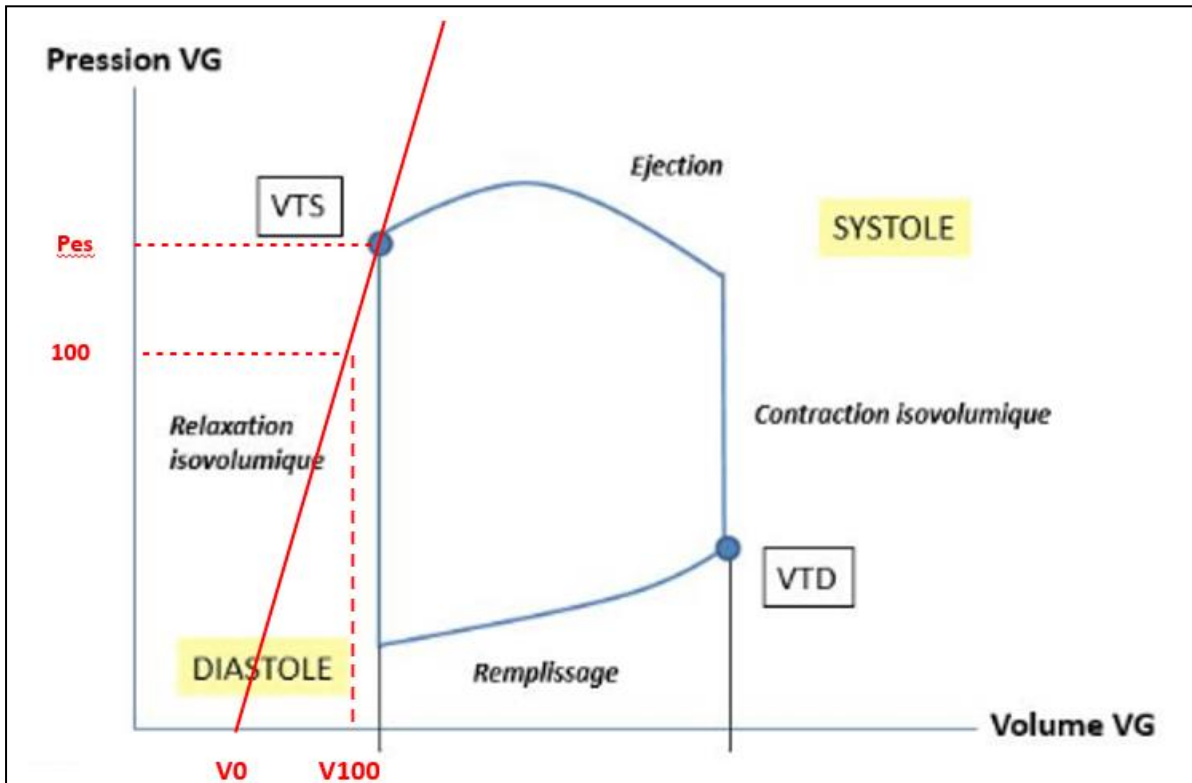


Figure 4 : relation pression-volume et élastance télésystolique ventriculaire gauche

En rouge, la courbe d'élastance télésystolique (ou Ees), V_0 : volume ventriculaire résiduel théorique pour une pression nulle. V_{100} : volume ventriculaire pour une pression intraventriculaire de 100 mmHg, Pes : pression intraventriculaire en fin de systole

L'équation de cette droite est $P_{es} = E_{es} \times (V_{TSVG} - V_0)$, où P_{es} est la pression téléstolique, V_{TSVG} le volume téléstolique du ventricule gauche. E_{es} est donc défini par :

$$E_{es} = \frac{P_{es}}{V_{TSVG} - V_0}$$

Pour rendre ces données utilisables en pratiques cliniques, il a fallu développer des techniques non-invasives et c'est entre autres ce que l'équipe de Chen en 2001 (12) et de Shishido en 2000 (13) ont réussi à faire, et que nous avons utilisé dans la suite de notre travail.

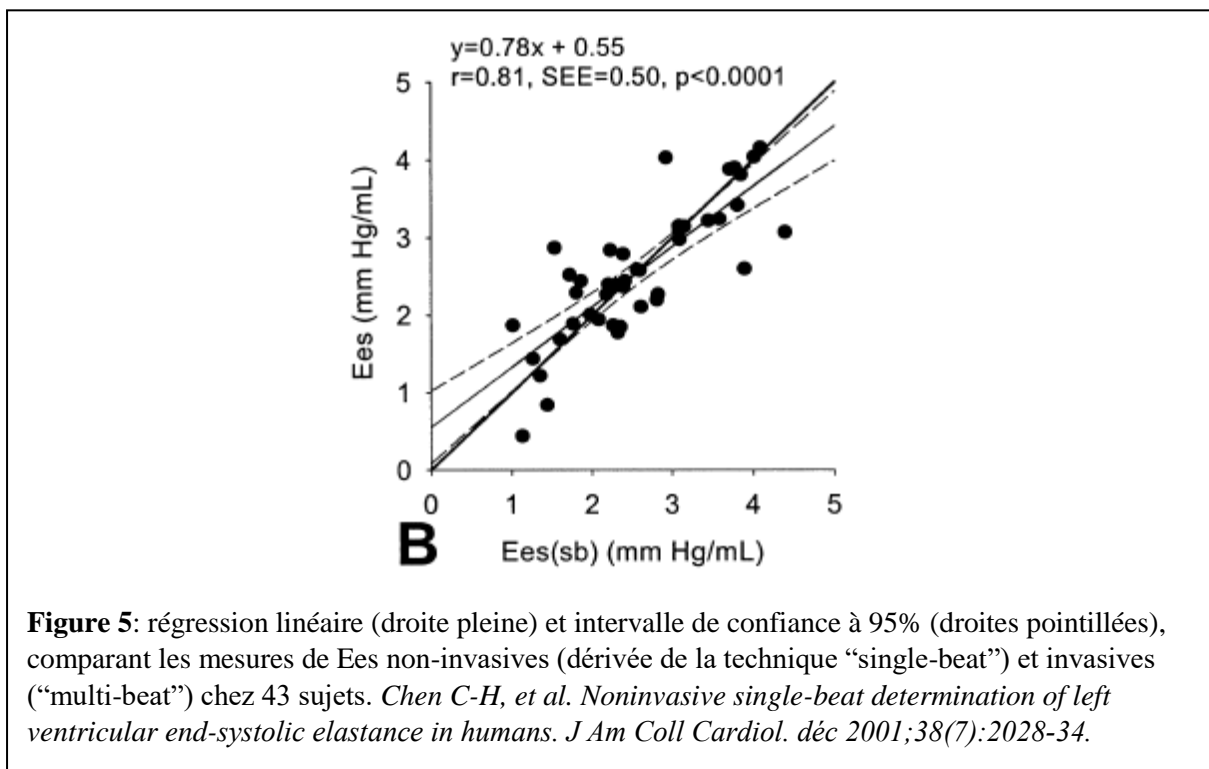
Dans la première méthode développée par Chen (12) en 2001, E_{es} est calculé par méthode du « single beat » modifié et nécessite le recueil :

- des pressions artérielles brachiales systoliques et diastoliques (PAS, PAD),
- du VES (recueilli par différentes méthodes en échographie cardiaque),
- de la FEVG
- d'une estimation de l'élastance ventriculaire gauche normalisée au moment l'éjection (ENd) qui est le ratio entre l'élastance ventriculaire gauche en fin de diastole et en fin de systole, soit E_{ed}/E_{es} . ENd a été estimée à partir d'une valeur moyenne de groupe (basé sur le résultat de 23 études), ajustée aux conditions de contractilité et de charge individuelles.

Après différent calcul, on obtient : $E_{es} = \frac{P_{ed} - (ENd \times P_{es})}{VES \times ENd}$, où P_{ed} la pression télédiastolique du ventricule gauche est égale à la PAD.

A noter que dans la littérature, Pes est souvent estimée par 0.9 fois la PAS ; cette méthode retrouve une bonne corrélation avec les mesures invasives mais n'a été testée que sur de faible effectif (14), nous n'avons donc pas utilisé cette méthode dans notre travail .

Dans leur étude, Chen et al, retrouvent une bonne corrélation pour l'évaluation de Ees, entre les méthodes invasives (mesures de pressions ventriculaires par cathéter avec micro-manomètre et de volumes ventriculaires par stimulateur-microprocesseur Sigma V, CardioDynamics) et non invasives, réalisées sur 43 patients, avec un coefficient de corrélation $r = 0.81$, $p < 0.0001$ (figure 5).



Dans la seconde méthode, décrite par Shishido et al. en 2000 (13), Ees est estimée de manière non invasive selon une méthode « single-beat », et de manière invasive sur 11 chiens sédatisés. Les auteurs estiment une courbe d'élastance en fonction du temps $E(t)$, à partir de deux fonctions linéaires : l'une représentant la contraction isovolumique en fonction du temps, la seconde la phase d'éjection en fonction du temps. Cette courbe $E(t)$ est ensuite

étudiée en faisant varier les conditions de charge et de contractilité et il en est déduit, par différents calculs, E_{es} estimée selon une méthode « single-beat ». On obtient alors :

$$E_{es} = \frac{Pad + (Pad - Ped)}{TCIV \times ET \times \alpha},$$

Où α est le ratio des pentes de la phase d'éjection et de la phase de contraction isovolumique :

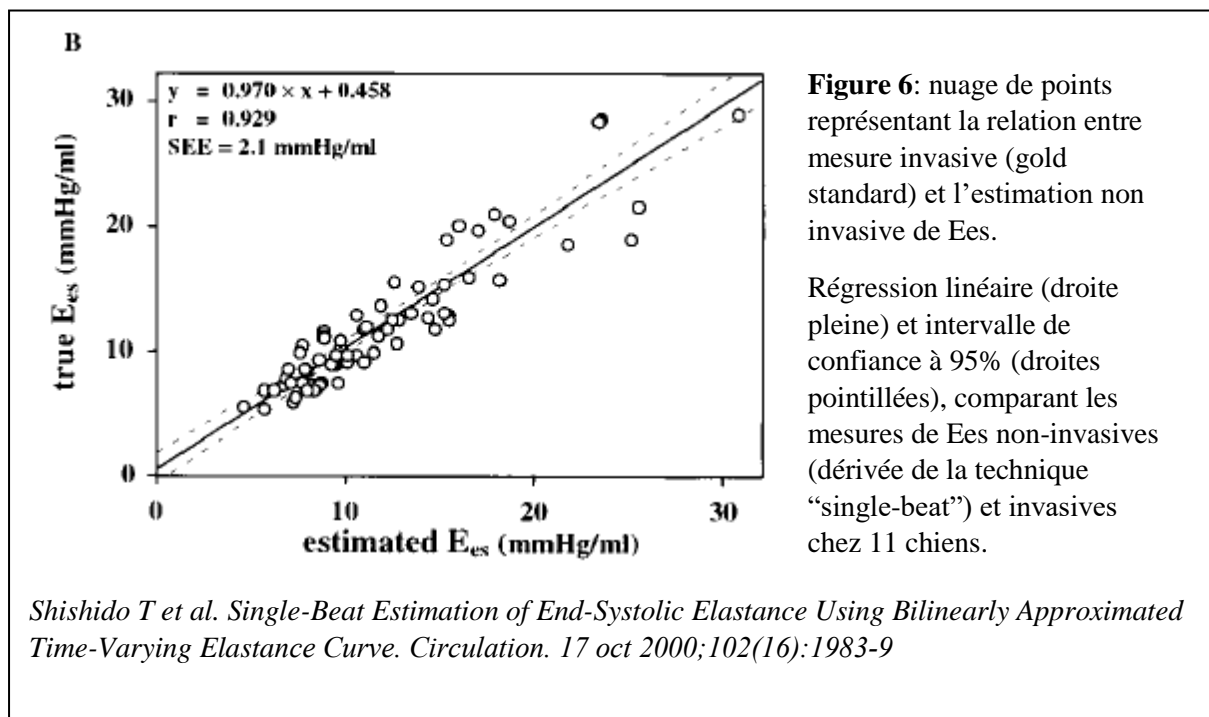
$$\alpha = -0.210 + 1.348 \times FEVG + 0.682 \times \frac{TCIV}{TCIV + ET}$$

et $V_0(SB) = V_{TSVG} - \frac{P_{es}}{E_{es}(SB)}$

Pad est la pression en fin de contraction isovolumique, $TCIV$ est le temps de contraction isovolumique, ET est le temps d'éjection,

Ped est calculé par l'équation : $Ped = 11,96 + 0,596 \times E/E'$ (15) (16).

Les auteurs retrouvent une bonne corrélation entre les mesures invasives et non invasives avec un coefficient de corrélation de 0.929 (figure 6).



Ce sont deux méthodes (12) (13) qui permettent de calculer l'élastance du VG de manière non invasives. Nous avons fait le choix de les calculer toutes les deux chez nos patients.

3. L'élastance artérielle et paramètres caractérisant le système vasculaire

a) L'élastance artérielle

L'élastance artérielle (E_a) peut être comprise comme la rigidité de l'arbre artériel, qui s'oppose à l'éjection de sang dans l'aorte et caractérise donc le système vasculaire.

Elle représente une modification de pression aortique et une dilatation de l'arbre artériel en réponse au VES imposé par le ventricule gauche à chaque systole. E_a traduit donc les propriétés visco-élastiques de l'arbre vasculaire et évolue de manière linéaire et inverse de E_{es} : l'une augmente lorsque l'autre diminue. Sur la courbe pression – volume, E_a apparaît donc comme une droite quasi symétrique de celle de l' E_{es} : elle augmente pendant la systole jusqu'à rejoindre E_{es} en télésystole (figure 7), autrement dit plus le volume éjecté est grand, plus la pression générée est importante.

Sungawa et al. ont défini l'équation de la pente de cette droite, pour une fréquence cardiaque donnée, par la formule : $E_a = \frac{P_{es}}{VES}$ chez le chien (17). Chez l'homme, Kelly et al. ont montré que cette formule, était applicable au versant systémique (14).

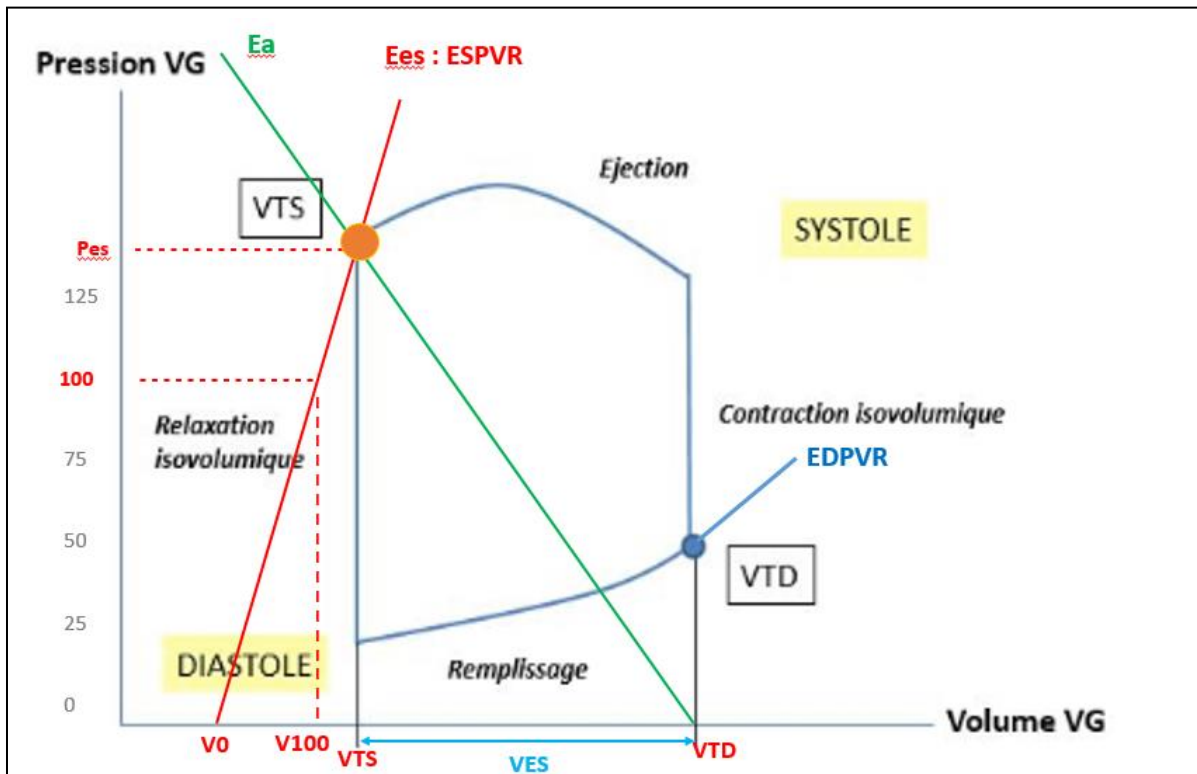


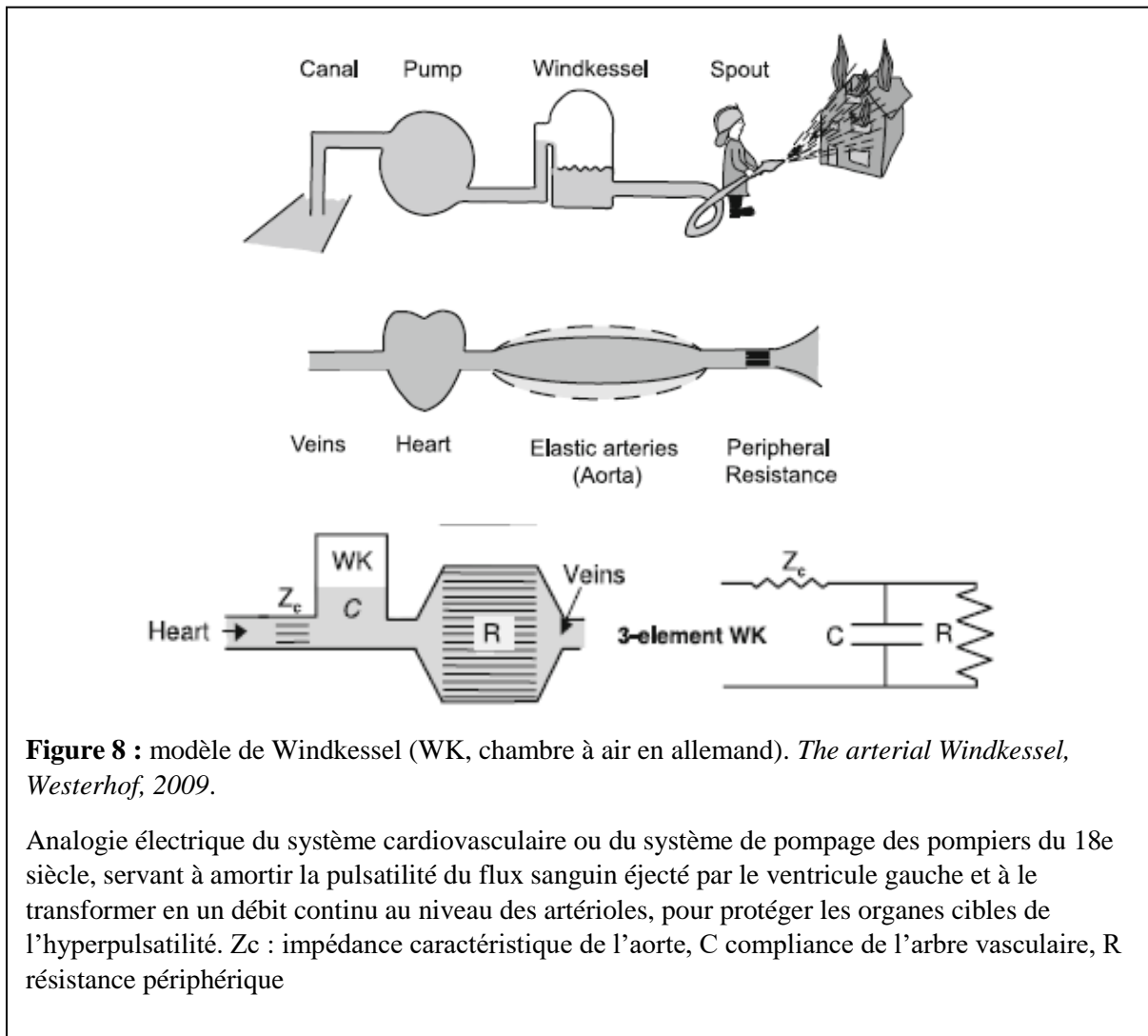
Figure 7 : relation pression-volume et élastance artérielle

en vert, droite d'élastance artérielle E_a , venant rejoindre la courbe E_{es} d'élastance télésystolique en rouge en télésystole, VTS : volume télésystolique, VTD : volume télédiastolique, VES : volume d'éjection systolique

De manière plus complexe, l'utilisation d'un modèle Windkessel (WK) à 3 éléments, analogie électrique du système cardiovasculaire (figure 8) (18), permet de calculer l'élastance artérielle par la relation suivante (19):

$$E_a(WK) = RT / [ts + (1 - e^{-td/T})],$$

Où RT est la résistance vasculaire totale (résistance/impédance caractéristique de l'aorte et résistance vasculaire périphérique), T est la constante de temps de décroissance diastolique de l'onde de pression égale au produit de RT et de la compliance de l'arbre vasculaire (C), ts et td sont respectivement les temps de systole et de diastole. Cette élastance caractérise complètement les propriétés du système vasculaire.



b) Les 3 éléments du modèle de Windkessel

✓ L'index de résistance vasculaire (IRV): comme tout liquide s'écoulant dans un tube, le sang propulsé par le cœur dans le système circulatoire est soumis à une résistance à l'écoulement. Il s'agit d'un des deux facteurs qui influencent la pression et le débit du flux sanguin, l'autre étant la compliance des vaisseaux. D'après la loi de Poiseuille : la pression artérielle moyenne (PAM) est égale à l'index cardiaque (IC) multiplié par la résistance à l'écoulement, soit $IRV = \frac{PAM}{IC}$. Le siège principal de la résistance vasculaire se trouve

aux artérioles, car leur paroi très musculaire peut faire varier fortement leur diamètre. Les grosses artères, capillaires et veines n'opposent qu'une faible résistance au débit sanguin.

✓ La compliance aortique (C) : elle est définie par une variation de volume (dV) par rapport à une variation de pression (dP) : $C = dV/dP = VES/PP$, ou VES est le volume d'éjection systolique et PP la pression pulsée (elle-même égale à la différence entre la PAS et la PAD) (20) (21). On suppose que les parois des artères saines sont parfaitement élastiques et que leur variation de volume est proportionnelle à leur variation de pression interne. Avec le vieillissement, le système vasculaire perd de son élasticité et la compliance diminue.

✓ L'impédance caractéristique de l'aorte (Zc) : correspond aux propriétés viscoélastiques de l'aorte toute proximale, avant même que l'onde réfléchie n'arrive. Il s'agit d'une modification de pression secondaire à la modification de volume dans l'aorte proximale lors de l'éjection et Zc peut être définie par cette formule (22) :

$$Zc = \frac{Pi - Pd}{V_{max} \text{ ITV sous aortique}}$$

où Pi est la pression au pic du flux aortique avant l'arrivée de l'onde de pression réfléchie, Pd la pression minimal diastolique et Vmax ITV sous aortique, la vitesse maximale de l'intégrale temps vitesse (ITV) sous aortique mesurée en échographie transthoracique (ETT).

L'élastance artérielle, l'impédance caractéristique de l'aorte et la compliance aortique évaluent la rigidité artérielle, c'est-à-dire l'altération de l'élasticité des gros troncs artériels proximaux. Cependant, ces trois éléments ne prennent pas en compte le phénomène de réflexion de l'onde de pouls qui retentit sur le couplage ventriculo-artériel en augmentant la post-charge lorsque les artères sont rigides, chez le sujet âgés par exemple.

c) *Vitesse de l'onde de pouls (VOP) et phénomène de réflexion*

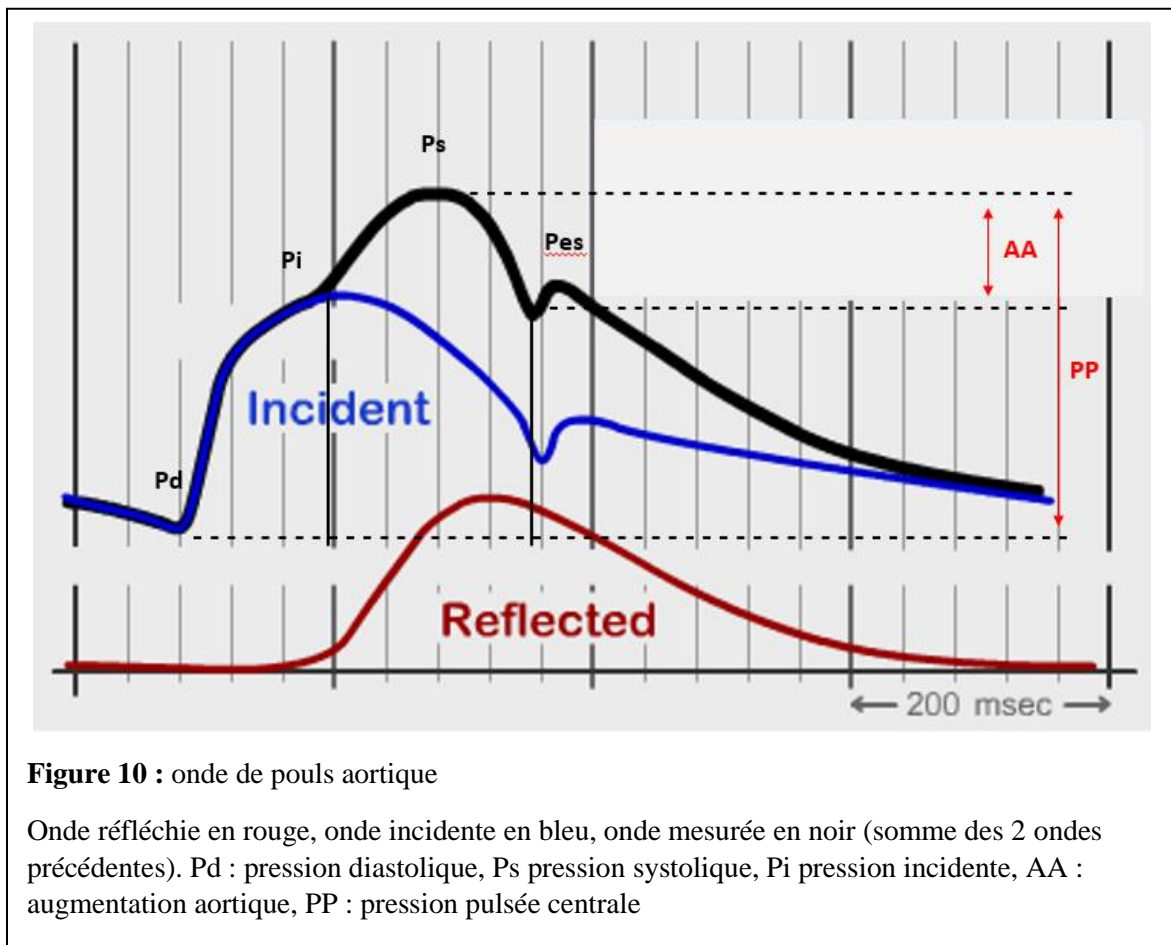
La vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale est considérée comme le gold standard pour le mesure de la rigidité artérielle des grosses artères et le dépistage d'une athérosclérose sous-jacente (23). La mesure de la VOP est basée sur le principe physique que la propagation d'une onde de pression dans un milieu solide est proportionnelle à sa rigidité. Ainsi, quand une onde de pression est mesurée sur deux sites artériels distants de (dL) avec un délai de (dt), la VOP = dL/dt. Les normes varient avec l'âge (figure 9).

Catégorie d'âge (années)	Moyenne (\pm 2 DS)	Médiane (10 ^e -90 ^e percentile)
< 30	6.2 (4.7-7.6)	6.1 (5.3-7.1)
30-39	6.5 (3.8-9.2)	6.4 (5.2-8.0)
40-49	7.2 (4.6-9.8)	6.9 (5.9-8.6)
50-59	8.3 (4.5-12.1)	8.1 (6.3-10.0)
60-69	10.3 (5.5-15.0)	9.7 (7.9-13.1)
\geq 70	10.9 (5.5-16.3)	10.6 (8.0-14.6)

Figure 9 : valeurs normales de vitesse de l'onde pouls en fonction de l'âge chez des sujets sains, Selon la société française d'hypertension artérielle, fiche technique, mesure de la rigidité artérielle, décembre 2013

L'onde de pouls, onde incidente, générée par le VG est transférée, à l'aorte thoracique (artère élastique) puis va être réfléchié au niveau de sites de réflexion (bifurcation artérielle, changement de calibre, changement d'élasticité). La réflexion de cette onde vient se rajouter à l'onde incidente (figure 10). L'onde réfléchié revient plus ou moins tôt en fonction de la distance des sites de réflexion et de la vitesse de l'onde de pouls. On en déduit l'augmentation aortique (AA) ou pression d'augmentation qui correspond à la différence entre la pression aortique systolique et la pression aortique correspondant à l'onde incidente ou pression incidente. On peut alors définir l'index d'augmentation aortique (IAA) par le ratio de l'AA sur la pression pulsée centrale (PP, qui elle-même correspond à la différence entre la

pression systolique et diastolique). L'IAA représente l'importance du phénomène de réflexion.



4. L'analyse du couplage ventriculo-artériel

Le concept de couplage ventriculo-artériel, développé par Sunagawa et al. (24) (25), assimile les propriétés du ventricule et de l'arbre vasculaire à deux chambres élastiques dont le comportement peut être traduit en termes d'équations algébriques simples comme vu ci-dessus. En effet, la performance du ventricule dépend de l'interaction permanente entre la pompe cardiaque et le système vasculaire d'aval :

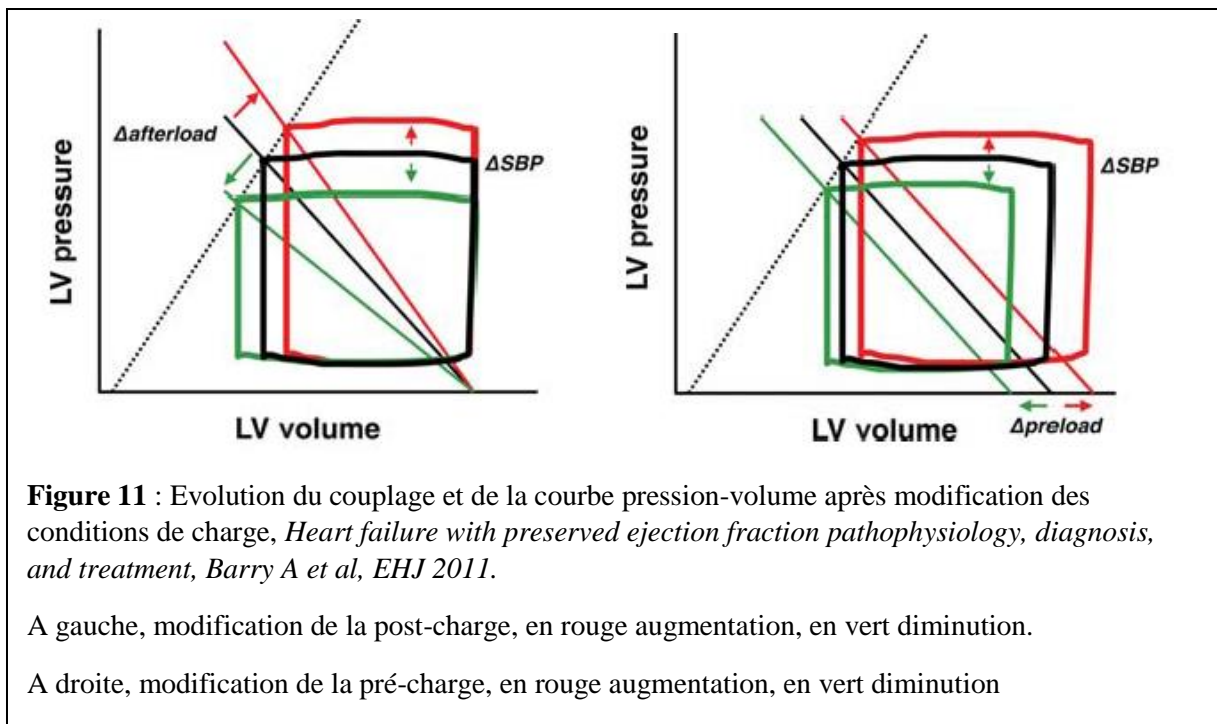
- Le ventricule gauche est la pompe chargée de fournir l'énergie suffisante à la masse sanguine pour pouvoir circuler au sein du système vasculaire systémique jusqu'à atteindre l'oreillette droite. Ses caractéristiques intrinsèques fixent donc les conditions initiales de l'écoulement vasculaire.
- Le réseau vasculaire systémique, par ses propriétés viscoélastiques et résistives, induit une contrainte physique qui fixe l'environnement dans lequel la pompe cardiaque doit opérer.

Ce couplage est donc le ratio entre la mesure de l'élastance artérielle (E_a), en tant qu'indice de post-charge et de l'élastance ventriculaire (E_{es}), comme reflet de la contractilité qui permet de quantifier cette interaction : E_a/E_{es} . Il correspond également au point de croisement entre les 2 droites et fixe le volume éjecté correspondant à P_{es} (figure 7). Starling et al. en 1993, montrent que la performance cardiovasculaire est optimale lorsque le rapport E_a/E_{es} est entre 0.6 et 1 (26), le travail cardiaque est naturellement facilité.

L'analyse du couplage après modification des conditions de charge permet de comprendre l'intérêt de s'intéresser au système cardio-vasculaire dans sa globalité dans les cardiopathies et leurs traitements. En effet l'interaction ventriculo-artérielle est intuitivement perçue au travers la FEVG et les résistances vasculaires systémiques (RVS). Par exemple, on utilise des vasopresseurs en cas de choc septique afin d'augmenter les RVS et des inotropes positifs en cas de FEVG effondrée associée.

La pré-charge correspond au volume de sang qui entre dans les ventricules avant leur contraction. Selon la loi de Franck-Starling, l'augmentation de la pré-charge et donc du VTDVG entraîne une augmentation de l'étirement des fibres myocardiques et de leur contractilité. Il en résulte une augmentation du VES et donc du débit cardiaque. La P_{es} augmente également. E_{es} , indépendante des conditions de charge, est constante, ainsi que E_a

(la droite est décalée vers la droite mais sa pente est inchangée). Il n'y a donc pas de modification du couplage ventriculo-artériel (figure 11). Une augmentation de la pré-charge peut correspondre à un remplissage vasculaire, une diminution à une déshydratation et hypovolémie.



La post-charge correspond à l'opposition à l'écoulement de sang lorsqu'il est éjecté du ventricule et qu'il rencontre la masse sanguine présente dans les vaisseaux. C'est une augmentation de pression artérielle et des RVS. Une augmentation de la post-charge peut correspondre à une hypertension artérielle ou un rétrécissement aortique. Une diminution à une vasoplégie septique par exemple. P_{es} augmente ainsi qu' E_{a} sans modification d' E_{es} , indépendante des conditions de charge. Le ratio E_{a}/E_{es} est donc plus élevé. Le VTDVG est constant et le VES est diminué.

B. Impact clinique et pronostic dans les cardiopathies

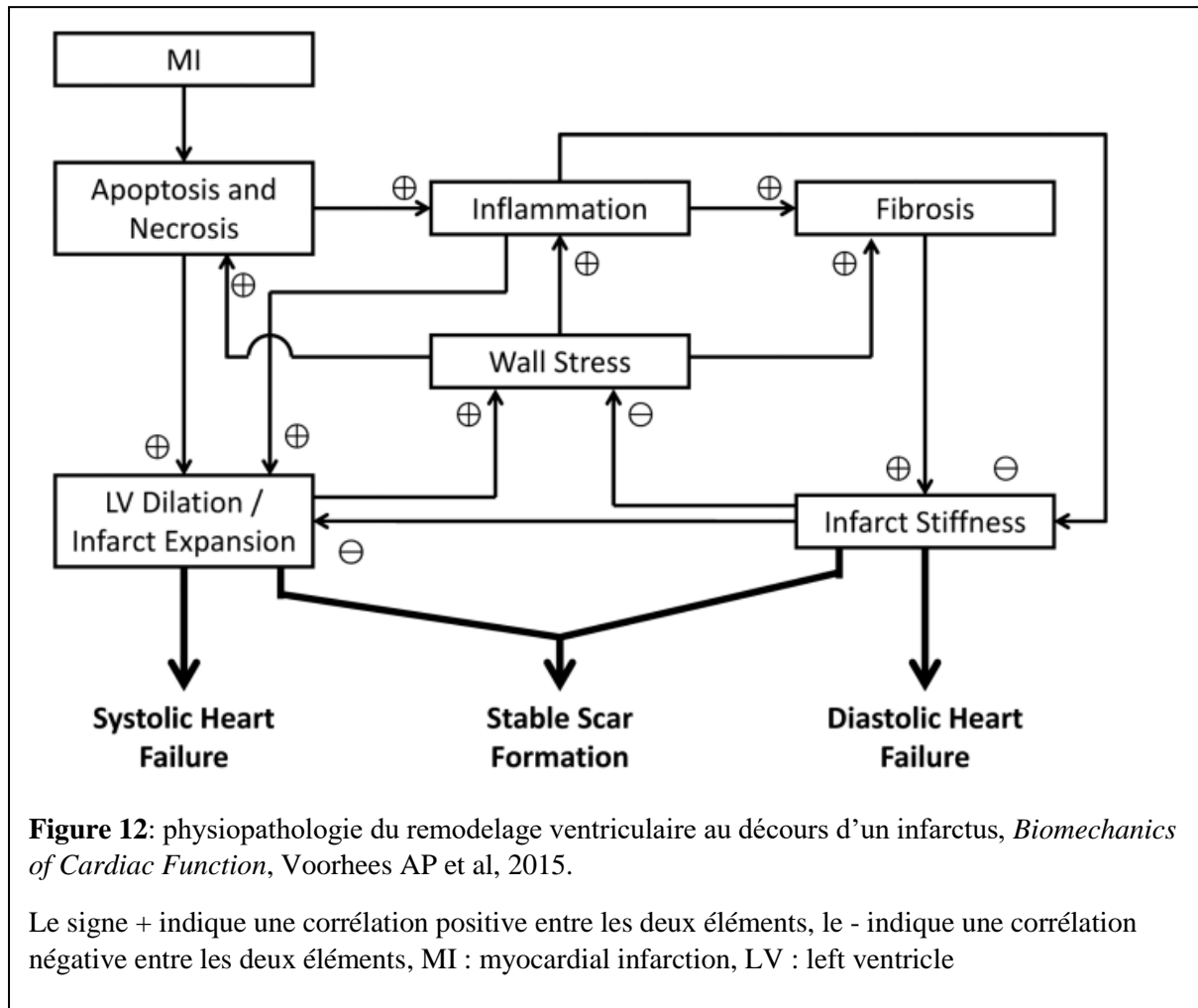
1. Applications dans l'insuffisance cardiaque et le post-infarctus : physiopathologie

En phase aigüe de l'infarctus du myocarde, l'équipe de Khol et al. observe chez des cochons, une diminution brutale de l'Ees et un déplacement vers la droite de la courbe pression volume, associée à une augmentation de l'Ea, responsable d'une sévère altération du couplage et de l'efficacité cardiovasculaire (27). L'augmentation de l'Ea est due à une augmentation compensatrice des RVS précoce et une baisse secondaire de la compliance artérielle. On comprend donc que le traitement de la phase aigüe de l'infarctus ne doit pas uniquement être axé sur l'augmentation de la contractilité ventriculaire gauche mais aussi sur la réduction de l'élastance artérielle et de la post-charge, c'est le principe par exemple, en phase aigüe, du ballon de contre-pulsion intra-aortique ou en chronique, au stade de l'insuffisance cardiaque, des anti-hypertenseurs (Inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC et antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, ARA2) (28) (29).

Si l'on s'intéresse au remodelage ventriculaire à distance de l'infarctus, simplifié sur la figure 12 (11) ci-dessous, on comprend qu'en phase aigüe et en fonction du délai de revascularisation, se crée une nécrose myocytaire, responsable d'une inflammation locale au niveau du territoire infarci.

L'organisation, la composition et l'assemblage de la matrice extracellulaire lésée, va modifier les propriétés du muscle cardiaque, c'est ce qu'on appelle la fibrose et le remodelage ventriculaire. Les contraintes tissulaires pariétales et la fonction cardiaque vont donc être modifiées et sont elles-mêmes responsables, par des mécanismes de rétroaction, soit d'une stabilité de la cicatrice et de la fonction cardiaque, soit d'une dégradation progressive de celle-

ci évoluant vers l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou altérée : c'est le « découplage ventriculo-artériel » (30).



Il existe différents facteurs influençant les contraintes tissulaires pariétales et l'évolution vers la stabilité ou l'insuffisance cardiaque : ceux influençant la pré charge (le retour veineux, la rigidité myocardique en diastole et qualité de la relaxation), ceux influençant la contractilité (la longueur du sarcomère et l'état d'inotropisme), ceux influençant la post charge (la pression artérielle, les résistances artérielles et la fonction valvulaire aortique) et ceux influençant la fréquence cardiaque (le niveau d'activité). On comprend alors l'importance du couplage ventriculo-artériel et son implication dans le processus pathologique chronique (figure 13).

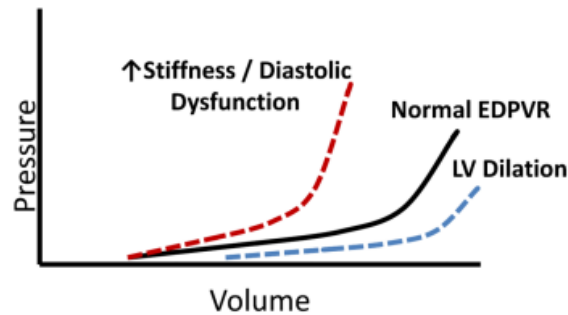


Figure 13: évolution de la relation pression-volume télédiastolique selon le remodelage ventriculaire au décours d'un infarctus, *Biomechanics of Cardiac Function*, Voorhees AP et al, 2015.

EDPVR : end diastolic pressure volume relationship. La rigidité myocardique entraîne un déplacement vers le haut et la gauche de l'EDPVR, responsable d'une diminution du remplissage ventriculaire (trouble de relaxation ventriculaire) (ligne pointillée rouge). La dilatation VG, entraîne un déplacement vers la droite et le bas de l'EDPVR, responsable d'une diminution de l'efficacité mécanique du VG (ligne pointillée bleue).

2. Applications dans l'insuffisance cardiaque et dans le post-infarctus : pronostic

Le pronostic dans le post-infarctus est grevé par l'insuffisance cardiaque qui arrive au deuxième rang juste après la mort subite d'origine rythmique et juste avant la récurrence d'infarctus (3) (4) (5). De nouveaux outils de prévention et de dépistage semblent donc indispensables pour améliorer le pronostic de cette pathologie restant la première cause de mortalité dans le monde selon l'OMS en 2016 (31).

En 2013, Ky et al. montraient que chez 466 insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée (moyenne à 27%), la dilatation ventriculaire gauche, V0 et l'altération du couplage ventriculo-artériel étaient associés à un plus mauvais pronostic et à la survenue de plus d'événements cardiovasculaires. Ees seule ne l'était pas (32).

En 2009, Antonini-Canterin et al. montraient qu'à 5 ans en post-infarctus, le couplage ventriculo-artériel Ea/Ees était un bon marqueur pour prédire la mortalité cardiovasculaire indépendamment du peptide natriurétique de type B (BNP) ou du stade de la NYHA (33).

En 2015, Matsumoto et al. décrivaient chez des insuffisants cardiaques (FEVG 32 +/- 10%) le concept de réserve de couplage ventriculo-artériel (diminution du couplage d'un delta supérieur à 0.29 après 5 à 20 mg/kg/min de dobutamine), associé, s'il est présent à un meilleur pronostic à 32 mois (moins de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ou de mort subite récupérée) (34).

En 2016, Milewska et al. montraient chez des patients en post-infarctus, que l'augmentation du couplage ventriculo-artériel, l'augmentation de V30 et l'altération du strain longitudinal global étaient significativement associés à la survenue de plus d'évènements cardio-vasculaires (accidents vasculaires cérébraux (AVC), infarctus du myocarde et décès) (35).

II. OBJECTIF

C'est sur ces constatations, que nous nous sommes intéressés au couplage ventriculo-artériel après un épisode d'infarctus du myocarde et à la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (MCE) et d'insuffisance cardiaque à un an. Notre travail s'est déroulé en deux parties :

A. Etude du couplage à 1 mois en post infarctus

L'objectif était de relever à un mois d'un infarctus du myocarde, les différents paramètres du couplage ventriculo-artériel, les paramètres pronostics déjà connus (FEVG, stade de la NYHA, test de marche de 6 minutes) et les différents évènements cardiovasculaires majeurs ayant pu déjà survenir.

B. Evaluation pronostic à un an : relation couplage ventriculo-artériel et évènements cardiovasculaires majeurs

Dans la seconde partie, on s'est intéressé à la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (MCE) et d'insuffisance cardiaque à un an du post infarctus, avec l'hypothèse de travail qu'une altération initiale des paramètres du couplage au repos pourrait prédire les MCE et la survenue d'insuffisance cardiaque à distance et ce de manière indépendante des paramètres pronostics déjà connus (FEVG, BNP, NYHA, test de marche de 6 minutes...).

III. MATERIEL et METHODE

Pour parvenir à notre objectif, notre travail s'est déroulé en deux phases : la première a consisté en l'évaluation des paramètres de couplage au repos à un mois après la survenue d'un syndrome coronarien aigu (SCA), la deuxième en l'étude de la survenue d'événements cardiovasculaires à douze mois de l'infarctus. Il s'agissait d'une étude mono centrique, prospective, observationnelle, réalisée au CHRU de Lille.

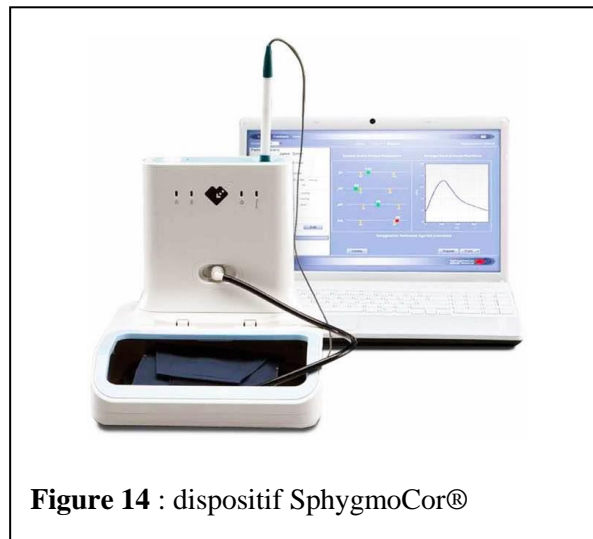
A. Population étudiée en post infarctus

A partir de janvier 2018, chaque patient de plus de 18 ans, qui se présentait pour un SCA pris en charge en unité de soins intensifs cardiovasculaires du centre hospitalier universitaire de Lille, était inclus dans l'étude. Leur consentement était recueilli avant leur sortie de l'hôpital. Le SCA était défini par une libération significative de marqueurs biologiques de nécrose myocardique associée à un des signes suivants : douleur thoracique et / ou anomalies électrocardiographiques et / ou perte de myocarde viable en imagerie et /ou thrombus à la coronarographie (36). Tous les patients ont bénéficié d'une coronarographie.

Étaient exclus les patients présentant un infarctus iatrogène ou présentant d'autres causes de syndrome douloureux thoracique avec élévation de la troponine, notamment myocardite, Tako Tsubo ou sepsis. Les patients décédés avant ou pendant l'hospitalisation initiale étaient également exclus, de même que les patients porteurs d'une valvulopathie fuyante ou sténosante modérée ou sévère et d'une fibrillation atriale persistante lors de la réévaluation à un mois.

B. Paramètres étudiés à 1 mois

Un mois après leur hospitalisation, les patients étaient revus en consultation pour une réévaluation cardiovasculaire qui consistait en la réalisation d'un examen clinique, d'un électrocardiogramme de repos, d'une ETT de repos, d'une mesure de paramètres de rigidité artérielle grâce à un dispositif appelé SphygmoCor® (figure 14), d'un test de marche de 6 minutes et d'un échodoppler artériel des troncs supra-aortiques, des membres inférieurs et de l'aorte abdominale.



Concernant les paramètres ETT, un examen standard et complet était réalisé au repos, avec en plus quelques paramètres spécifiques, nécessaires au calcul d'Ees, détaillé dans le tableau 1 ci-dessous.

<p>Calcul du VES, par équation de continuité (mesure de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) et de l'ITV sous aortique).</p>	
--	--

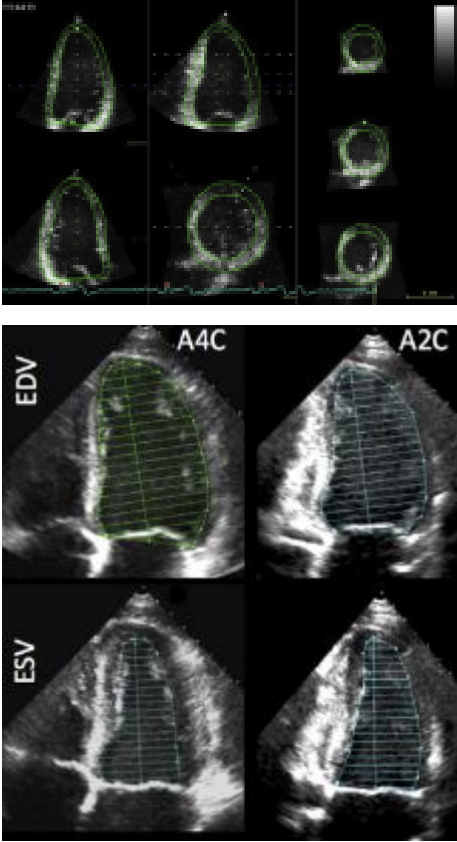
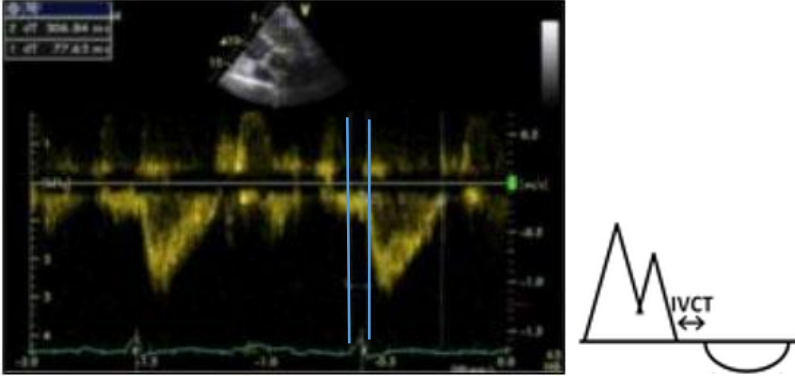
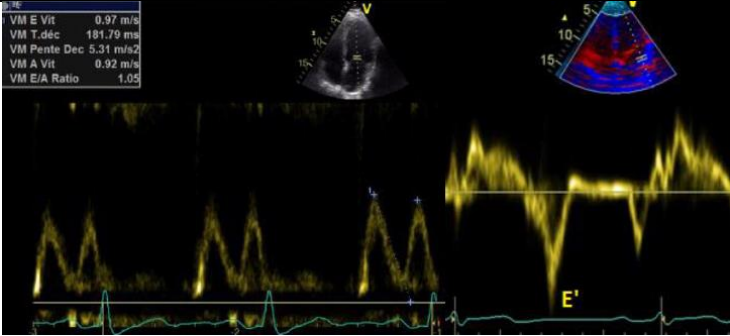
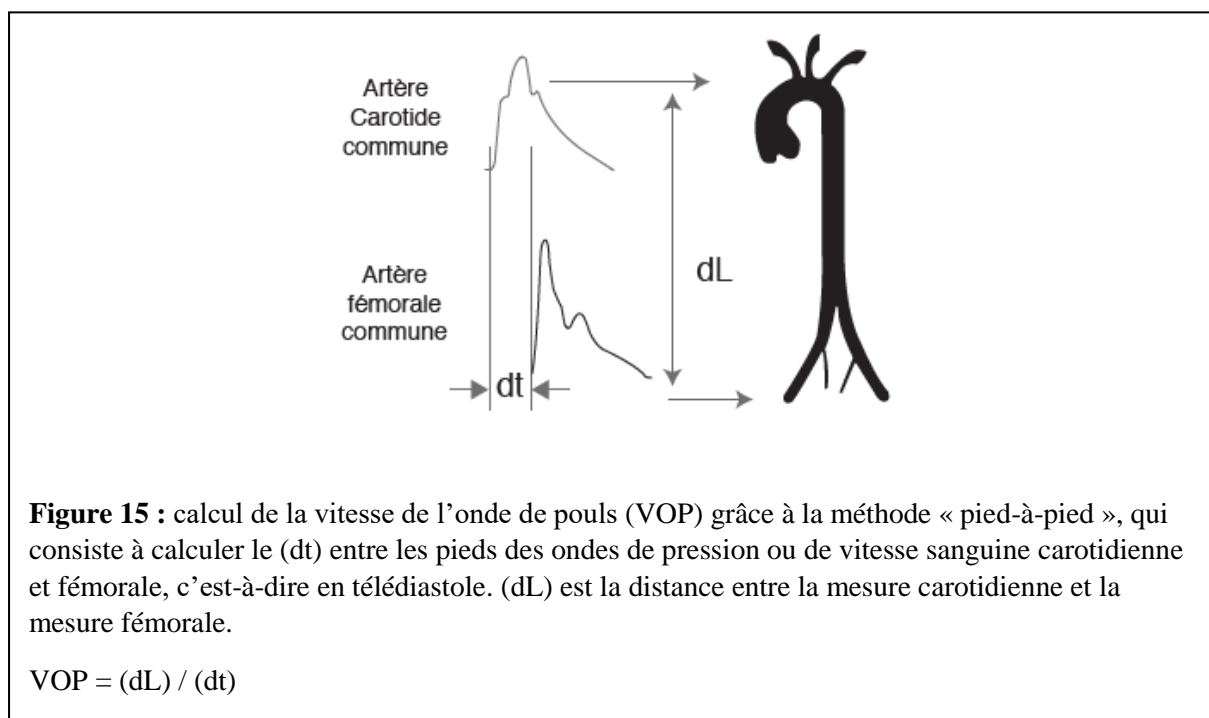
<p>FEVG par mesure des volumes 3D pour une meilleure reproductibilité, grâce à une sonde 3D quand l'échogénicité le permettait et en Simpson biplan quand l'échogénicité était insuffisante.</p>	 <p>mesure 3D</p> <p>mesure Simpson biplan</p>
<p>Le temps de contraction isovolumentrique (TCIV ou IVCT), mesuré en doppler pulsé à 6 reprises et moyenné (tir doppler qui permet de voir les 2 flux : mitral et sous aortique).</p>	
<p>Le rapport E/E' moyen (latéral et septal), et mesure du flux mitral en doppler pulsé (onde E) et tissulaire à l'anneau mitral (ondes E' latérale et septale)</p>	

Tableau 1 : paramètres ETT spécifiques, nécessaires au calcul d'Ees

Ces mesures ont été réalisées comme recommandées par les sociétés américaines et européennes d'échocardiographie (37) (38). Tous les examens ont été réalisés par le même opérateur et sur le même modèle d'échographe pour éviter tout biais de mesure entre les différents constructeurs (échographe GE Vivid 9).

Les paramètres de rigidité artérielle ont été recueillis grâce à un dispositif appelé SphygmoCor®. Il s'agit d'un outil diagnostique non invasif pour l'évaluation de la pression artérielle centrale : le système, à partir des pulsations de l'artère brachiale enregistrées grâce à un brassard simple, en déduit l'onde de pression aortique centrale et fournit des informations clés tels que la pression systolique centrale, la pression pulsée centrale et les indices de rigidité artérielle. Le dispositif permet également la mesure de la VOP. Le tonomètre à aplanation (figure 15) enregistre l'onde de pouls carotidienne, tandis que l'onde de pouls fémorale est captée simultanément par un brassard placé autour de la cuisse ; le dispositif en déduit la VOP par la méthode « pied-à-pied » grâce à la formule $VOP = (dL) / (dt)$. Chacun des paramètres étaient mesurés à 3 reprises et moyennés.



Les paramètres du couplage ventriculo-artériel et les autres paramètres de rigidité artérielle détaillés dans l'introduction étaient calculés. L'élastance télésystolique du ventricule gauche, l'élastance artérielle et le couplage ventriculo-artériel étaient estimés grâce aux paramètres échographiques mesurés. Le VES utilisé dans les calculs était obtenu par l'équation de continuité. Ees et le rapport Ea/Ees étaient calculés deux fois, selon les deux méthodes évoquées plus haut pour l'estimation de Ees.

C. Paramètres étudiés à 1 an

Un an après leur SCA, un suivi par questionnaire standardisé (annexe 1) était réalisé grâce à un entretien téléphonique avec le patient afin d'évaluer la survenue d'évènements cardiovasculaires (hospitalisation pour insuffisance cardiaque, SCA, angor instable, AVC, trouble du rythme, saignement ou complication vasculaire périphérique ischémique) ou de décès. Si un évènement était survenu, les données étaient vérifiées et complétées auprès des médecins traitants, cardiologues traitants, et en récupérant les comptes rendus d'hospitalisation. Les évènements répertoriés litigieux étaient classés en commission d'adjudication afin d'éviter tout biais de classement.

Etait compté comme hospitalisation, tout passage en milieu hospitalier, non programmé lors de l'hospitalisation pour l'infarctus initial. Un évènement d'insuffisance cardiaque était défini par la présence de novo de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, associée à l'introduction d'un traitement déplétif par voie orale ou intraveineuse en consultation ou en hospitalisation. La récurrence de SCA était définie par une libération significative de marqueurs biologiques de nécrose myocardique associée à un des signes suivants : douleur thoracique et / ou anomalies électrocardiographiques et / ou perte de myocarde viable en imagerie et /ou thrombus à la coronarographie. L'angor instable était

défini comme l'apparition de douleur thoracique ou l'aggravation de douleurs chroniques avec contrôle coronarographique objectivant une évolutivité significative des lésions. L'AVC était défini par la présence clinique d'un déficit sensitivo-moteur, associé à une imagerie cérébrale (scanner ou imagerie par résonance magnétique) concordante. Un épisode de fibrillation atriale (FA) était comptabilisé en présence d'une preuve électrocardiographique, de même qu'un évènement d'arythmie ventriculaire. Les évènements hémorragiques étaient relevés selon (39) (40) :

- la classification de la Bleeding Academic Research Consortium (BARC),
- la classification de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH),
- les critères TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction bleeding criteria
- les critères GUSTO : Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries bleeding criteria.

D. Statistiques

Les analyses statistiques étaient réalisées par le logiciel GraphPad Prism version 7.

1. Etude du couplage à 1 mois

Les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et leur erreur standard en cas de distribution normale, par leur médiane et premier et troisième quartiles si la distribution n'était pas normale. Les variables qualitatives étaient décrites par leur effectif et leur fréquence exprimée en pourcentage. Pour toutes nos analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

2. Evaluation pronostic à un an

On réalisait une courbe de survie sans évènement cardiovasculaire, pour la population entière. Ensuite, la population ayant présenté un évènement était comparée à celle n'en ayant pas présenté par des analyses univariées : le test t de Student pour les variables quantitatives de distribution normale, le test de Mann et Whitney en cas de distribution non normale, le test du chi 2 pour les variables qualitatives et le test de chi square for trend pour les variables ordinales (stade de la NYHA).

Parmi les paramètres de rigidité artérielle et de couplage présentant une différence significative dans les deux populations en analyse univariée, des courbes de survie étaient réalisées, en scindant la population sur la médiane du paramètre étudié. Un test du log rank permettait de rechercher une différence significative entre les deux survies.

Une analyse de COX proportional hazards regression était réalisée pour rechercher une association pronostique entre les différents paramètres de couplage et la survenue d'évènements ; puis une analyse de COX backward, reprenant les paramètres de couplage significatifs, permettait de rechercher le meilleur facteur prédictif de MCE. Enfin une courbe ROC était construite sur le paramètre le plus associé à la survenue de MCE.

IV. RESULTATS

A. Flow chart et caractéristiques initiales des patients

Entre mi-janvier 2018 et mi-septembre 2018, nous avons inclus 68 patients ayant présenté un infarctus du myocarde. Parmi eux, 7 patients ont été exclus pour des raisons techniques (mesures de rigidité artérielle non valides), présences de rétrécissements aortiques modérés, d'une insuffisance aortique sévère, de fibrillation atriale persistante lors de la réévaluation à un mois (figure 17).

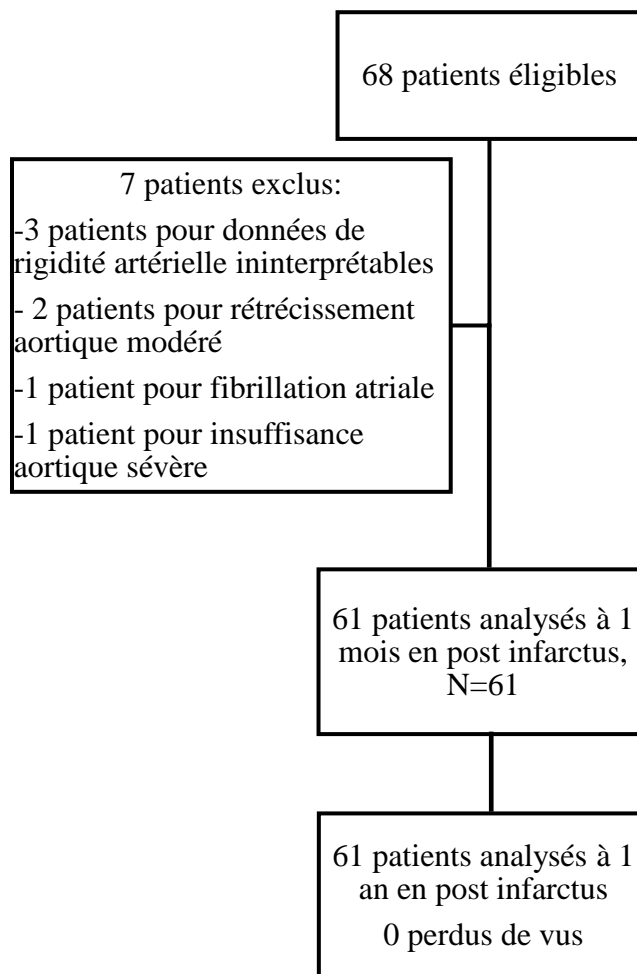


Figure 17: flow chart

Chacun des 61 patients inclus était revu à un mois de leur infarctus lors d'une hospitalisation de jour pour relever les différents paramètres du couplage ventriculo-artériel, les paramètres pronostics déjà connus (FEVG, stade de la NYHA, test de marche de 6 minutes) et les différents évènements cardiovasculaires majeurs ayant déjà pu survenir.

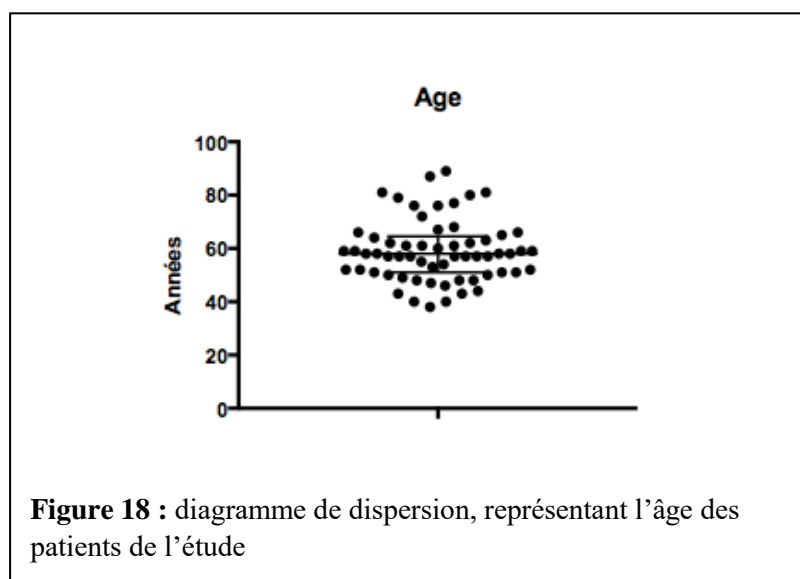
Paramètres	N=61
Biométrie :	
Sexe masculin N (%)	47 (77%)
Age (année)	59 +/- 12
IMC (kg/m ²)	26,1 (24,4 ; 31,0)
Antécédents :	
Antécédent de coronaropathie	6 (9,8%)
Antécédent d'AOMI	3 (4,9%)
Antécédent d'AVC ou AIT	0 (0%)
FDRCV :	
HTA	23 (37,7%)
Diabète	7 (11,5%)
Tabac	42 (68,8%)
Dyslipidémie	27 (44,3%)
Caractéristiques de l'infarctus :	
SCA avec sus ST	46 (75,4)
Biologie :	
Pic de troponine (ng/ml)	2307 (704 ; 5479)
NT pro BNP (ng/l)	349 (92 ; 1448)
Créatinine (mg/L)	9 (7,8 ; 10)
HbA1c (%)	5,7 (5,4 ; 6,1)
LDL-Cs (g/L)	1,4 +/- 0,5
Echocardiographie initiale :	
FEVG (%)	50 +/- 10
Complications per hospitalières :	
Insuffisance cardiaque	10 (16,4)
Trouble du rythme ventriculaire	7 (11,5)
Trouble du rythme supra ventriculaire	6 (9,8)
Trouble de conduction	4 (6,5)
Complication mécanique	0 (0%)
Durée d'hospitalisation (jours)	6 (5 ; 8,5)

Tableau 2 : Caractéristiques des patients. IMC : indice de masse corporelle, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire, HTA : hypertension artérielle, SCA : syndrome coronarien aigu, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

A un an, les 61 patients ont été appelés pour rechercher la survenue d'évènements cardiovasculaires lors d'un entretien téléphonique. Il n'y avait pas de perdus de vu.

Les caractéristiques initiales des patients sont décrites dans le tableau 2. Il y avait 47 hommes (77%) et 14 femmes (23%). L'âge moyen était de 59 +/- 12 ans avec une grande dispersion puisque les âges extrêmes allaient de 39 ans à 90 ans (figure 18). Seuls 9.8% des patients étaient coronariens connus et 4.9% artériopathes. Parmi les facteurs des risques cardiovasculaires, 68.8% des patients étaient tabagiques, 44.3% dyslipidémiques, 37.7% hypertendus et 11.5% diabétiques.

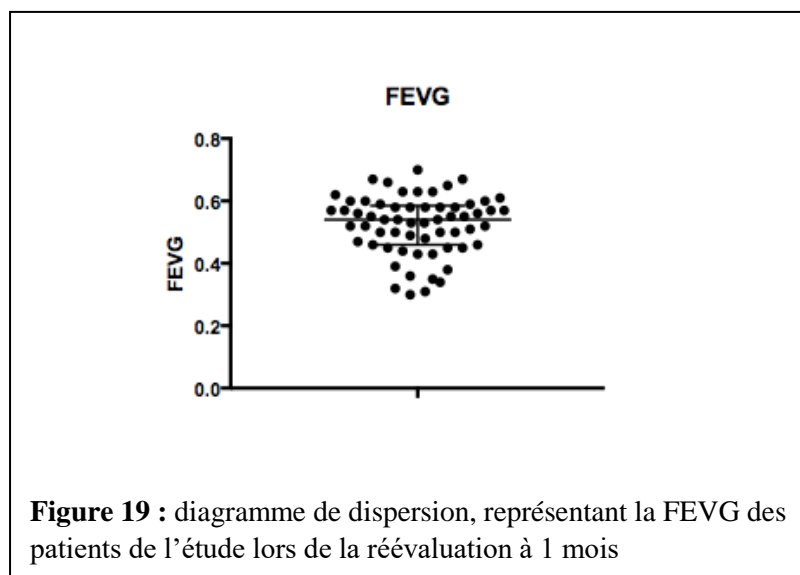
Lors de l'hospitalisation initiale, 46 patients (75.4%) ont présenté un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST, 15 patients un infarctus sans sus décalage du segment ST. Le pic moyen de troponine était de 2307 ng/ml. Les patients ne présentaient pas d'insuffisance rénale à l'admission (créatinine moyenne de 9mg/l), la FEVG moyenne était de 50% (+/-10%). Durant l'hospitalisation 10 patients (16.4%) ont présenté un épisode d'insuffisance cardiaque, 7 patients des troubles du rythme ventriculaire soutenus et 4 patients de la FA.



B. Paramètres du couplage à 1 mois en post infarctus

1. Caractéristiques des patients à 1 mois

A 1 mois en post infarctus, lors de la réévaluation clinico-échographique, on note un bon contrôle tensionnel et de la fréquence cardiaque (tableau 3). La plupart des patients était de stade 1 de la NYHA et aucun ne présentait d'insuffisance cardiaque. La FEVG moyenne des patients était stable à 52% (+/- 9%) par rapport à 1 mois auparavant. On note cependant une grande dispersion avec quelques patients ayant des FEVG très basses, inférieures à 40% (figure 19). La distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes était correcte, de 500m. Tous les patients recevaient de bonne dose de bêtabloquants (5 +/- 2.5 mg de Bisoprolol). Cinquante-six patients (91,8%) recevaient des IEC (avec une dose moyenne de 5 +/- 3 mg de Ramipril), seuls 10 patients (16.4%) recevaient des anti-aldostérones. La cause de non prescription des IEC était l'insuffisance rénale principalement.



Paramètres	N =61
Clinique :	
Pression artérielle systolique (mmHg)	123 +/- 18
Fréquence cardiaque (bpm)	62 (54 ; 73)
Insuffisance cardiaque clinique	0 (0%)
Stade NYHA 1	34 (55,7%)
Stade NYHA 2	23 (37,7%)
Stade NYHA 3	4 (6,6%)
Stade NYHA 4	0 (0%)
Récidive de douleurs thoraciques	16 (26,2%)
Survenue de palpitations	8 (13,1%)
Survenue de syncope / TDRV	1 (1,6%)
Echocardiographie :	
FEVG (%) *	52 +/- 9
VTDVG (ml) *	127 (107 ; 145)
VES (ml) *	65 +/-16
Volume OG (ml/m ²)	36 +/- 9
PRVG élevées	13 (21,3%)
Vmax trans aortique (m/s)	1,3 +/- 0,3
Gradient moyen trans aortique (mmHg)	3,8 (2,8 ; 4,7)
Fonction VD : TAPSE (mm)	22 +/- 4
Onde S (cm/s)	13 +/- 2
Epanchement	1 (1,6%)
Test de marche de 6 minutes :	
Distance parcourue (mètres) (N=55)	500 (435 ; 542)
Traitements en cours :	
Beta bloquant (nombre de patients traités)	61 (100%)
Bisoprolol (mg)	5 +/- 2,5
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (nombre de patients traités)	56 (91,8%)
Ramipril (mg)	5 +/- 3
Anti aldostérone (nombre de patients traités)	10 (16,4%)
Furosémide (nombre de patients traités)	6 (9,8%)

Tableau 3 : caractéristiques des patients à 1 mois. TDRV : trouble de rythme ventriculaire, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche, VES : volume d'éjection systolique, OG : oreillette gauche, PRVG: pressions de remplissage du ventricule gauche, VD : ventricule droit

*Pour 54 patients sur 61 (88%), la FEVG et les volumes ont été évalués en ETT 3D. Pour les autres, l'échogénicité ne permettait que la réalisation de volumes 2D.

2. Données de couplage ventriculo-artériel

L'Ees diffère légèrement entre les 2 méthodes présentées précédemment (1,91 (1,53 ; 2,23) mmHg/ml pour la première méthode et 2,05 +/- 0,8 mmHg/ml pour la deuxième méthode) ; de même que V0 (4,6 (-8,5 ; 18) ml pour la première méthode et 6,3 (-9,5 ; 19) ml pour la deuxième) (tableau 4). Les valeurs de couplage calculées sont dans la norme (entre 0,6

et 1 dans la littérature) : pour la première méthode, 0,81 (0,72 ; 0,95) et pour la deuxième 0,74 (0,60 ; 1,05) ; de même que Ea à 1,59 (1,31 ; 1,84) mmHg/ml (norme entre 1 et 2 dans la littérature (41) (42)). Pour un âge moyen de 59 ans, on remarque que la VOP moyenne est plutôt élevée à 10,1 (+/-1,4) m/s (Figure 9), de même que l'IRV à 22,7 +/- 5,6 UW (norme 9-20 UW).

Paramètres	
Fréquence cardiaque (bpm)	62 (53 ; 70)
Pression artérielle systolique périphérique (mmHg)	124 +/-16
Pression artérielle systolique centrale (mmHg)	115 +/- 15
Paramètres de rigidité ventriculaire gauche:	
Ees (méthode 1) (mmHg/ml)	1,91 (1,53 ; 2,23)
Ees (méthode 2) (mmHg/ml)	2,05 +/- 0,8
V0 (méthode 1) (ml)	4,6 (-8,5 ; 18)
V0 (méthode 2) (ml)	6,3 (-9,5 ; 19)
Paramètres de rigidité artérielle :	
Pression pulsée périphérique (mmHg)	51 +/- 12
Pression pulsée centrale (mmHg)	42 +/- 11
Augmentation aortique (mmHg)	13 (9 ; 22)
Aix (%)	0,34 (0,25 ; 0,45)
Aix (75%)	0,32 +/- 0,17
Ea (mmHg/ml)	1,59 (1,31 ; 1,84)
Ea indexée (mmHg/ml.m ⁻²)	0,79 (0,67 ; 1)
Compliance (ml/mmHg)	1,7 (1,36 ; 1,87)
Compliance indexée (ml/mmHg.m ⁻²)	0,86 +/- 0,23
Impédance caractéristique (dynes.s.cm ⁻⁵)	113 (92 ; 137)
IRV (dynes.s.cm ⁻⁵ ; Unités Woods)	1818 +/- 444 ; 22,7 +/- 5,6
IRV indexé (dynes.s.m ⁻² .cm ⁻⁵ ; Unités Woods.m ⁻²)	958 +/- 283 ; 12 +/- 3,5
VOP (cm/s)	10,1 +/- 1,4
Paramètres de couplage :	
Couplage (Ea/Ees, méthode 1)	0,81 (0,72 ; 0,95)
Couplage (Ea/Ees, méthode 2)	0,74 (0,60 ; 1,05)

Tableau 4 : données du couplage ventriculo-artériel à 1 mois, Ees : élastance télésystolique du ventricule gauche, V0 : volume ventriculaire résiduel théorique pour une pression nulle, Aix : index d'augmentation aortique, Ea : élastance artérielle, IRV : index de résistance vasculaire, VOP : vitesse de l'onde de pouls.

C. Suivi à un an

1. Evènements cardiovasculaires à un an

Evènements	N=61 (%)	Délai de survenue (jours +/- écart type)
Hospitalisation pour cause cardiovasculaire	10 (16,4)	87,4 +/- 60
Episode d'insuffisance cardiaque	6 (9,8)	146,2 +/- 93,9
Récidive de SCA/angor avec contrôle coronarographique non programmé	8 (13,1)	78,1 +/- 61,6
Accident vasculaire cérébral	0 (0)	
Nouvel épisode de fibrillation atriale	2 (3,3)	116,5 +/- 13,5
Trouble du rythme ventriculaire, mort subite récupérée	0 (0)	
Complication vasculaire périphérique ischémique (nécessitant une revascularisation)	0 (0)	
Episode de saignement notable*	6 (9,8)	228 +/- 82,2
Décès de cause cardio vasculaire	1 (1,6)	169 +/- 0
MCE**	10 (16,4)	87,4 +/- 60

Tableau 5 : données de suivi des évènements à un an de l'infarctus

SCA : syndrome coronarien aigu, MCE : major cardiovascular event, évènement cardiovasculaire majeur

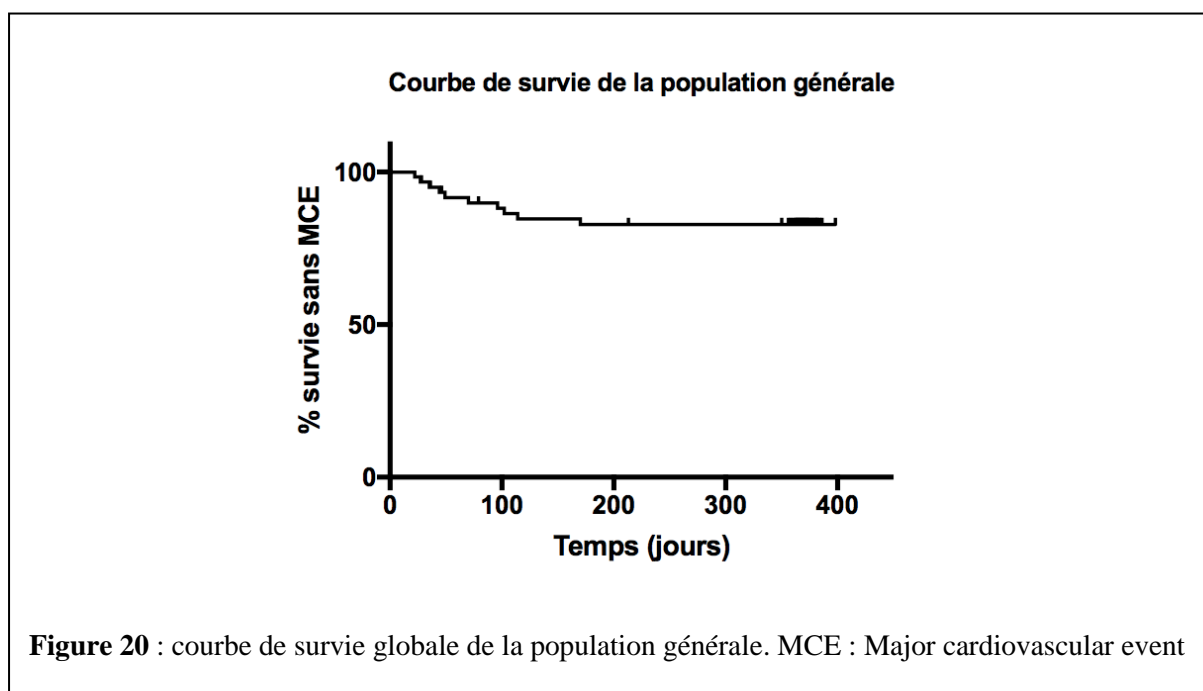
*au minimum BARC : type 2, TIMI : saignement mineur chez des patients non chirurgicaux, GUSTO : saignement modéré, ISTH : saignement, chez un patient non chirurgical, causant une baisse de l'hémoglobine de 2g/dL ou plus, ou entraînant une transfusion d'au moins 2 culots globulaires rouges

** Les MCE regroupent les décès cardiovasculaires, hospitalisations pour cause cardiovasculaire, récurrences de SCA/ nécessité de contrôle coronarographique non programmé, accident vasculaire cérébral

A un an, de suivi, 61 ans patients ont été interrogés, sans perdus de vus. On notait 10 hospitalisations pour cause cardiovasculaire, soit 16,4% (tableau 5), 6 épisodes d'insuffisance cardiaque (9,8%), 8 récurrences de SCA ou angor (13.1%) et 2 épisodes de FA (3,3%). Un patient était décédé de cause cardio-vasculaire. Les décès cardiovasculaires, hospitalisations pour cause cardiovasculaire, récurrences de SCA ou angor avec nécessité de contrôle coronarographique non programmé et AVC étaient regroupés en un critère composite de MCE. On notait 10 MCE, soit 16,4% avec un délai moyen de survenue de 87,4 +/- 60 jours.

On relevait 6 épisodes de saignements, soit 9,8%. Un saignement était considéré comme notable et donc comptabilisé s'il entraînait au minimum une intervention médicale par un professionnel de santé sans forcément d'hospitalisation avec notamment une modification de la thérapeutique anti thrombotique (au minimum BARC : type 2, TIMI : saignement mineur chez des patients non chirurgicaux, GUSTO : saignement modéré, ISTH : saignement, chez un patient non chirurgical, causant une baisse de l'hémoglobine de 2g/dL ou plus, ou entraînant une transfusion d'au moins 2 culots globulaires rouges) (39) (40).

2. Courbe de survie générale sans MCE



La figure 20 montre que les MCE surviennent surtout les 3 premiers mois (ou 100 premiers jours), après l'hospitalisation initiale pour infarctus du myocarde.

3. Facteurs pronostics

a) *Lors de l'hospitalisation initiale*

Les patients ayant présenté un MCE avaient, lors de l'hospitalisation initiale, une FEVG significativement plus basse (tableau 6) à 43 +/-10% versus 52 +/-9% pour ceux n'ayant pas présenté d'évènement (p = 0.0165). Ils avaient également présenté plus d'insuffisance cardiaque au cours de l'hospitalisation initiale (40% des patients ayant présenté un MCE, versus 11,7%, pour ceux n'ayant pas présenté de MCE, p = 0,049).

Paramètres	Patient ayant présenté un MCE (N=10)	Patient n'ayant pas présenté de MCE (N=51)	p
Sexe masculin	6 (60%)	41 (80%)	0,22
Age (années)	60+/-13	59+/-11	0,71
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	27+/-3,7	28+/-4,9	0,58
Antécédent coronaropathie	3 (30%)	7 (13,7%)	0,05
Antécédent AOMI	2 (20%)	1 (1,9%)	0,067
Antécédent AVC	0 (0%)	0 (0%)	1
Hypertension artérielle	6 (60%)	17 (33%)	0,16
Tabagisme actif	8 (80%)	34 (67%)	0,48
Diabète	2 (20%)	5 (9,8%)	0,32
Dyslipidémie	4 (40%)	23 (45%)	1
SCA ST+	6 (60%)	40 (78%)	0,24
Pic de troponine (ng/ml)	695 (27 ; 1461)	185 (60 ; 1097)	0,84
NTproBNP (ng/l)	1172 (287 ; 7759)	257 (65 ; 1083)	0,09
Créatinine (mg/l)	8 (7 ; 9)	9 (8 ; 10)	0,55
HbA1c (%)	5,8 (5,4 ; 6,8)	5,7 (5,4 ; 6,1)	0,36
LDLcs (g/l)	0,98 (0,72 ; 2,04)	1,3 (1 ; 1,6)	0,67
FEVG initiale (%)	43+/-10	52+/-9	0,0165
Insuffisance cardiaque	4 (40%)	6 (11,7%)	0,049
TDRV	1 (10%)	6 (11,7%)	1
TDRSV	1 (10%)	5 (9,8%)	1
Trouble de conduction	1 (10%)	3 (5,8%)	0,52
Complication mécanique	0 (0%)	0 (0%)	1
Nombre de jours d'hospitalisation	11+/-7	7,5+/-5,7	0,08

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques initiales de la population.

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, SCA ST+ : syndrome coronarien avec sus décalage du segment ST, HbA1c : hémoglobine glyquée, LDLcs : LDL cholestérol, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, TDRV : trouble du rythme ventriculaire, TDRSV : trouble du rythme supra-ventriculaire

b) *Lors de la réévaluation à 1 mois*

Paramètres	Patient ayant présenté un MCE (N=10)	Patient n'ayant pas présenté de MCE (N=51)	p
Clinique :			
Pression artérielle systolique (mmHg)	124+/-18	123+/-18	0,87
Fréquence cardiaque (bpm)	64+/-11	65+/-15	0,96
Insuffisance cardiaque clinique	0	0	1
Dyspnée selon le NYHA			0,028
-stade 1	2 (20%)	32 (63%)	
-stade 2	7 (70%)	16 (31%)	
-stade 3	1 (10%)	3 (5,8%)	
-stade 4	0	0	
Récidive de douleurs thoraciques	5 (50%)	11 (21,6%)	0,11
Survenue de palpitations	1 (10%)	7 (13,7%)	1
Survenue de syncope / TDRV	1 (10%)	0	0,16
Echocardiographie :			
Fraction d'éjection VG (%)	44+/-10	54+/-8	0,0016
VTDVG (mL)	146+/-25	124+/-28	0,027
Volume d'éjection systolique (mL)	61+/-17	68+/-14	0,15
Volume oreillette gauche (mL/m2)	39+/-11	35+/-9	0,29
Pressions de remplissage VG élevées	1 (10%)	12 (23,5%)	0,67
Vitesse maximale trans aortique (m/s)	1,19+/-0,27	1,3+/-0,28	0,10
Gradient moyen trans aortique (mmHg)	3,2+/-1,3	4,2+/-1,7	0,08
Fonction VD : TAPSE (mm)	21,5+/-4,5	22,4+/-3,7	0,52
Onde S tricuspide (cm/s)	12,2+/-3,3	13,3+/-1,9	0,19
Epanchement péricardique	0 (0%)	1 (1,9%)	1
Test de marche de 6 min :			
Distance parcourue (mètres) *	441+/-85	492+/-115	0,24
Traitements en cours :			
Beta bloquant	5,5+/-3	5,1+/-2,5	0,67
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	4,6+/-3,5	5,2+/-3,2	0,59
Anti aldostérone	5 (50%)	5 (9,8%)	0,007
Furosémide	3 (30%)	3 (5,9%)	0,05

Tableau 7 : caractéristiques cliniques et échographiques à 1 mois en post infarctus

TDRV : trouble du rythme ventriculaire, VG : ventriculaire gauche, VD : ventriculaire droite

* 6 tests de marche n'ont pas pu être réalisés pour des raisons cliniques et techniques, N=55

Sur le plan clinique, les patients ayant présenté un MCE étaient significativement plus essoufflés lors de la réévaluation à un mois (tableau 7). Ils prenaient également significativement plus d'anti-aldostérone (50% des patients versus 9,8% pour les patients n'ayant pas présenté de MCE, $p = 0,007$), et plus de diurétiques de l'anse (30% des patients versus 5,9% pour les patients sans MCE à un an, $p = 0,05$).

Sur le plan échographique, on retrouvait une stabilité de la FEVG à un mois de l'infarctus par rapport à l'hospitalisation initiale dans les 2 groupes, qui restait

significativement plus basse dans le groupe ayant présenté un MCE (44 +/-10%, versus 54 +/- 8%, p = 0,0016) ; de même que les ventricules gauches étaient significativement plus dilatés (146 +/- 25mL, versus 124 +/- 28mL, p = 0,027).

Paramètres	Patient ayant présenté un MCE (N=10)	Patient n'ayant pas présenté de MCE (N=51)	p
Fréquence cardiaque (bpm)	64+/-10	63+/-14	0,77
PAS périphérique (mmHg)	124+/-15	124+/-16	0,95
PAS centrale (mmHg)	116+/-15	115+/-15	0,83
Paramètres de rigidité ventriculaire gauche :			
Ees (méthode 1) (mmHg/ml)	1,76+/-0,6	1,97+/-0,47	0,24
Ees (méthode 2) (mmHg/ml)	1,51+/-0,78	2,15+/-0,80	0,02
Vo (méthode 1) (ml)	0,9 (-10 ; 12)	15 (-4 ; 34)	0,078
Vo (méthode 2) (ml)	5,7 (-6 ; 24)	7,6 (-9 ; 16)	0,035
Paramètres de rigidité artérielle :			
Pression pulsée périphérique (mmHg)	49+/-13	52+/-12	0,61
Pression pulsée centrale (mmHg)	41+/-13	42+/-11	0,73
Augmentation aortique (mmHg)	16,9+/-7,9	15,7+/-9,4	0,71
Aix (%)	0,39+/-0,11	0,35+/-0,15	0,43
Aix (75%)	0,38+/-0,18	0,31+/-0,17	0,28
Ea (mmHg/ml)	1,8+/-0,48	1,57+/-0,35	0,09
Ea indexée (mmHg/ml.m ⁻²)	0,99+/-0,33	0,82+/-0,23	0,06
Compliance (ml/mmHg)	1,62+/-0,48	1,68+/-0,48	0,72
Compliance indexée (ml/mmHg.m ⁻²)	0,87+/-0,25	0,86+/-0,23	0,97
Impédance caractéristique (dynes.sec.cm ⁻⁵)	132+/-68	120+/-42	0,46
IRV (dynes.s.cm ⁻⁵ ; Unités Woods)	1964+/-487 ; 24,6+/-6,1	1789+/-435 ; 22,4+/-5,4	0,26
IRV indexé (dynes.s.m ⁻² .cm ⁻⁵ ; Unités Woods.m ⁻²)	1075+/-331 ; 13,4+/-4,1	934+/-270 ; 11,7+/-3,4	0,15
VOP (cm/s)	9,8+/-0,65	9,9+/-1,9	0,93
Paramètres de couplage :			
Couplage (méthode 1)	1,09+/-0,35	0,82+/-0,15	0,0002
Couplage (méthode 2)	2,72+/-1,4	0,83+/-0,36	0,0049

Tableau 8 : données du couplage ventriculo-artériel à un mois en post infarctus

PAS : pression artérielle systolique, Ees : élastance téléstolique du ventricule gauche, Vo : volume ventriculaire résiduel théorique pour une pression nulle, Aix : index d'augmentation aortique, Ea : élastance artérielle, IRV : index de résistance vasculaire, VOP : vitesse de l'onde de pouls.

Concernant les données de couplage ventriculo-artériel (tableau 8 et figure 21), l'Ees calculée par la deuxième méthode est significativement plus basse dans le groupe de patients ayant présenté un MCE (1,51 +/-0,78 mmHg/ml versus 2,15 +/-0,8 mmHg/ml, p = 0,02), il en est de même pour V0 calculé par la deuxième méthode également (5,7 (-6 ; 24) ml pour le groupe MCE versus 7,6 (-9 ; 16) ml pour le groupe sans MCE, p = 0,035). L'Ea indexée tend

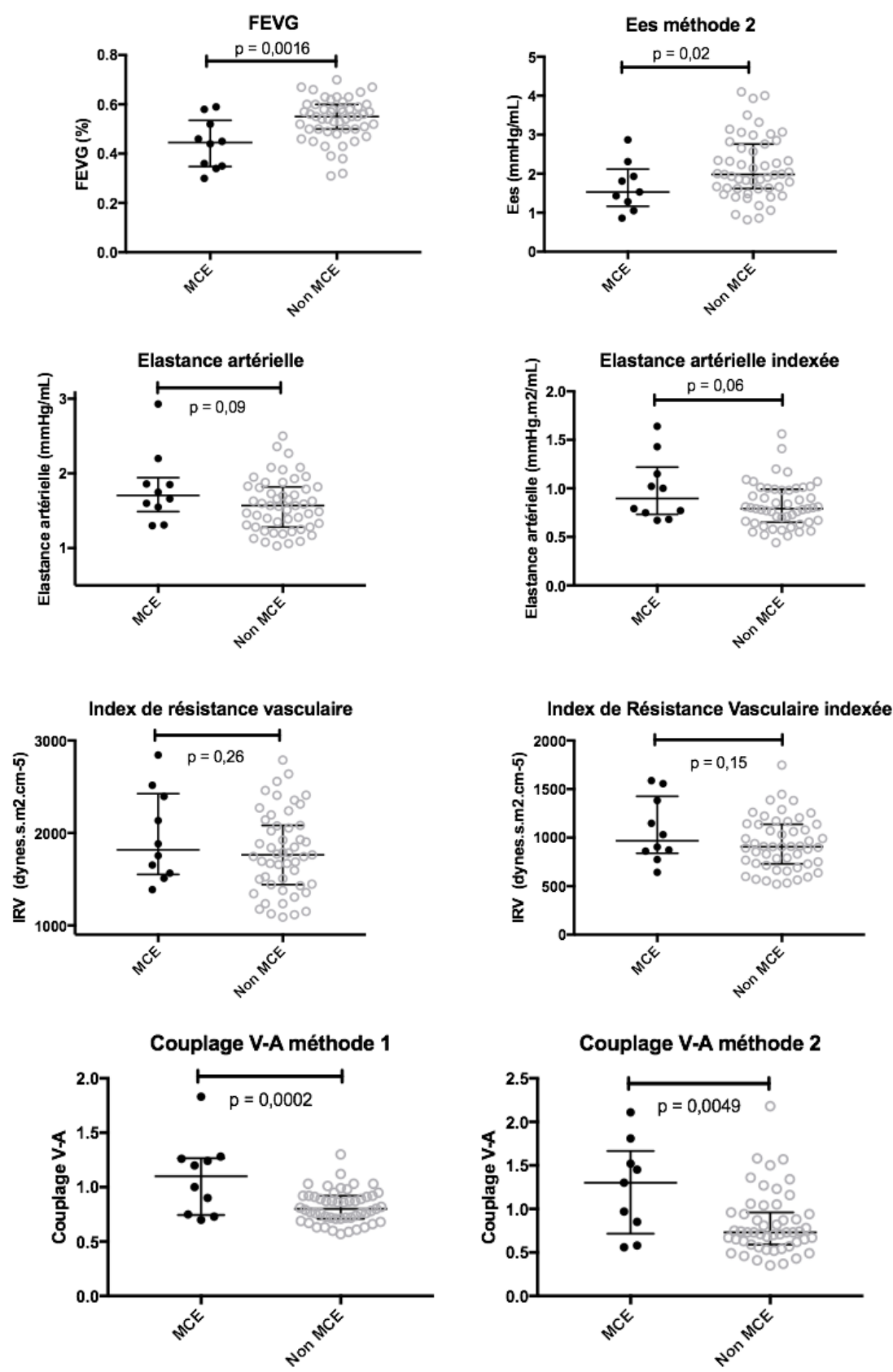


Figure 21 : données du couplage ventriculo-artériel à un mois en post infarctus

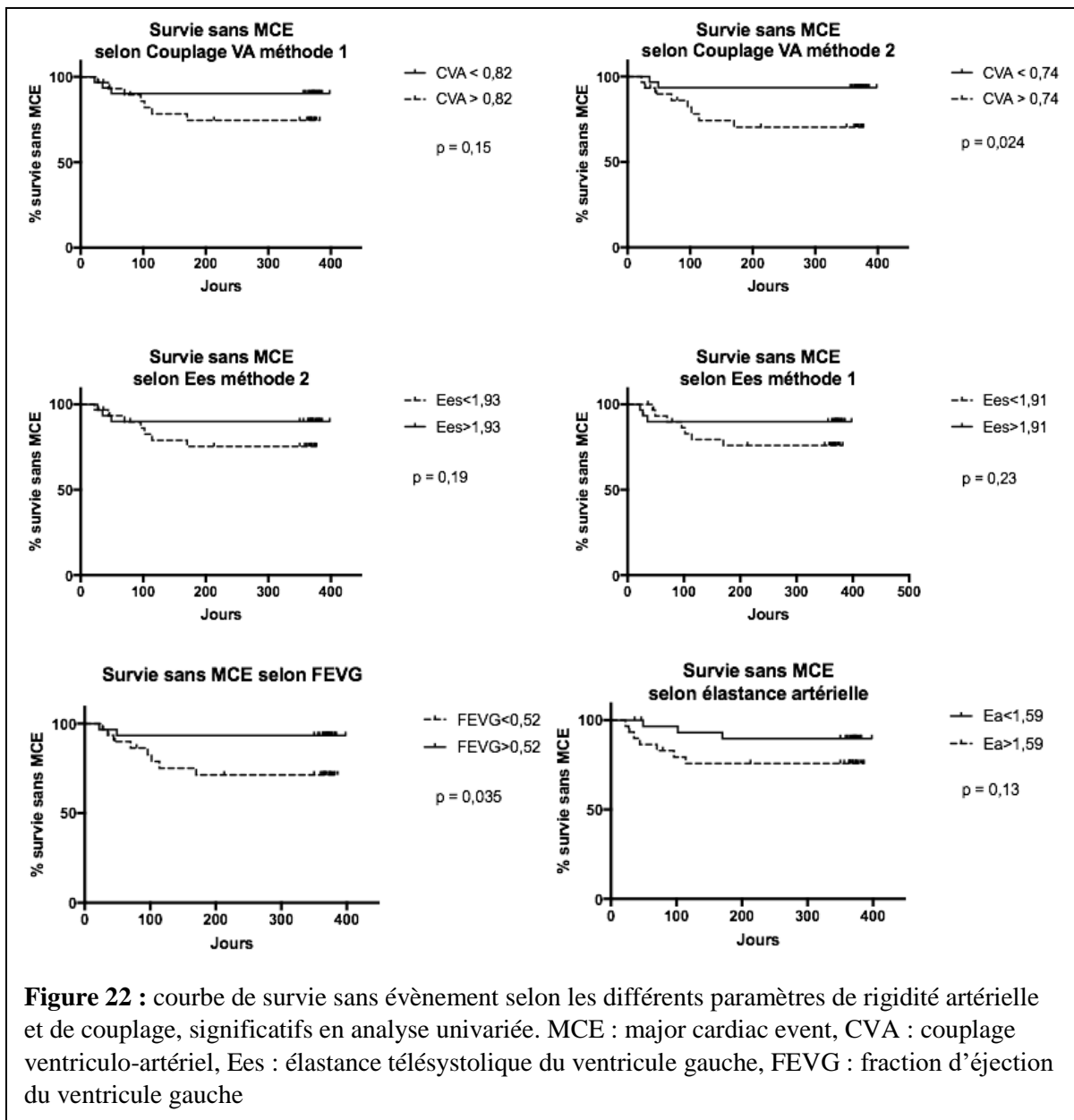
MCE : major cardiac event, V-A : ventriculo artériel, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, Ees : élastance télésystolique du ventricule gauche

a être plus élevée dans le groupe avec MCE, sans significativité retrouvée ($0,99 \pm 0,33$ mmHg/ml.m⁻² versus $0,82 \pm 0,23$ mmHg/ml.m⁻², $p = 0,06$). Il en résulte un couplage (Ea/Ees) significativement plus élevé quel que soit la méthode utilisée, dans le groupe de patient ayant présenté des MCE ($1,09 \pm 0,35$ pour la méthode 1 ($p = 0,0002$), et $2,72 \pm 1,4$ pour la méthode 2 ($p = 0,0049$)). L'IRV indexé tend également à être plus élevé dans le groupe avec MCE (1075 ± 331 dynes.s.m⁻².cm⁻⁵ pour les patients avec MCE, 934 ± 270 dynes.s.m⁻².cm⁻⁵ pour les patients sans MCE, $p = 0,15$). L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée en raison d'un nombre insuffisant d'évènements (10 MCE).

c) Lors de la réévaluation à 1 an

Test du Log Rank, courbe de survie :

Parmi les paramètres de rigidité artérielle et de couplage, significatifs en analyse univariée, on construit des courbes de survie en séparant la population sur la médiane de chaque paramètre (figure 22). D'après le test du log rank, la survie sans MCE est significativement moins bonne quand la FEVG est inférieure à 52% ($p = 0,035$), et quand le couplage ventriculo-artériel selon la deuxième méthode est altéré (soit supérieur à 0,74 ; $p = 0,024$).



Analyse de cox proportional-hazards regression :

Paramètres	Résultats test de cox
Couplage ventriculo-artériel méthode 1	p = 0,0004 coef beta 3,2 +/- 0,9
Couplage ventriculo-artériel méthode 2	p = 0,0063 coef beta 1,6 +/- 0,6
Elastance télésystolique méthode 1	P = 0,28 coef beta -0,77 +/- 0,7
Elastance télésystolique méthode 2	P = 0,09 coef beta -0,92 +/- 0,5
Elastance artérielle	P = 0,042 coef beta 1,7 +/- 0,8
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	P = 0,0021 coef beta -9,9 +/- 3,2

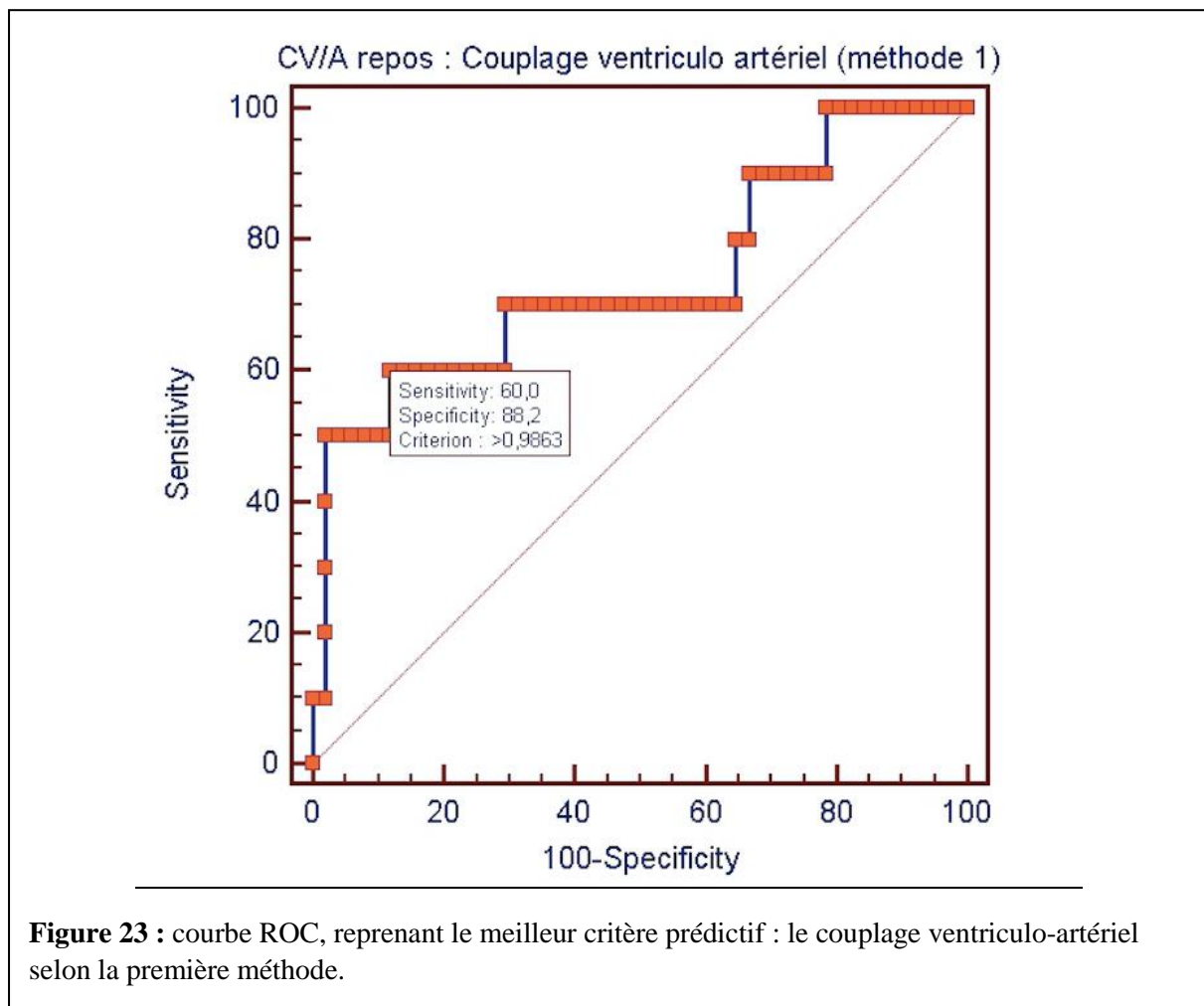
Tableau 9 : analyse de Cox recherchant une association pronostique entre les valeurs continues de couplage et fraction d'éjection et la survenue de MCE : major cardiovascular event

Selon cette analyse (tableau 9), il existe une association pronostique significative entre la survenue de MCE et le couplage ventriculo-artériel (méthode 1 et 2), l'Ea et la FEVG (respectivement, $p = 0,0004$, $p = 0,0063$, $p = 0,042$, $p = 0,0021$).

Analyse de cox backward :

Parmi les facteurs prédictifs déjà testés précédemment (Ees, Ea, FEVG, couplage ventriculo-artériel), cette analyse permet de trouver le meilleur facteur prédictif, qui est le couplage ventriculo-artériel selon la première méthode ; avec un risque relatif augmenté de 4,5 fois (+/- 1,6) de MCE, pour chaque augmentation d'un point du couplage ($p = 0,0048$).

Courbe ROC :



Si l'on fait la courbe ROC en reprenant le meilleur critère prédictif annoncé par l'analyse de Cox Backward (figure 23) ; le couplage ventriculo-artériel par la méthode 1 ; on obtient une aire sous la courbe à 0,741, pour une valeur limite de couplage de 0,98 ; avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 88,2%. Autrement dit, chaque patient qui présentera un couplage supérieur à 0,98 aura 50% de risque de faire un événement dans l'année, alors que si le test est négatif (couplage inférieur à 0,98) le risque de faire un événement dans l'année tombe à 8,2% (tableau 10).

	MCE présent à un an	MCE absent à un an	Total
Couplage méthode 1 inférieur à 0.98	4	45	49
Couplage méthode 1 supérieur à 0.98	6	6	12
Total	10	51	61

Tableau 10 : validité intrinsèque et extrinsèque du test « couplage ventriculo-artériel selon la méthode 1 »

Sensibilité : 60% (6/10), spécificité : 88,2% (45/51), valeur prédictive positive : 50% (6/12), valeur prédictive négative : 91,8% (45/49), MCE : major cardiovascular event

V. DISCUSSION

A. Forces

1. Du protocole

Il s'agit d'une étude prospective. Chaque patient se présentant en USIC de Lille pour infarctus du myocarde était inclu, consécutivement, afin d'éviter tout biais de sélection. La rigueur du protocole a permis de n'avoir aucun perdu de vus, ni à 1 mois lors de l'hospitalisation de jour, ni à un an lors des entretiens téléphoniques.

2. Des mesures de rigidité et de couplage

Pour les mesures de rigidité artérielle et données nécessaires au calcul du couplage, un examen standardisé était réalisé avec mesures échocardiographiques et de SphygmoCor®. Afin d'éviter toute variabilité ou biais de mesure, les examens étaient réalisés toujours sur le même échographe (GE Vivid 9) et par les mêmes opérateurs. Cet examen complet allongeait légèrement la durée d'une consultation classique mais restait tout à fait réalisable en pratique clinique quotidienne, du fait notamment de son caractère non invasif.

Les valeurs de Pes étaient directement mesurées par le SphygmoCor®, de manière plus précise que par la formule : $0,9 \times \text{PAS}$, utilisée dans beaucoup d'études. Nos données d'élastance artérielle et télésystolique du ventricule gauche et de couplage concordent avec les cohortes de la littérature (10) (41) (42) (43) (44).

3. Du suivi à un an

Lors de l'entretien téléphonique réalisé à un an de l'infarctus initial, tous les patients sans exception ont été contactés. Les évènements rapportés étaient tous vérifiés en récupérant

les courriers médicaux correspondants. Les évènements litigieux étaient tous discutés en comité d'adjudication afin d'éviter tous biais de classement.

4. Des résultats

Dans notre population, plus d'un patient sur 10, présentait un MCE à un an. Les trois premiers mois en post infarctus étaient les plus à risque de survenue d'évènements, puis la survie se stabilisait au-delà du centième jour environ. Ces résultats montrent l'importance de la consultation précoce, le premier mois, pour prévenir ces complications. Les facteurs qui semblaient prédictifs de la survenue d'évènements lors de cette consultation à un mois étaient :

- des éléments déjà connus tel que la FEVG, le VTDVG et la survenue d'insuffisance cardiaque pendant l'hospitalisation initiale ou sur le stade de la NYHA,
- des éléments nouveaux : le couplage ventriculo-artériel (peu importe la méthode), l'Ees et V0 selon la méthode 2 (13) et l'Ea.

Selon l'analyse de Cox Backward et la réalisation de la courbe Roc, le meilleur paramètre pronostic capable de prédire la survie sans MCE après un infarctus, était le couplage ventriculo-artériel selon la méthode 1 de Chen et al (12). On obtient un test prédictif meilleur que les paramètres prédictifs anciens déjà connus (FEVG, NYHA etc ...) avec comme valeur seuil de couplage 0,98. Ainsi, notre étude montre que tout patient à un mois en post infarctus, lors de la consultation de réévaluation, présentant un couplage ventriculo artériel supérieur à 0,98 a un risque augmenté de faire un MCE à un an. La spécificité très bonne de ce test (88,2%) et donc le faible nombre de faux positifs est intéressante dans le sens où nous pourrions sélectionner et suivre de manière rapprochée une population en post-

infarctus considérée comme plus à risque de MCE. Nous pourrions imaginer par exemple, être plus agressif sur la correction des facteurs de risque cardiovasculaire, plus consciencieux sur l'incrémentation des traitements de l'insuffisance cardiaque, discuter la prise en charge de lésions coronariennes persistantes, promouvoir la rééducation cardio-vasculaire... etc.

Physiologiquement parlant, on comprend assez facilement que le couplage peut être le meilleur critère prédictif plutôt que la FEVG ou l'Ees prises isolément. En effet, la FEVG prend en compte l'inotropisme, la précharge et la postcharge, l'Ees ne prend en compte que l'inotropisme (elle est indépendante des conditions de charge) ; alors que le couplage (Ea/Ees) intègre des toutes ces données ventriculaires et en plus les données vasculaires (de Ea), ce qui en fait un paramètre plus complet et global pour l'évaluation de la fonction cardiovasculaire.

B. Limites

1. Du protocole

Il s'agit d'une étude monocentrique au CHRU de Lille. Le faible nombre de patients inclus entraîne un manque de puissance avec notamment un manque d'événements à un an pour une analyse multivariée, qui aurait pu prendre en compte les facteurs confondants potentiels. Le suivi limité dans le temps (une année), aurait également pu être prolongé pour augmenter le nombre d'événements et donc la puissance. La faible proportion de femme dans l'étude (14, soit 23%), et l'absence de possibilité d'ajustement sur le sexe, doit nous faire analyser les résultats avec précaution pour ces dernières. Ceci est d'autant plus regrettable, que c'est chez la femme jeune uniquement que la prévalence de l'infarctus continue de croître (2). On remarque également que dans notre population, la plupart des patients avaient entre 55 et 65 ans, avec des extrêmes allant de 39 ans à 90 ans. Cependant ces extrêmes étaient peu

représentés ; il serait intéressant de valider les résultats par tranche d'âge en augmentant le nombre d'inclusion. On fait la même observation concernant la FEVG : la moyenne est de 52 +/- 9% mais avec une importante dispersion et quelques rares patients ayant une FEVG inférieure à 40% ; un plus large panel de fonction ventriculaire gauche et une évaluation des paramètres de couplage par tranche pourrait être réalisée.

2. Des mesures de rigidité et de couplage

Trois patients ont été exclus en début de protocole pour des données de rigidité incomplètes ou aberrantes. En effet, pour la mesure de la rigidité artérielle, le dispositif SphygmoCor® utilise une technique de tonométrie à aplanation, notamment pour le calcul de la VOP. Cette mesure nécessite l'obtention d'une courbe d'onde de pouls carotidienne parfaite grâce à un tonomètre en forme de stylet, dont la prise en main nécessite une courbe d'apprentissage. Concernant les mesures échocardiographiques, la réalisation de la FEVG et des volumes ventriculaires gauche en 3D était parfois impossible en raison de la mauvaise échogénicité du patient, dans ce cas les mesures étaient réalisées en 2D et Simpson biplan. Bien que l'examen et les différentes mesures fussent relativement simples et standardisés, la reproductibilité inter-opérateur n'a pas été évaluée.

Les patients porteurs de valvulopathie aortique modérée à sévère ne pouvaient pas bénéficier des mesures de couplage, faussées par l'obstacle aortique en systole ou au contraire l'absence de continence de la valve aortique en diastole. De même que pour les patients en FA persistante lors de l'évaluation à un mois, les mesures n'ont également pas pu être réalisées car l'arythmie des cycles cardiaques mettait en défaut le SphygmoCor®, qui moyenne sur plusieurs cycles cardiaques ses mesures.

Les patients athéromateux, ont été conservés dans notre analyse. Il est fort probable que la rigidité artérielle soit faussement augmentée dans ce cas du fait de l'artériopathie et non

de par l'infarctus en lui-même. La VOP et l'IRV étaient d'ailleurs plus élevés dans notre population que dans les normes qui nous sont données par la société française d'hypertension artérielle et la littérature, pour le même âge moyen (figure 9). Cependant, on peut supposer que la résultante en est la même : un mauvais couplage ventriculo-artériel et un risque de MCE augmenté, bien que cela reste à prouver par une analyse dédiée.

3. Du suivi à un an

Le suivi à un an, s'est fait sous forme d'entretien téléphonique auprès du patient. Tous les événements, rapportés par le patient, étaient confirmés par la vérification des courriers médicaux mais l'absence d'événements déclarés par le patient n'était pas forcément confirmée auprès des correspondants médicaux, sauf situations particulières (patient limité dans la communication). Cela a pu entraîner un biais de classement, cependant probablement minime, car les MCE retenus principalement pour notre évaluation pronostique, étaient des événements marquants peu à risque d'oubli. Quelques rares patients également, sans événement notable à un an, n'avaient pas réalisé ni de réadaptation cardiovasculaire, ni de suivi cardiologique en consultation : on peut imaginer qu'ils aient présenté des événements passés inaperçus. Peut-être aurait-il fallu revoir tous les patients en consultation systématique à six mois ou un an.

4. Des résultats

Les mesures de rigidité artérielle et de couplage ont été réalisées de manière non invasive mais selon des méthodes validées par la littérature (12,13). Cependant on remarque quelques incohérences dans les résultats : dans l'analyse univariée, l'Ees et V0 sont significativement abaissés dans le groupe MCE selon la deuxième méthode et non selon la première. Les mesures en elles-mêmes, sont parfois très différentes entre les deux méthodes, même si la tendance (augmentation ou diminution) est la même. Par exemple, le couplage est

significativement plus élevé dans le groupe présentant un MCE à un an, quel que soit la méthode, mais pour la première il est à 1,09 +/-0,35, contre 2,72 +/-1,4 pour la deuxième. Ces résultats ne sont finalement pas si étonnants, car comme décrit dans l'introduction, les 2 méthodes de calcul de couplage sont très différentes selon l'équipe de Chen ou celle de Shishido. Le calcul des deux méthodes nous a permis de les comparer et de choisir la plus robuste pour prédire les MCE. Il pourra également être intéressant dans le futur, de suivre de manière longitudinale, l'évolution du couplage par l'une ou l'autre des méthodes, sur un suivi plus prolongé ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement par exemple.

Selon l'analyse de Cox Backward et la réalisation de la courbe Roc, le meilleur paramètre pronostic capable de prédire la survie sans MCE après un infarctus, est le couplage ventriculo-artériel selon la méthode 1, avec une bonne spécificité mais une sensibilité moyenne à 60%. On aura donc un nombre non négligeable de faux négatifs. Dans une logique de dépistage, on aurait souhaité avoir une meilleure sensibilité afin de ne pas méconnaître des patients à risque de MCE, peut être au prix d'une spécificité moins bonne.

C. Perspectives

Les résultats de notre étude, bien que présentant les limites suscitées, sont très intéressants pour pallier au problème de santé public que sont les réhospitalisations et l'insuffisance cardiaque en post-infarctus. La mesure du couplage ventriculo-artériel comme test prédictif à un mois pour prévenir ces MCE est intéressante dans le sens où ce test répond à beaucoup de critères définis par l'OMS. En effet, les MCE sont un problème de santé publique par leurs fréquences et leurs coûts, la sélection de la population à risque permettrait un suivi en amont personnalisé et plus agressif, avec une adaptation des thérapeutiques

efficaces déjà connues, la mesure du couplage est réalisable en pratique clinique quotidienne et de coût raisonnable.

Dans notre étude, on remarque l'intérêt d'une évaluation préventive précoce, le premier mois en post-infarctus (qu'on pourrait d'ailleurs qualifier de « lune de miel »), avant la recrudescence des MCE entre le premier et le troisième mois. Cette période de recrudescence (entre les trentièmes et centièmes jours) n'est pas expliquée de manière évidente dans notre étude. On peut imaginer que les trois premiers mois sont les plus à risque de déstabilisation après l'infarctus du myocarde (période d'équilibration des traitements de l'insuffisance cardiaque, d'évaluation de lésions coronariennes jugées non significatives angiographiquement à la phase initiale...etc) mais que le suivi rapproché du premier mois évite les MCE.

Par la suite, il faudrait valider ce test sur une étude à plus grand effectif, sur une durée de suivi plus longue et de manière multicentrique. Il serait également indispensable, dans une logique de dépistage, de rechercher une association de plusieurs paramètres de couplage de repos ou à l'effort qui améliorerait la sensibilité diagnostique du test sans perdre en spécificité. L'équipe de Bombardini et al, par exemple s'est intéressée à prédire le risque de survenue de décès et d'insuffisance cardiaque chez des cardiopathes (dont des cardiopathies ischémiques), ayant une échographie de stress normale. En plus du stress classique (effort, dobutamine ou dipyridamole), ils analysaient les variations de couplage, d'Ees et d'Ea à l'effort. Comme nous, ils réussissaient à mettre en évidence une population plus à risque de MCE grâce à une notion de « réserve » de couplage ventriculoartériel ou d'Ees à l'effort avec des sensibilités de test supérieures à 80% (figure 24) (45) (46). Dans ce sens, des travaux sont en cours dans notre équipe, avec l'utilisation d'une manœuvre de serrement de 3 minutes par « Handgrip », qui permet une augmentation significative de la postcharge par un effort rapide et faisable en pratique clinique quotidienne.

Une fois le test optimisé et validé, il serait également intéressant de suivre les effets bénéfiques ou non du dépistage précoce en comparant la survie sans MCE avec dépistage ou en suivi classique et de définir exactement l'impact qu'il aura sur notre prise en charge du patient (modification de suivi, adaptation thérapeutique ...etc).

	AUC	95% CI	P =	Cut point	Sensitivity	Specificity	Youden index
Exercise stress echo							
$E_{LV}I$ reserve, mmHg · mL ⁻¹ · m ⁻²	0.871	0.802–0.940	0.000	1.34	86%	83%	1.69
E_aI , reserve, mmHg · mL ⁻¹ · m ⁻²	0.661	0.550–0.772	0.007	1	65%	66%	1.3
$E_{LV}I/E_aI$ reserve	0.704	0.624–0.785	0.000	0.39	57%	90%	1.46
Dobutamine stress echo							
$E_{LV}I$ reserve mmHg · mL ⁻¹ · m ⁻²	0.848	0.789–0.906	0.000	0.56	80%	73%	1.53
E_aI , reserve mmHg · mL ⁻¹ · m ⁻²	0.688	0.605–0.770	0.000	0.56	46%	86%	1.32
$E_{LV}I/E_aI$ reserve	0.729	0.648–0.811	0.000	0.22	74	62	1.36

Figure 24 : données pronostiques des variations de couplage, d'élastance artérielle et ventriculaire à l'effort chez des patients ayant une échocardiographie de stress négative, *Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. BioMed Res Int. 2013*

$E_{LV}I$: élastance télésystolique du ventricule gauche, E_aI : élastance artérielle, $E_{LV}I/E_aI$: couplage ventriculo-artériel

Dans la même optique, cette étude pourrait être transposée à la prévention des MCE dans d'autres cardiopathies comme par exemple chez les patients ayant reçu des chimiothérapies cardiotoxiques où de nombreux travaux sont déjà en cours (47) (48) (49). Mais également pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, pathologie dont le pronostic est grevé par les récurrences d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité ; sans thérapeutique efficace réellement prouvée (50)(51) et pour laquelle le découplage ventriculo-artériel est déjà connu (52).

Dans notre étude, on a pu également constater le nombre non négligeable de saignements notables (6 épisodes, 9,8%) en regard du nombre de MCE (10 évènements, 16.4%). Ceci fait discuter la iatrogénie de nos traitements qui greève également le pronostic de

nos patients. Cependant l'efficacité des traitements anti-thrombotiques pour réduire le nombre de MCE n'est plus à prouver et les saignements dans la plupart des cas sont restés mineurs, rendant la balance bénéfice risque toujours en faveur du traitement anti-thrombotique. Cette observation doit tout de même nous faire renforcer notre vigilance et l'éducation des patients pour prévenir ces évènements.

VI. CONCLUSION

La mesure des données de rigidité artérielle et de couplage ventriculo-artériel, permet une analyse complète du système cardiovasculaire dans son ensemble et une meilleure compréhension des cardiopathies et de leur traitement. De plus ces données sont mesurables de manières non invasives et réalisables en pratique clinique quotidienne.

Dans le post infarctus plus précisément, nous avons montré sur une petite cohorte de 61 patients, qu'un couplage ventriculo-artériel calculé à plus de 0,98 selon la méthode de Chen et al, à un mois d'un infarctus, prédisait un risque de MCE augmenté à un an avec une sensibilité de 60% et un spécificité de 88,2%, et ce de manière plus efficace que les paramètres pronostics déjà connus tel que la FEVG et le stade de NYHA par exemple. Ce test pronostique permettrait de sélectionner et suivre de manière plus rapprochée une population en post-infarctus considérée comme à risque élevé de MCE.

Des études complémentaires sont cependant indispensables afin :

- de valider ce test sur de plus larges effectifs et sur un suivi plus long,
- d'optimiser la sensibilité du test, peut être en analysant des données à l'effort,
- de définir comment ce test peut guider notre suivi et nos thérapeutiques et voir s'il permettrait une amélioration de la survie sans MCE à terme.

VII. ANNEXE

CRF SUIVI « RIGID - MI » 1 an			
Numéro dans l'étude : Date d'inclusion :		Date de réévaluation à 1 an :	
Nom (JF) : Nom d'épouse : Prénom : Date de naissance :		Lieu de naissance : Médecin traitant : Cardiologue :	
<p><u>Provenance des informations</u></p> <p><input type="checkbox"/> Sillage <input type="checkbox"/> Appel patient <input type="checkbox"/> Appel médecin traitant <input type="checkbox"/> Appel cardiologue <input type="checkbox"/> Courrier récupéré (pour tout évènement)</p> <p><u>Facteurs de risque cardio-vasculaire</u></p> <p>Pour les fumeurs au moment du SCA initial : Tabac sevré <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p><u>Evènements depuis sortie d'hospitalisation</u></p> <p>Décès <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... Motif..... </p> <p>Hospitalisation <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... Motif..... </p> <p>Insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... FEVG lors hospitalisation.....</p> <p>IDM <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... <input type="checkbox"/> STEMI <input type="checkbox"/> NSTEMI</p> <p>Angor Instable <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date.....</p> <p>Revascularisation coronaire <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... <input type="checkbox"/> Angioplastie <input type="checkbox"/> Stent <input type="checkbox"/> PAC (nombre si PAC.....)</p> <p>Artères concernées..... AVC <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... <input type="checkbox"/> Ischémique <input type="checkbox"/> Héorragique <input type="checkbox"/> Cause inconnue Résultats Imagerie.....</p> <p>Nouvel épisode documenté de FA <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... Documentation par.....</p> <p>TDR Ventriculaire soutenu/mort subite ressuscitée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... <input type="checkbox"/> PCM <input type="checkbox"/> DAI <input type="checkbox"/> CRT</p> <p>Complications vasculaires périphériques ischémiques (revascularisation, pontage) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date..... <input type="checkbox"/> Aigue ou programmée <input type="checkbox"/> Localisation mésentérique, AAA, MI, carotide, rénales ou autres <input type="checkbox"/> Amputation</p>			

Saignement

	OUI	NON
Saignement		
Ecchymoses ou épistaxis minimales mais répétées et jugées invalidantes par le patient mais ne nécessitant pas l'intervention d'un professionnel de santé		
Nécessitant l'intervention d'un professionnel de santé mais sans hospitalisation		
entraîne une modification du traitement antithrombotique		
Nécessitant une hospitalisation		
Saignement objectif (extériorisation ou imagerie le documentant)		
Nécessitant un geste chirurgical ou interventionnel		
Conduisant au décès du patient (fatal)		
entraînant une instabilité hémodynamique (choc, life threatening)		
Avec baisse d'hémoglobine >5g/dL		
Avec baisse Hte >15%		
Avec baisse d'hémoglobine entre 3-5g/dL		
Avec baisse Hte entre 10 et 15%		
Nécessitant Transfusion sanguine		
Si oui : nb de culots globulaires		
Au cours d'une chirurgie cardiaque (CABG)		
Intracrânien		
intra spinal		
Rétro péritonéal		
Intraoculaire avec séquelle sur la vision		
Tamponnade (pas en post-op)		
Intramusculaire avec syndrome de loge		

Traitements actuels

.....
.....
.....

Remarques

.....
.....

Annexe 1 : questionnaire standardisé de suivi

BIBLIOGRAPHIE

1. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, et al. Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2 mai 2007;297(17):1892-900.
2. Wagner A. Évolution de la maladie coronaire en France de 2000 à 2007. *BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 8 novembre 2011, n°. 40-41, p. 413-4, [consulté le 5/01/19]. Disponible sur Internet: < <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/grand-est/documents/article/2011/evolution-de-la-maladie-coronaire-en-france-de-2000-a-2007>>
3. Wang EY, Dixson J, Schiller NB, Whooley MA. Causes and Predictors of Death in Patients With Coronary Heart Disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. janv 2017;119(1):27-34.
4. Steg Philippe Gabriel, Dabbous Omar H., Feldman Laurent J., Cohen-Solal Alain, Aumont Marie-Claude, López-Sendón José, et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 3 févr 2004;109(4):494-9.
5. Bauters C, Tricot O, Meurice T, Lamblin N, Investigators on behalf of the C. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: the CORONOR study. *Coron Artery Dis*. déc 2017;28(8):636.
6. Sagawa K, Lie RK, Schaefer J. Translation of Otto frank's paper "Die Grundform des arteriellen Pulses" *zeitschrift für biologie* 37: 483–526 (1899). *J Mol Cell Cardiol*. 1 mars 1990;22(3):253-4.
7. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM. End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol*. nov 1977;40(5):748-53.
8. Suga H. Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various enddiastolic volume. *Jpn Heart J*. nov 1969;10(6):509-15.
9. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res*. juill 1974;35(1):117-26.
10. Asanoi H, Sasayama S, Kameyama T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res*. août 1989;65(2):483-93.
11. Voorhees AP, Han H-C. Biomechanics of Cardiac Function. *Compr Physiol*. 20 sept 2015;5(4):1623-44.
12. Chen C-H, Fetis B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou K-R, Ding P-A, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. déc 2001;38(7):2028-34.

13. Shishido T, Hayashi K, Shigemi K, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K. Single-Beat Estimation of End-Systolic Elastance Using Bilinearly Approximated Time-Varying Elastance Curve. *Circulation*. 17 oct 2000;102(16):1983-9.
14. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86(2):513-21.
15. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac Structure and Ventricular–Vascular Function in Persons With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction From Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 17 avr 2007;115(15):1982-90.
16. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation*. 10 oct 2000;102(15):1788-94.
17. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 nov 1983;245(5):H773-80.
18. Burkhoff D, Alexander J, Schipke J. Assessment of Windkessel as a model of aortic input impedance. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 oct 1988;255(4):H742-53.
19. Sagawa, K., Maughan, L., Suga, H. and Sunagawa, K, editors. *Cardiac Contraction and the Pressure-volume Relationship*. New York: Oxford University Press; 1988.
20. Stergiopoulos N, Meister JJ, Westerhof N. Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 avr 1995;268(4):H1540-8.
21. Liu Z, Brin KP, Yin FC. Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 sept 1986;251(3):H588-600.
22. Segers Patrick, Rietzschel Ernst R., De Buyzere Marc L., Vermeersch Sebastian J., De Bacquer Dirk, Van Bortel Luc M., et al. Noninvasive (Input) Impedance, Pulse Wave Velocity, and Wave Reflection in Healthy Middle-Aged Men and Women. *Hypertension*. 1 juin 2007;49(6):1248-55.
23. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 sept 2018;39(33):3021-104.
24. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng*. 1984;12(2):163-89.
25. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng*. 1992;20(1):41-62.
26. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J*. juin 1993;125(6):1659-66.

27. Kolh P, Lambermont B, Ghuysen A, D'Orio V, Gerard P, Morimont P, et al. Alteration of left ventriculo-arterial coupling and mechanical efficiency during acute myocardial ischemia. *Int Angiol J Int Union Angiol.* juin 2003;22(2):148-58.
28. Marchionni N, Fumagalli S, Baldereschi G, Di Bari M, Fantini F. Effective arterial elastance and the hemodynamic effects of intraaortic balloon counterpulsation in patients with coronary heart disease. *Am Heart J.* 1 mai 1998;135(5):855-61.
29. Armstrong B, Zidar JP, Ohman EM. The Use of Intraaortic Balloon Counterpulsation in Acute Myocardial Infarction and High Risk Coronary Angioplasty. *J Intervent Cardiol.* 1995;8(2):185-91.
30. Morimont P, Lambermont B, Ghuysen A, Gerard P, Kolh P, D'Orio V. Le couplage ventriculoartériel : du concept aux applications cliniques. *Réanimation.* avr 2009;18(3):201-6.
31. World health organization 2018. (page consultée le 03/09/2019). Global health estimates 2016: deaths by cause , age, sex, by country and by region, 2000-2016 geneva, [en ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/>
32. Ky B, French B, Khan AM, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-Arterial Coupling, Remodeling, and Prognosis in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 24 sept 2013;62(13):1165-72.
33. Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu BA, Popescu AC, Ghingina C, Leiballi E, et al. Prognostic Value of Ventricular-Arterial Coupling and B-Type Natriuretic Peptide in Patients After Myocardial Infarction: A Five-Year Follow-Up Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1 nov 2009;22(11):1239-45.
34. Matsumoto K, Tanaka H, Ooka J, Motoji Y, Sawa T, Mochizuki Y, et al. Significant prognostic impact of improvement in ventriculo-arterial coupling induced by dobutamine stress on cardiovascular outcome for patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 nov 2016;17(11):1296-304.
35. Milewska A, Minczykowski A, Krauze T, Piskorski J, Heathers J, Szczepanik A, et al. Prognosis after acute coronary syndrome in relation with ventricular-arterial coupling and left ventricular strain. *Int J Cardiol.* 1 oct 2016;220:343-8.
36. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 14 janv 2019;40(3):237-69.
37. 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.* janv 2015;28(1):1-39.e14.
38. 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.* avr 2016;29(4):277-314.
39. Mehran Roxana, Rao Sunil V., Bhatt Deepak L., Gibson C. Michael, Caixeta Adriano, Eikelboom John, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation.* 14 juin 2011;123(23):2736-47.
 40. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
 41. Gayat E, Mor-Avi V, Weinert L, Yodwut C, Lang RM. Noninvasive quantification of left ventricular elastance and ventricular-arterial coupling using three-dimensional echocardiography and arterial tonometry. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 9 sept 2011;301(5):H1916-23.
 42. Coutinho T, Borlaug BA, Pellicka PA, Turner ST, Kullo IJ. Sex Differences in Arterial Stiffness and Ventricular-Arterial Interactions. *J Am Coll Cardiol.* 8 janv 2013;61(1):96-103.
 43. Najjar SS, Schulman SP, Gerstenblith G, Fleg JL, Kass DA, O'Connor F, et al. Age and Gender Affect Ventricular-Vascular Coupling During Aerobic Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 4 août 2004;44(3):611-7.
 44. Redfield Margaret M., Jacobsen Steven J., Borlaug Barry A., Rodeheffer Richard J., Kass David A. Age- and Gender-Related Ventricular-Vascular Stiffening. *Circulation.* 11 oct 2005;112(15):2254-62.
 45. Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. *BioMed Res Int.* 2013;2013:235194.
 46. Bombardini T, Galderisi M, Agricola E, Coppola V, Mottola G, Picano E. Negative stress echo: Further prognostic stratification with assessment of pressure–volume relation. *Int J Cardiol.* 23 mai 2008;126(2):258-67.
 47. Jordan JH, Castellino SM, Meléndez GC, Klepin HD, Ellis LR, Lamar Z, et al. Left Ventricular Mass Change After Anthracycline Chemotherapy. *Circ Heart Fail.* 2018;11(7):e004560.
 48. Chaosuwannakit N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, et al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1 janv 2010;28(1):166-72.
 49. Koelwyn GJ, Lewis NC, Ellard SL, Jones LW, Gelinas JC, Rolf JD, et al. Ventricular-Arterial Coupling in Breast Cancer Patients After Treatment With Anthracycline-Containing Adjuvant Chemotherapy. *The Oncologist.* févr 2016;21(2):141-9.
 50. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 20 juill 2006;355(3):251-9.

51. Paulus WJ, van Ballegoij JJM. Treatment of Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* févr 2010;55(6):526-37.
52. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2 mars 2011;32(6):670-9.

AUTEUR : Nom : LEBLON

Prénom : Tiphaine

Date de Soutenance : 18 septembre 2019

Titre de la Thèse : Evaluation de paramètres du couplage ventriculo-artériel chez des patients à un mois en post-infarctus et implications pronostiques à un an de suivi

Thèse – Médecine – Lille 2019

Cadre de classement : Cardiologie

DES + spécialité : Cardiologie et maladie vasculaire

Mot-clés : couplage ventriculo-artériel, rigidité artérielle, insuffisance cardiaque, syndrome coronaire aigu, échographie cardiaque 3D.

Résumé :

Contexte : Le syndrome coronarien aigu (SCA) et sa morbi-mortalité restent un problème de santé publique. L'analyse de l'interaction entre le cœur et son système vasculaire d'aval est indispensable à la compréhension de la survenue d'événements cardiovasculaires dans le suivi des cardiopathies. De nouvelles méthodes non invasives permettent d'évaluer ce couplage ventriculo-artériel.

Méthode : Tous les patients admis pour SCA en unité de soins intensifs de Lille étaient inclus, avec un suivi prévu à 1 mois et 1 an. A 1 mois, une évaluation du couplage ventriculo-artériel (Ea/Ees), de l'élastance artérielle (Ea) et de l'élastance télésystolique du ventricule gauche (Ees) était réalisée au repos grâce à une échocardiographie et un dispositif non invasif SphygmoCor®, et calculée selon 2 méthodes. A 1 an, un entretien téléphonique avec les patients, médecins traitants et cardiologues relevait la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (MCE) : décès d'origine cardiovasculaire, hospitalisation pour cause cardiovasculaire, récurrence de SCA ou angor avec contrôle coronarographique et accident vasculaire cérébral. En cas d'événement, les courriers médicaux étaient récupérés.

Résultats : De mi-janvier 2018 à mi-septembre 2018, 68 patients ont été inclus, 7 exclus (N=61). Il n'y a aucun perdu de vue, ni à un mois ni à un an. Il y avait 77% d'hommes et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) moyenne était de 50+/-10%. A un an, 10 patients (16,4%) ont présenté un MCE, survenant majoritairement les 3 premiers mois de suivi. En analyse univariée, les facteurs prédictifs de MCE à un an de l'infarctus, sont Ea/Ees par les deux méthodes (respectivement $p=0,0002$ et $p=0,0049$), l'Ees (méthode 2, $p=0,02$), la FEVG ($p=0,0016$) et la survenue d'insuffisance cardiaque lors de l'hospitalisation initiale ($p=0,049$) ou selon le stade de NYHA à 1 mois ($p=0,028$). Selon l'analyse de Cox Backward et la réalisation de la courbe Roc, le meilleur paramètre pronostic capable de prédire la survie sans MCE, est Ea/Ees selon la méthode 1, avec une valeur seuil de couplage de 0,98 au-delà de laquelle le risque de MCE à un an est augmenté (sensibilité 60%, spécificité 88,2%, AUC 0,741).

Conclusion : L'évaluation de Ea/Ees, Ea et Ees de manière non invasive est réalisable en pratique clinique quotidienne. Dans le post infarctus, sur une petite cohorte, un couplage selon la méthode 1 à plus de 0,98 à un mois, traduit un risque de MCE augmenté à un an avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 88,2%, et ce de manière plus efficace que les paramètres pronostics déjà connus tel que la FEVG et le stade de la NYHA.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur David MONTAIGNE, Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE, Monsieur le Docteur Augustin COISNE, Madame le Docteur Claire SEUNES