



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact pronostique de la surface de l'oreillette droite  
dans l'insuffisance cardiaque systolique**

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2019 à 14 heures  
au Pôle Formation

**Par Charline RAMOND**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Didier KLUG**

**Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE**

---

## **AVERTISSEMENT**

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

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	1
ABREVIATIONS.....	3
RESUME .....	6
INTRODUCTION .....	8
I. Epidémiologie et classification de l'insuffisance cardiaque.....	8
II. Stratégies thérapeutiques et facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique.....	9
A. Facteurs cliniques .....	11
B. Facteurs biologiques .....	11
C. Dysfonction systolique.....	12
D. Epreuve d'effort métabolique .....	12
E. Etiologie ischémique .....	13
F. Fonction ventriculaire droite .....	13
MATERIEL ET METHODES.....	15
I. Population de l'étude .....	15
A. Critères d'inclusion.....	15
B. Critères d'exclusion.....	16
II. Objectifs de l'étude .....	17
A. Objectif principal.....	17
B. Objectif secondaire.....	17
III. Méthode.....	17
A. Recueil de données.....	17
B. Suivi des patients .....	21
C. Analyse statistique .....	23

RESULTATS .....	25
I. Description de la population globale .....	25
II. Suivi des patients.....	29
A. Description des évènements et courbe de survie globale .....	29
B. Comparaison des deux groupes .....	31
C. Courbes de survie cardiovasculaire selon les paramètres prédictifs .....	32
III. Paramètres de mortalité cardiovasculaire : analyse multivariée .....	39
IV. Paramètres de mortalité toutes causes : analyse multivariée .....	42
DISCUSSION .....	44
CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE .....	50
ANNEXES .....	55

## ABREVIATIONS

ANP : peptide natriurétique de type A

ARA-II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes

ARNI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteur de la néprilysine

ARP : activité rénine plasmatique

BiVAD : dispositif d'assistance biventriculaire

BNP : peptide natriurétique de type B

CHU : centre hospitalier universitaire

CRT : thérapie de resynchronisation cardiaque

CVF : capacité vitale forcée

DAI : défibrillateur automatique implantable

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche

ECG : électrocardiogramme

ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle

ESC : Société européenne de cardiologie

FC : fréquence cardiaque

FEVD : fraction d'éjection ventriculaire droite

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

HFSS : heart failure survival score

HTA : hypertension artérielle

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ITV : intégrale temps vitesse

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

kg : kilogramme

LVAD : dispositif d'assistance ventriculaire gauche

min : minute

ml : millilitre

mm : millimètre

ms : milliseconde

NYHA : New York heart association

O<sub>2</sub> : oxygène

OD : oreillette droite

OG : oreillette gauche

P<sub>cap</sub> : pression capillaire

PAD : pression artérielle diastolique

PAP<sub>d</sub> : pression artérielle pulmonaire diastolique

PAP<sub>m</sub> : pression artérielle pulmonaire moyenne

PAP<sub>s</sub> : pression artérielle pulmonaire systolique

PAS : pression artérielle systolique

POD : pression de l'oreillette droite

SGLT2 : sodium-glucose cotransporter 2

SHFM: Seattle heart failure model

SRA : système rénine angiotensine

SVO<sub>2</sub> : saturation veineuse en oxygène

TAP : temps d'accélération pulmonaire

TAPSE : excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide

TDM : temps de décélération de l'onde E mitrale

TRIV : temps de relaxation isovolumétrique

VCO<sub>2</sub> : rejet de gaz carbonique

VD : ventricule droit

VE : débit ventilatoire

VEMS : volume expiratoire maximum seconde

VG : ventricule gauche

VO<sub>2</sub> : consommation en oxygène

VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche

## RESUME

**Contexte** : la stratification pronostique des patients est un enjeu majeur de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique. Plusieurs paramètres tels que le BNP, la dysfonction systolique du ventricule gauche et le pic de VO<sub>2</sub> sont des marqueurs pronostiques de mortalité cardiovasculaire bien établis. Notre objectif était d'étudier la surface de l'oreillette droite, en tant que paramètre pronostique de mortalité cardiovasculaire dans cette population.

**Méthode** : nous avons inclus tous les patients consécutifs porteurs d'une insuffisance cardiaque avec une altération de la FEVG et/ou une dilatation du ventricule gauche, qui ont été hospitalisés pour la réalisation d'un bilan pronostique entre janvier 1998 et décembre 2016 au CHU de Lille. Chaque patient a été évalué sur le plan clinique, biologique, morphologique et a effectué une épreuve d'effort métabolique et un Holter-ECG. Le critère de jugement principal était la mortalité cardiovasculaire, en incluant la transplantation cardiaque en urgence et l'assistance cardiaque.

**Résultats** : sur les 1565 patients inclus, la mortalité cardiovasculaire s'élève à 34 % soit 530 patients, après un suivi médian de 5.06 [2.53 – 8.28] ans. L'augmentation de la surface de l'oreillette droite au-dessus de 18.5cm<sup>2</sup> augmente le risque d'1.57 [1.26 – 1.96] fois d'avoir un décès d'origine cardiovasculaire. Les autres paramètres indépendants de mortalité cardiovasculaires connus comme le BNP, la classification NYHA ou la dilatation ventriculaire gauche sont retrouvés dans cette étude. La surface de l'oreillette droite n'apparaît pas comme un marqueur pronostique de la mortalité toutes causes.

**Conclusion** : chez les patients suivis pour une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique, la dilatation de la surface de l'oreillette droite est un marqueur pronostique indépendant de mortalité cardiovasculaire. Il semble même dans cette étude être plus intéressant à utiliser que d'autres marqueurs de dysfonction ventriculaire droite.

## INTRODUCTION

### **I. Epidémiologie et classification de l'insuffisance cardiaque**

En dépit de l'amélioration de sa prise en charge au cours des dernières années, l'insuffisance cardiaque demeure un problème majeur de santé publique, à la fois par sa fréquence et sa sévérité.

En effet, dans le monde, on dénombre 26 millions d'adultes atteints, soit environ 1 à 2 % de la population globale. Le vieillissement actuel de la population tend à accentuer ce phénomène avec une prévalence dépassant les 10% chez les personnes âgées de plus de 70 ans (1).

De plus, l'insuffisance cardiaque représente la troisième cause de décès cardiovasculaire, derrière les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Son pronostic reste sombre : au début des années 2010 en France, elle constituait plus de 210 000 hospitalisations et près de 24 000 décès par an (2).

La classification de l'insuffisance cardiaque repose sur la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et se divise en trois entités (1) :

- l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique (ou à fraction d'éjection altérée, FEVG < 40 %) ;
- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVG ≥ 50 %) ;

- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément altérée (FEVG entre 40 et 49 %).

Concernant l'insuffisance cardiaque systolique, la principale étiologie en Europe est la cardiopathie ischémique, représentant environ deux tiers des patients. Les autres étiologies sont regroupées sous le terme de cardiomyopathies dilatées et peuvent être primitives, génétiques, toxiques, infectieuses ou du péri-partum (3).

## **II. Stratégies thérapeutiques et facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique**

Depuis plusieurs années, le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique est bien établi. Le traitement médical comprend les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (4) ou les antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (ARAII) (5), les bêtabloquants (6), les antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (ARM) (7) et, plus récemment, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II associé à un inhibiteur de la néprilysine (ARNI) (8). Des dispositifs tels que les défibrillateurs automatiques implantables et la resynchronisation cardiaque sont également employés (9).

Néanmoins, selon l'évolution et la sévérité de leur pathologie, les patients peuvent avoir recours à la transplantation cardiaque ou à des techniques d'assistance cardiaque. Il est alors essentiel que les cardiologues puissent stratifier le pronostic de ces patients et distinguer précocement ceux qu'il faudra orienter vers ces projets thérapeutiques.

De nombreux facteurs pronostiques ont ainsi été étudiés et sont tous présentés dans le tableau 1. Nous allons détailler les plus robustes et reconnus consensuellement.

**Tableau 1 : facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique**

<p style="text-align: center;"><b>PARAMETRES CLINIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age</li> <li>- Sexe masculin</li> <li>- Stade NYHA de la dyspnée</li> <li>- Signes de décompensation cardiaque</li> <li>- Pression artérielle basse</li> <li>- Fréquence cardiaque de repos élevée</li> <li>- Diabète</li> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Indice de masse corporelle (IMC) bas</li> <li>- Etiologie ischémique</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>PARAMETRES BIOLOGIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Natrémie</li> <li>- Uricémie</li> <li>- Leucocytes et lymphocytes</li> <li>- Hémoglobine</li> <li>- Fonction rénale : créatininémie, urée plasmatique, cystatine C et débit de filtration glomérulaire</li> <li>- Albuminémie</li> <li>- Troponine I/T</li> <li>- Cholestérol et triglycérides</li> <li>- Fonction hépatique</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>PARAMETRES NEUROHORMONAUX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Catécholamines plasmatiques</li> <li>- Aldostérone</li> <li>- Activité rénine plasmatique (ARP)</li> <li>- Angiotensine II</li> <li>- Endothéline-I</li> <li>- Peptides natriurétiques : BNP, NT-proBNP, ANP, MR-proANP</li> <li>- Cytokines inflammatoires</li> <li>- Marqueurs du collagène</li> <li>- Galectines-3</li> <li>- ST2, GDF-15</li> <li>- MR-proAdrénomédulline</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>PARAMETRES PARACLINIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG : largeur des QRS, fibrillation atriale, hyperexcitabilité ventriculaire, fréquence cardiaque</li> <li>- Echographie : FEVG, dimensions du VG, taille de l'OG, élévation des pressions de remplissage du VG, taille et dysfonction du VD, pressions pulmonaires</li> <li>- Radiographie : index cardiothoracique</li> <li>- Epreuve d'effort métabolique : pic de VO<sub>2</sub>, pente de VE/VCO<sub>2</sub>, pression artérielle à l'effort</li> <li>- Test de marche de 6 minutes</li> <li>- Cathétérisme cardiaque droit : index et débit cardiaque, pressions pulmonaires</li> </ul>

## **A. Facteurs cliniques**

Les deux facteurs cliniques de mauvais pronostic sont l'âge (10) et le sexe masculin (11,12). Ils constituent d'ailleurs des variables de plusieurs scores pronostiques dont le Seattle Heart Failure Model SHFM (13).

Une pression artérielle (systolique, diastolique ou moyenne) basse est également une variable associée à un pronostic plus défavorable, les patients étant plus souvent hospitalisés pour un épisode de décompensation cardiaque (14,15). La pression artérielle diastolique abaissée apparaît même comme un facteur prédictif indépendant de mortalité à 5 ans.

Le diabète associé à une cardiopathie d'origine ischémique est également un facteur combiné puissant de mauvais pronostic de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique (16).

## **B. Facteurs biologiques**

Plusieurs biomarqueurs très variés aident à stratifier le pronostic des patients.

Tout d'abord, les neurohormones comme la noradrénaline, l'endothéline ou encore les peptides natriurétiques sont des facteurs pronostiques robustes. Ceux qui ont à l'heure actuelle le meilleur pouvoir prédictif de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque systolique sont le peptide natriurétique de type B (BNP) et le NT-proBNP (17). Leur augmentation est puissamment corrélée au sexe, à l'âge, à la sévérité de l'altération de la FEVG et à la dilatation ventriculaire gauche sur le diamètre télédiastolique (18).

De nombreuses altérations métaboliques et rénales peuvent également être évaluées. L'altération de la fonction rénale (augmentation de la créatinine et de l'urée) est indépendamment associée à une hausse de la mortalité globale chez les patients avec une dysfonction systolique (19–21). D'autres facteurs pronostiques puissants sont retrouvés dans la littérature tels que l'hyponatrémie, l'hyperuricémie et l'hypocholestérolémie (22).

Sur le plan hématologique, l'anémie semble aussi être un facteur prédictif de mortalité chez ces patients (23). Il est également important de rechercher un taux de lymphocytes plasmatiques abaissé (24).

### **C. *Dysfonction systolique***

La fraction d'éjection du ventricule gauche est un paramètre pronostique primordial. En effet, une dysfonction systolique sévère implique une augmentation significative de la mortalité. Lorsque la FEVG est en dessous de 35 %, le risque de mort subite est accru (25). La dilatation du ventricule gauche et de l'oreillette gauche sont également des marqueurs pronostiques simples et puissants.

### **D. *Epreuve d'effort métabolique***

Les paramètres issus de l'épreuve d'effort métabolique s'avèrent avoir un impact pronostique puissant. En premier lieu, le pic de VO<sub>2</sub> (en pourcentage de la valeur maximale théorique ou en valeur absolue) représente un facteur prédictif indépendant de mortalité fort (26,27). Aussi, c'est un marqueur permettant d'adresser

les patients vers un projet de transplantation cardiaque lorsque sa valeur est inférieure à 14ml/kg/min, ou 12ml/kg/min si les patients sont traités par bêtabloquants (28).

L'épreuve d'effort métabolique permet de regarder d'autres données utiles comme la chute de la pression artérielle à l'effort ou encore la pente de VE/VCO<sub>2</sub> qui, lorsqu'elle augmente au cours de l'effort au-dessus de 35 est un puissant facteur pronostique. Ce marqueur peut d'ailleurs être exploité en cas d'épreuve d'effort sous maximale à la différence du pic de VO<sub>2</sub> qui perd son pouvoir pronostique dans cette situation (26).

### ***E. Etiologie ischémique***

En comparaison avec les patients atteints d'une cardiopathie d'une autre origine, ceux porteurs d'une cardiopathie ischémique avec dysfonction systolique semblent être pourvus d'un pronostic plus sombre, avec une morbi-mortalité plus importante (29). Aussi, le caractère ischémique ou non de la cardiopathie fait partie intégrante de plusieurs scores pronostiques comme le SHFM ou le Heart Failure Survival Score HFSS (30).

### ***F. Fonction ventriculaire droite***

Une dysfonction ventriculaire droite associée à une insuffisance cardiaque systolique est un facteur prédictif de mortalité bien établi (31–33). La fonction ventriculaire droite est étudiée à la fois sur des paramètres échographiques, tels que

l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE), l'onde S en échodoppler tissulaire (34) et l'évaluation des pressions pulmonaires (35), mais aussi par la fraction d'éjection isotopique ou par la fraction d'éjection du ventricule droit en IRM.

Quelques études se sont intéressées au volume indexé de l'oreillette droite chez les patients avec une insuffisance cardiaque systolique, en montrant tout d'abord qu'il existait une relation entre l'augmentation de ce volume et la détérioration de la dysfonction ventriculaire droite (36). Dans cet essai, le volume indexé de l'oreillette droite semble être un prédicteur indépendant de mortalité et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

De manière routinière, les cardiologues effectuent une mesure de la surface de l'oreillette droite, mais celle-ci n'a pour le moment pas été analysée en tant que paramètre pronostique dans l'insuffisance cardiaque systolique.

C'est dans ce contexte, que nous avons conçu notre étude, sur une population de patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique stable, dans le but de savoir si la surface de l'oreillette droite pouvait être un paramètre de fonction cardiaque droite plus puissant que la FEVD isotopique et les paramètres échographiques du ventricule droit, et le comparer aux autres facteurs pronostiques bien établis.

## MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale avec inclusion consécutive d'une cohorte de patients atteints d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche et/ou d'une dilatation du ventricule gauche, sous traitement médical optimal, hospitalisés entre le 05 janvier 1998 et le 30 décembre 2016 au CHU de Lille pour la réalisation d'un bilan pronostique de leur insuffisance cardiaque.

### I. Population de l'étude

#### **A. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus tous les patients ambulatoires, stables, sous traitement médical optimal, avec une FEVG  $\leq 45$  % et/ou une dilatation du ventricule gauche définie par un volume télédiastolique du ventricule gauche  $\geq 90$  ml/m<sup>2</sup> et/ou un diamètre télédiastolique  $\geq 32$  mm/m<sup>2</sup>. S'il existait une discordance entre les différentes évaluations de la FEVG, la valeur de l'échographie était retenue, à condition que l'échogénicité du patient soit bonne et après analyse de son dossier. Sinon, nous gardions la mesure scintigraphique.

La cardiopathie responsable de cette altération de la fonction systolique ventriculaire gauche pouvait être de toutes les origines, c'est-à-dire ischémique, non ischémique (familiale, toxique, infectieuse) ou mixte. Tous les patients avaient eu un bilan angiocoronarographique systématique, sauf les patients de moins de 30 ans sans facteur de risque cardiovasculaire. En cas de refus de l'examen coronarographique chez les patients de plus de 30 ans, la cardiopathie était considérée comme non définie.

Les patients devaient être en phase stable, c'est-à-dire à distance d'un épisode de décompensation cardiaque (> 3 mois). Il fallait également qu'ils soient traités de manière optimale, à savoir un traitement au minimum par IEC (ou ARA-II en cas d'intolérance, ou ARNI) et bêtabloquants, à la posologie maximale recommandée ou tolérée par le patient, selon les recommandations de l'ESC. D'autres thérapeutiques, telles que les ARM ou encore l'ivabradine selon la fréquence cardiaque en rythme sinusal, pouvaient être associées. Les patients pouvaient aussi être porteurs d'une resynchronisation cardiaque et/ou d'un défibrillateur automatique implantable.

Les patients étaient alors hospitalisés dans le service de cardiologie au CHU de Lille pour la réalisation d'un bilan pronostique. Celui-ci comportait de manière systématique et standardisée un examen clinique, un électrocardiogramme, un bilan biologique avec dosage des neuro-hormones, une échographie trans-thoracique, une épreuve d'effort métabolique, un Holter de 24 heures et une angioscintigraphie isotopique. Pour ceux ayant eu plusieurs bilans pronostiques, nous avons choisi de garder le plus ancien, dès lors que le traitement du patient était optimal.

## **B. Critères d'exclusion**

Les patients instables, que ce soit sur le plan rythmique, volémique ou hémodynamique ont été exclus de cette étude. Ceux ne recevant pas un traitement de l'insuffisance cardiaque optimal n'étaient pas inclus dans cet essai, ni ceux ayant eu un syndrome coronarien, une revascularisation coronaire ou un remplacement valvulaire récents (dans les 6 mois précédents).

## **II. Objectifs de l'étude**

### **A. Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact pronostique de la surface de l'oreillette droite, en s'intéressant à la mortalité cardiovasculaire en incluant le recours à la transplantation cardiaque en urgence et/ou à l'assistance cardiaque, et de le comparer aux autres paramètres de fonction ventriculaire droite (FEVD isotopique et paramètres échographiques tels que le TAPSE et l'onde S).

### **B. Objectif secondaire**

L'objectif secondaire est d'apprécier l'impact pronostique concernant la mortalité totale de la surface de l'oreillette droite.

## **III. Méthode**

### **A. Recueil de données**

#### **1. Données cliniques**

Pour chaque patient, nous avons collecté les antécédents cardiovasculaires médicaux et chirurgicaux, les autres antécédents (notamment respiratoires et endocrinologiques), les facteurs de risque cardiovasculaire, l'étiologie de la cardiopathie ainsi que le traitement médical avec les posologies. La date de début de l'insuffisance cardiaque était précisée, tout comme la valeur de la FEVG initiale, le nombre d'épisodes de décompensation cardiaque et la date du dernier épisode.

Nous avons également recueilli les données cliniques au cours de l'hospitalisation et plus précisément la pression artérielle systolique et diastolique moyennée sur le séjour, la présence de signes de décompensation cardiaque et le stade de la classification de dyspnée de la NYHA.

## 2. *Données biologiques*

Le bilan biologique comprenait la numération formule sanguine, la fonction rénale (urée, créatinine et calcul de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD simplifiée), l'ionogramme sanguin, la protidémie et l'albuminémie, l'uricémie, le bilan hépatique, le bilan phosphocalcique et le bilan martial. L'hémoglobine glyquée, le bilan lipidique et la natriurèse étaient également relevés.

Concernant le dosage du BNP, celui-ci avait été effectué par techniques distinctes selon l'année de réalisation du bilan pronostique, d'abord par immunofluorescence selon la méthode Triage Biosite, puis par chemoluminescence Centaur Bayer.

Les autres dosages neuro-hormonaux réalisés comprenaient l'activité rénine plasmatique, l'aldostéronémie, l'endothélinémie et la norépinéphrine plasmatique.

## 3. *ECG et Holter*

Sur l'électrocardiogramme, nous avons noté la fréquence cardiaque, le caractère sinusal du rythme, la mesure de l'espace PR, la largeur du QRS (avec indication d'un retard droit ou gauche si QRS > 120 ms).

Un Holter de 24 heures permettait pour chaque patient d'enregistrer la fréquence cardiaque moyenne, la présence de trouble de conduction, le nombre d'extrasystoles atriales et ventriculaires ainsi que leur morphologie et leur répartition en doublets ou triplets. La survenue de tachycardie ventriculaire soutenue ou non était spécifiée, avec la longueur et la fréquence maximales de cette tachycardie.

#### 4. *Echographie cardiaque*

Une échographie cardiaque était systématiquement réalisée au cours du bilan pronostique par l'un des cardiologues référents en insuffisance cardiaque du service.

Concernant le ventricule gauche, nous avons mesuré le diamètre télédiastolique, les volumes télésystolique et télédiastolique, l'épaisseur des parois et la masse ventriculaire gauche. La fraction d'éjection était évaluée par la méthode de Simpson biplan et visuellement. La combinaison de l'analyse du flux mitral (rapport E/A et temps de décélération de l'onde E mitrale), de la mesure du temps de relaxation iso-volumique, du rapport E/E' et de l'analyse en écho-doppler tissulaire, du flux veineux pulmonaire et de la taille de l'oreillette gauche (diamètre, surface et volume) permettait d'évaluer les pressions de remplissage du ventricule gauche. La vitesse maximale du flux aortique et l'ITV sous aortique étaient calculées.

L'appréciation de la fonction ventriculaire droite était effectuée par la mesure du diamètre du ventricule droit, le TAPSE, le pic de vélocité de l'onde S en écho-doppler tissulaire sur l'anneau tricuspide, l'estimation de la pression artérielle pulmonaire par la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide et la mesure du flux antérograde pulmonaire. Le calcul de la surface de l'oreillette droite était réalisé sur la coupe apicale quatre cavités.

## 5. *Angioscintigraphie myocardique*

Les angioscintigraphies myocardiques ont été réalisées avec du technécium 99 dans le service de médecine nucléaire au CHU de Lille. Nous avons recueilli la mesure de la fraction d'éjection des ventricules gauche (norme :  $60 \pm 10 \%$ ) et droit (norme :  $50 \pm 10 \%$ ).

## 6. *Epreuve d'effort métabolique*

Une épreuve d'effort métabolique sur bicyclette ergonomique était réalisée par tous les patients. La charge initiale était de 10 watts avec une incrémentation de la charge de 10 watts par minute. Les patients devaient avoir une cadence de pédalage de 60 tours/min pendant toute la durée de l'effort.

Plusieurs données étaient relevées comme la pression artérielle de repos et au pic de l'effort. Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettaient d'obtenir le VEMS, la CVF, la ventilation maximale minute, le débit ventilatoire et la réserve ventilatoire. Le calcul du seuil anaérobie se faisait par la méthode de la courbe en V et l'évolution du VE/VO<sub>2</sub>. Les autres paramètres relevés étaient le pic de VO<sub>2</sub>, le pic de VCO<sub>2</sub> et le pourcentage du pic de VO<sub>2</sub> théorique selon l'équation de Wasserman. Nous avons également mesuré le pouls d'O<sub>2</sub>, le quotient respiratoire VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>, le pic de VE/VCO<sub>2</sub> et la mesure de la pente de VE/VCO<sub>2</sub>.

## **B. Suivi des patients**

Le suivi des patients a été réalisé entre mai et septembre 2019, en utilisant en premier lieu les données des dossiers médicaux informatisés dans le logiciel Sillage du CHU de Lille. Pour compléter ces informations, principalement si les patients n'étaient pas suivis dans notre centre, nous contactons les cardiologues référents, les médecins traitants ou encore les patients eux-mêmes et leur famille. Enfin, si nous n'obtenions pas de réponse, les mairies de naissance étaient contactées pour rechercher la présence de certificat de décès.

Le critère de jugement principal recueilli était un critère composite comprenant la mortalité cardiovasculaire et la nécessité d'une transplantation cardiaque en urgence ou de la mise en place d'une assistance ventriculaire.

La mortalité cardiovasculaire est une entité regroupant dans cette étude :

- la survenue d'une mort subite, c'est-à-dire un arrêt cardio-circulatoire survenant de manière inattendue chez un patient jugé précédemment stable, avec ou sans témoin présent. Dans le cas d'une mort apparue en absence de témoin, le patient devait avoir été vu vivant dans les 72 heures, sans manifester une autre affection extracardiaque potentiellement mortelle (mort subite indéterminée). La survenue d'un décès dans les suites d'un orage rythmique réfractaire au traitement médical ou après une tentative d'ablation par radiofréquence d'une tachycardie ventriculaire, en l'absence de signes initiaux de décompensation cardiaque, était considérée comme une mort subite ;

- la survenue d'un décès au décours d'un choc cardiogénique réfractaire au traitement médicamenteux, ou d'une insuffisance cardiaque terminale ;
- la survenue d'un décès suite à un syndrome coronarien aigu, à des complications vasculaires ou à une procédure cardiaque ;
- les décès d'origine indéterminée (certificat de décès), considérés comme de cause cardiovasculaire inconnue.

A cette mortalité cardiovasculaire, nous avons ajouté la nécessité d'une transplantation cardiaque en urgence ou la mise en place d'une assistance circulatoire. Le patient pouvait déjà être inscrit sur liste de transplantation et présentait alors un épisode aigu grave décompensant sa pathologie et ne pouvant pas être résolu par traitement médical seul. La situation pouvait également survenir pour un patient jusqu'alors stable et non inscrit sur liste, se retrouvant dans les mêmes circonstances. Cet événement a été intégré au décès par insuffisance cardiaque.

Devant l'utilisation depuis plusieurs années d'assistances ventriculaires, nous avons inclus dans le critère composite la nécessité de mise en place de ce dispositif, que ce soit pour des patients inscrits au préalable sur liste de transplantation cardiaque, ou non, comme expliqué ci-dessus. L'assistance ventriculaire pouvait être la mise en place d'une ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle) en pont à la transplantation ou à une assistance ventriculaire de longue durée, d'un LVAD (dispositif d'assistance ventriculaire gauche) ou d'un BiVAD (dispositif d'assistance biventriculaire).

Nous avons également relevé la survenue d'une transplantation cardiaque de manière programmée (patients censurés au moment de la transplantation).

Les patients perdus de vue étaient des patients dont les informations récupérées étaient supérieures à un an.

### **C. Analyse statistique**

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne  $\pm$  écart-type ou en médiane avec interquartile range pour les paramètres à distribution « non normale ». Nous avons vérifié la normalité de distribution par représentation graphique et/ou par le test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives de distribution normale étaient comparées par le test t de Student après vérification, si nécessaire, de l'homogénéité des variances par un test de Levène. Les variables quantitatives de distribution « non normale » étaient comparées par le test de Mann et Whitney, ou le test de Wilcoxon pour les variables à distribution « non normale », après vérification, si besoin, de l'homogénéité des variances par un test de Kruskal-Wallis. Quant aux variables qualitatives, elles sont exprimées en chiffres absolus et en pourcentages et étaient comparées par un test du Chi 2 ou un test de Fisher.

### *Analyses de survie*

Les taux cumulés du critère de jugement principal étaient estimés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les différences entre les groupes ont été évaluées par un test de log-rank.

### *Analyses multivariées*

Les variables significativement associées aux événements en analyse univariée ( $p < 0.1$ ) ont été incluses dans un modèle de Cox dans le but de trouver les facteurs prédictifs indépendants. Les paramètres corrélés entre eux n'ont pas été inclus ensemble dans l'analyse multivariée. L'analyse de Cox a été effectuée selon une procédure pas à pas ascendante (entrée dans le modèle pour un  $p < 0.05$ , sortie pour un  $p > 0.1$ ). Le risque relatif et son intervalle de confiance à 95 % ont été déterminés pour tous les facteurs significatifs. Les variables quantitatives ont été incluses dans le modèle de manière continue. Pour le BNP, en raison de 2 méthodes différentes de dosage, les données ont été transformées en décile et fusionnées pour ne faire qu'une seule variable. Pour les analyses qualitatives, les valeurs seuils des différents paramètres ont été déterminées à partir des courbes ROC. Une analyse multivariée de Cox a été réalisée avec des paramètres dichotomisés selon les valeurs seuils respectives avec une méthodologie identique à l'analyse quantitative. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel SPSS version 15.0 pour Windows (SPSS INC., Chicago, IL, USA). Le seuil de significativité bilatéral est fixé à  $p < 0.05$ .

## RESULTATS

### I. Description de la population globale

Entre le 05 janvier 1998 et le 30 décembre 2016, 1565 patients ont réalisé un bilan pronostique de leur insuffisance cardiaque. L'âge moyen des patients était de  $55 \pm 12$  ans et près de 80 % d'entre eux étaient des hommes ( $n = 1244$ , 79.5 %). La moitié des patients présentait une cardiopathie ischémique ( $n = 773$ , 49.4 %) et 616 avaient une cardiomyopathie primitive (39 %). 28 patients étaient porteurs d'une cardiopathie aux anthracyclines, 21 d'une non-compaction du ventricule gauche et 41 d'une cardiopathie valvulaire. 13 femmes avaient présenté une cardiopathie du péripartum et 9 patients étaient porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique devenue hypokinétique et dilatée. De manière plus rare, 3 avaient une laminopathie et 3 autres une cytopathie mitochondriale. La plupart des facteurs de risque cardiovasculaire étaient retrouvés dans cette population, à savoir le tabagisme (actif pour 44.2 % et sevré pour 30.4 % des patients), l'hypertension artérielle (42 %), le diabète (27.8 %) et le surpoids avec un IMC médian de  $28.0 \pm 0.5$  kg/m<sup>2</sup>. Majoritairement, les patients rapportaient une dyspnée de stade II de la NYHA ( $n=1148$ , 73.4%), seuls 232 patients, soit 14.8 %, présentaient une dyspnée stade III ou IV de la NYHA. L'ensemble des données cliniques de la population est rapporté dans le tableau 2.

Un grand nombre de patients recevait un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque, avec 1530 patients, soit 97.8 %, traités par IEC ou ARA-II ou ARNI, 1499 patients (95.8 %) par bêtabloquants et 898 patients (57.4 %) par ARM. Des diurétiques étaient prescrits chez 79.8 % des patients. Le reste des traitements

administrés est exposé dans le tableau 3. L'incrémentation des doses de ces thérapeutiques avait été bien menée, avec une posologie moyenne de  $9 \pm 2$  mg pour les 769 patients traités par RAMIPRIL. Concernant les bêtabloquants, les 1214 patients sous BISOPROLOL avaient une dose moyenne de  $9 \pm 2$  mg, et  $60 \pm 28$  mg pour les 113 recevant du CARVEDILOL. Les 529 patients recevant de la SPIRONOLACTONE avait une dose moyenne de  $27 \pm 14$  mg et  $35 \pm 13$  mg pour les 369 ayant de l'EPLERENONE. Pour les diurétiques de l'anse, la dose de FUROSEMIDE était de  $123 \pm 230$  mg pour les 1060 patients, et  $6 \pm 6$  mg pour les 95 prenant du BURINEX.

Par ailleurs, un peu plus de la moitié de la population d'étude était porteuse d'un défibrillateur (824 patients soit 52.7 %, mais 72 % des patients avec une FEVG  $\leq 35$  % ont un défibrillateur), dont seulement 10.9 % en prévention secondaire. Une resynchronisation cardiaque était associée chez 17.4 % des patients, mais 54 % des patients avec un bloc de branche gauche large ont une resynchronisation.

Concernant les données de leur bilan pronostique, nous pouvons voir que la FEVG moyenne était de  $34 \pm 9$  %, avec un diamètre VG de  $63.5 \pm 9.3$  mm et un volume VG de  $196 \pm 84$  ml/m<sup>2</sup>. Les paramètres de fonction ventriculaire droite de la population globale étaient de  $20.0 \pm 5.2$  mm pour le TAPSE,  $10.0 \pm 3$  cm/s pour l'onde S en écho-doppler tissulaire et de  $41 \pm 11$  % de fraction d'éjection à la scintigraphie. La surface de l'oreillette droite moyenne était de  $20.3 \pm 7.5$  cm<sup>2</sup>. Biologiquement, le BNP Triage était à 149 pg/ml [65-350] et le BNP CENTAUR à 161 pg/ml [70-404]. Le pic de VO<sub>2</sub> moyen était de  $17.0 \pm 6$  ml/min/kg soit  $65.7 \pm 34.5$  % du pic de VO<sub>2</sub> théorique. Tous les paramètres de l'échographie, du bilan biologique et de l'épreuve d'effort métabolique sont répertoriés dans le tableau 4.

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude**

CARACTERISTIQUES CLINIQUES	Population globale (n=1565)	Patients vivants (n=1035)	Patients décédés cause cardiovasculaire (n=530)	p
Age - années (n=1565)	55±12	53±12	59±11	<0.0001
Sexe féminin (n=1565)	321 (20.5%)	235 (22.7%)	86 (16.2%)	0.003
Origine ischémique (n=1565)	773 (49.4%)	476 (46.0%)	297 (56.0%)	<0.0001
Tabagisme (n=1564)				<0.0001
<i>Actif</i>	692 (44.2%)	482 (46.6%)	210 (40.0%)	
<i>Sevré</i>	475 (30.4%)	277 (26.8%)	198 (37.4%)	
Hypertension artérielle (n=1565)	658 (42%)	399 (38.6%)	259 (48.9%)	<0.0001
Dyspnée NYHA (n=1565)				<0.0001
<i>NYHA I</i>	185 (11.8%)	153 (14.8%)	32 (6%)	
<i>NYHA II</i>	1148 (73.4%)	788 (76.1%)	360 (67.9%)	
<i>NYHA III et IV</i>	232 (14.8%)	94 (9.1%)	138 (26.0%)	
Diabète type 2 (n=418, 26.7%)	418 (26.7%)	232 (22.4%)	186 (35.1%)	<0.0001
Diabète type 1 (n=17, 1.1%)	17 (1.1%)	9 (0.9%)	8 (1.5%)	
IMC - kg/m <sup>2</sup> (n=1565)	28.0±5.5	27.9±5.6	28.1±5.5	0.63
Fréquence cardiaque - bpm (n=1565)	68±14	67±14	70±15	0.005
PAS - mmHg (n=1565)	112±29	113±32	111±22	0.09
PAD - mmHg (n=1565)	67±11	67±11	66±12	0.17
Fibrillation atriale (n=1565)	212 (13.5%)	110 (10.6%)	102 (19.2%)	<0.0001
PR - ms (n=1565)	180±45	176±47	187±38	<0.0001
QRS - ms (n=1565)	124±35	121±33	130±37	<0.0001
Bloc branche gauche (>130ms) (n=1565)	344 (22.0%)	219 (21.2%)	125 (23.6%)	<0.0001

**Tableau 3 : Caractéristiques thérapeutiques de la population d'étude**

CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES	Population globale (n=1565)	Patients vivants (n=1035)	Patients décédés cause cardiovasculaire (n=530)	p
IEC	1314 (84%)	867 (83.8%)	447 (84.3%)	0.77
ARAI	208 (13.3%)	136 (13.1%)	72 (13.6%)	0.81
ARNI	28 (1.8%)	21 (2.0%)	7 (1.3%)	0.32
Anti-SRA	1530 (97.8%)	1011 (97.7%)	519 (97.9%)	0.95
Bêtabloquants	1499 (95.8%)	995 (96.1%)	504 (95.1%)	0.33
Spironolactone	529 (33.8%)	310 (30%)	219 (41.3%)	<0.0001
ARM	898 (57.4%)	589 (56.9%)	309 (58.3%)	0.60
Diurétiques	1155 (73.8%)	701 (67.7%)	454 (85.7%)	<0.0001
Amiodarone	218 (13.9%)	117 (11.3%)	101 (19.1%)	<0.0001
Digoxine	124 (7.9%)	67 (6.5%)	57 (10.8%)	0.003
Ivabradine	14 (0.9%)	12 (1.2%)	2 (0.4%)	0.12
Dérivés nitrés	225 (14.4%)	131 (12.7%)	94 (17.7%)	0.007
Aspirine	848 (54.2%)	550 (53.1%)	298 (56.2%)	0.25
Anti-agrégants	340 (21.7%)	213 (20.6%)	127 (24%)	0.13
Anti vitamines K	580 (37.1%)	330 (31.9%)	250 (47.2%)	<0.0001
Anticoagulants oraux directs	29 (1.9%)	20 (1.9%)	9 (1.7%)	0.75
Statines	983 (62.8%)	637 (61.5%)	346 (65.3%)	0.15
Nombre d'antidiabétiques	1.14±0.88	1.20±0.94	1.07±0.79	0.14
Resynchronisation cardiaque	273 (17.4%)	165 (15.9%)	108 (20.4%)	0.001
Défibrillateur automatique implantable	824 (52.7%)	512 (49.5%)	312 (58.9%)	<0.0001
DAI en prévention secondaire	170 (10.9%)	101 (9.8%)	69 (13.0%)	0.05

**Tableau 4 : Caractéristiques paracliniques issus du bilan pronostique**

PARAMETRES BIOLOGIQUES	Population globale (n=1565)	Patients vivants (n=1035)	Patients décédés cause cardiovasculaire (n=530)	p
Natrémie - mEq/L (n=1565)	139±3.0	139±2.8	138±3.4	<0.0001
Urémie - g/L(n=1565)	0.57±1.22	0.48±0.27	0.76±2.1	<0.0001
Créatininémie - mg/L (n=1565)	12±9	11.7±10	13.4±7.7	<0.0001
CI MDRD - ml/min/1.73m <sup>2</sup> (n=1565)	76±28.6	79.9±27.7	68.3±28.8	<0.0001
Uricémie mg/L (n=1565)	78±24	74±23	85±26	<0.0001
Hémoglobine - g/dL (n=1558)	13.5±1.6	13.7±1.5	13.1±1.6	<0.0001
Cholestérol - g/L (n=1542)	1.67±1.0	1.7±0.5	1.6±0.5	0.03
Triglycérides - g/L (n=1542)	1.46±1	1.5±1.14	1.4±0.8	0.12
Cholestérol HDL - g/L (n=1542)	0.43±0.15	0.43±0.15	0.42±0.14	0.09
Cholestérol LDL - g/L (n=1526)	0.96±0.38	0.97±0.37	0.93±0.39	0.04
BNP Triage - pg/mL (n=374)	149 [65-350]	90 [42-217]	271 [116-525]	<0.0001
BNP CENTAUR - pg/mL (n=1157)	161 [70-404]	121 [59-261]	382 [164-755]	<0.0001
Noradrénaline - µg/L (n=1488)	0.36 [0.25-0.51]	0.34 [0.24-0.47]	0.40 [0.28-0.57]	<0.0001

PARAMETRES ECHOGRAPHIQUES	Population globale (n=1565)	Patients vivants (n=1035)	Patients décédés cause cardiovasculaire (n=530)	p
FEVG - % (n=1565)	34±9	35±9	30±9	<0.0001
Diamètre OG – mm (n=1552)	45.6±8	44.1±7.4	48.05±8.1	<0.0001
Surface OG – cm <sup>2</sup> (n=1562)	26.7±8	25.3±7.2	29.4±8.7	<0.0001
Volume OG – ml/m <sup>2</sup> (n=1476)	38.5±17.9	35.0±15	45.4±20.9	<0.0001
DTDVG – mm (n=1560)	63.5±9.3	62.4±8.7	65.7±10.1	<0.0001
VTDVG – ml/m <sup>2</sup> (n=1528)	196±84	189±78	208±92	<0.0001
E/A (n=1331)	1.51±1.10	1.37±1.03	1.81±1.19	<0.0001
TDM - ms (n=1541)	186±73	194±73	170±70	<0.0001
TRIV - ms (n=1224)	108±33	112±32	98±33	<0.0001
E/E' (n=1510)	13.3±7.0	12.2±6.6	15.4±7.5	<0.0001
Elévation des pressions (n=1560)				<0.0001
Type 1	884 (56.7%)	675 (65.2%)	209 (39.5%)	
Type 2	243 (15.6%)	132 (12.8%)	111 (20.9%)	
Type 3	391 (25.1%)	196 (18.9%)	195 (36.8%)	
ITV sous aortique - cm (n=1548)	16.1±9.6	16.7±11.3	15.1±4.8	0.03

PARAMETRES DE FONCTION VENTRICULAIRE DROITE	Population globale (n=1565)	Patients vivants (n=1035)	Patients décédés cause cardiovasculaire (n=530)	p
Diamètre VD - mm (n=1542)	29.7±6,4	28.7±6.0	31.6±6.8	<0.0001
Surface OD – cm <sup>2</sup> (n=1565)	20.3±7.5	18.9±6.6	23.1±8.4	<0.0001
TAPSE - mm (n=1501)	20.0±5.2	20.6±5	18.6±5.2	<0.0001
Onde S tricuspide – cm/s (n=1480)	10±3	10.7±2.7	9.7±2.9	<0.0001
TAP - ms (n=1489)	105±31	110±31	96±27	<0.0001
ITV Pulmonaire - cm (n=1489)	14.8±6.2	15.3±6.8	13.6±4.5	<0.0001
PAPs - mmHg (n=1520)	31±14	28.3±12.8	39.6±10.2	0.02
FEVD - % (n=1539)	41±11	42.6±11	37.1±11	<0.0001

PARAMETRES DE L'EPREUVE EFFORT METABOLIQUE	Population globale (n=1565)	Patients vivants (n=1035)	Patients décédés cause cardiovasculaire (n=530)	p
Durée effort – s (n=1489)	534±235	588±242	425±176	<0.0001
FC maximale - bpm (n=1489)	118±27	123±26	109±26	<0.0001
PAS maximale - mmHg (n=1489)	142±33	147±32	132±33	<0.0001
Pic de VO <sub>2</sub> – ml/min/kg (n=1489)	17.0±6	18.4±6.1	14.1±4.8	<0.0001
% pic VO <sub>2</sub> théorique - % (n=1489)	65.7±34.5	70.4±39.1	56.0±18	<0.0001
Quotient respiratoire (n=1489)	1.19±0.12	1.19±0.12	1.18±0.13	0.62
Pente VE/VCO <sub>2</sub> (n=1448)	34.4±14.0	32.8±15	37.7±9.9	<0.0001

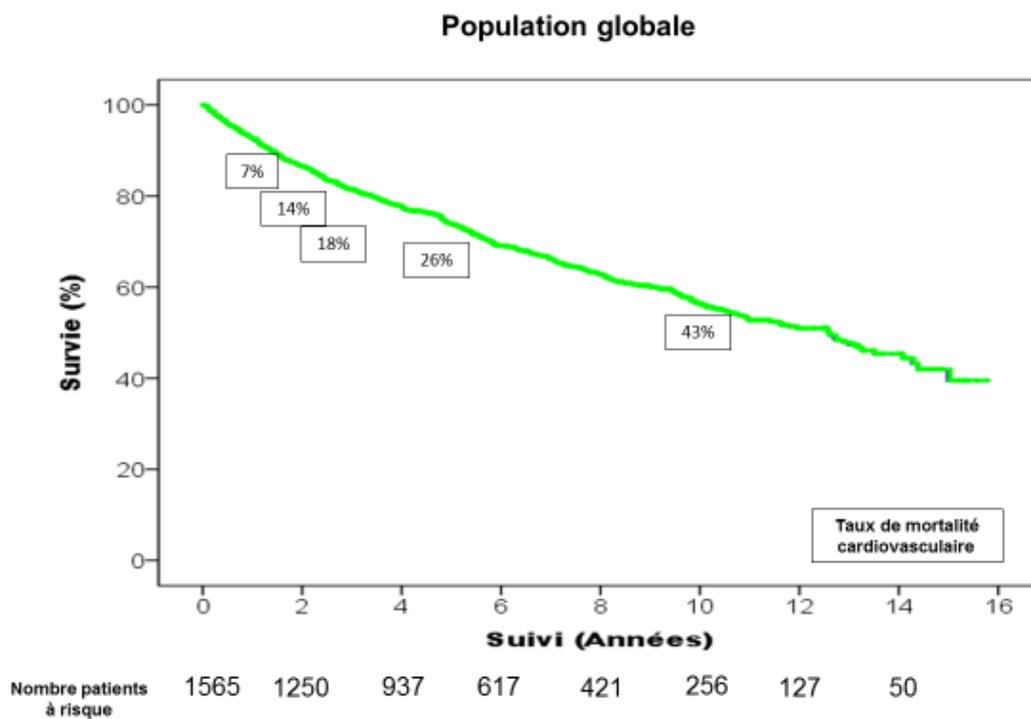
## II. Suivi des patients

### **A. Description des évènements et courbe de survie globale**

Au terme du suivi médian de 5.06 ans [2.53 – 8.28], nous avons répertorié 665 décès, dont 80 néoplasies et 20 infections. Si l'on s'intéresse à notre critère de jugement principal, sur les 530 décès d'origine cardiovasculaire, il existe 306 décès par insuffisance cardiaque, 126 par morts subites, 13 morts subites indéterminées et 59 décès de cause inconnue. Au cours du suivi, 37 patients ont subi une transplantation cardiaque en urgence, 82 en programmé. 33 LVAD ont été mis en

place dans cette période ainsi que 3 BiVAD. Nous avons 12 patients perdus de vue, dont la moitié d'entre eux ont été suivis au moins 5 ans.

La courbe de survie de la population de notre étude est présentée dans la figure 1 : la mortalité cardiovasculaire s'élève respectivement à 7 %, 14 % et 18 % à 1 an, 2 ans et 3 ans. Au terme de 5 ans de surveillance, la mortalité cardiovasculaire atteint 26 %, et elle est de 43 % après 10 ans de suivi.



**Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan Meier du critère de jugement principal (mortalité cardiovasculaire, transplantation cardiaque en urgence et assistance cardiaque) dans la population globale.**

## **B. Comparaison des deux groupes**

Si l'on compare les caractéristiques des patients décédés d'une cause cardiovasculaire aux autres patients de la cohorte, on peut noter qu'ils sont plus âgés ( $59 \pm 11$  ans, contre  $53 \pm 12$  ans,  $p < 0.0001$ ) et que l'étiologie ischémique de la cardiopathie est plus importante (56 % contre 46 %,  $p < 0.0001$ ). Les facteurs de risque cardiovasculaire sont plus représentés, comme indiqué dans le tableau 2. Les patients de ce groupe étaient également plus sévères sur la classification de la dyspnée de la NYHA. Toutefois, les patients étaient aussi bien traités dans les deux groupes, comme visualisé dans le tableau 3.

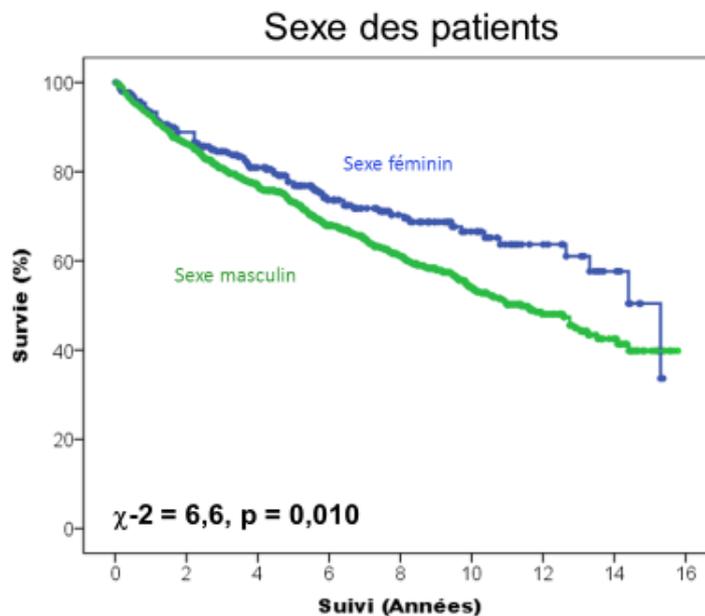
Concernant les paramètres paracliniques (tableau 4), les patients décédés d'une cause cardiovasculaire avaient un BNP plus élevé de manière significative, des paramètres échographiques plus sévères (FEVG plus basse, dilatation des cavités plus importantes, dysfonction droite plus importante) et un pic de  $VO_2$  plus altéré ( $14.1 \pm 4.8$  ml/min/kg contre  $18.4 \pm 6.1$  ml/min/kg,  $p < 0.0001$ ). La surface de l'oreillette droite est statistiquement plus importante dans le groupe des patients décédés d'une cause cardiovasculaire avec une surface à  $23.1 \pm 8.4$  cm<sup>2</sup> contre  $18.9 \pm 6.6$  cm<sup>2</sup> ( $p < 0.0001$ ).

L'ensemble des données comparatives des deux groupes sont exposées dans les tableaux 2 à 4.

### C. Courbes de survie cardiovasculaire selon les paramètres prédictifs

Nous avons réalisé des courbes de survie cardiovasculaire en fonction de plusieurs paramètres de suivi de notre population globale.

Cliniquement, la survie de nos patients était meilleure chez les femmes ( $p = 0.010$ , figure 2) et chez les patients porteurs d'une cardiopathie non ischémique ( $p < 0.0001$ , figure 3). Plus la dyspnée était sévère sur la classification de la NYHA, plus la mortalité cardiovasculaire était augmentée ( $p < 0.0001$ , figure 4). La figure 5 révèle également que les patients atteints d'une fibrillation auriculaire avaient une moins bonne survie que ceux en rythme sinusal ( $p < 0.0001$ ).



**Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction du sexe des patients dans la population globale.**

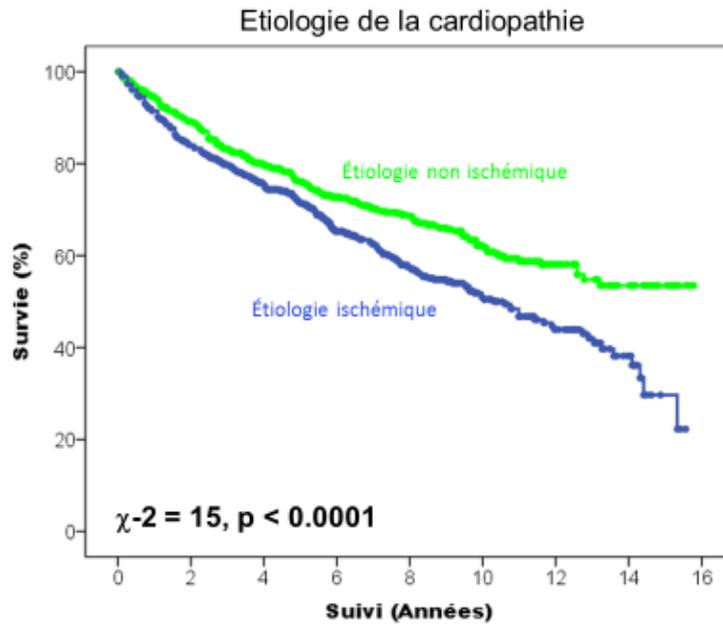


Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction de l'étiologie de la cardiopathie sous-jacente dans la population globale.

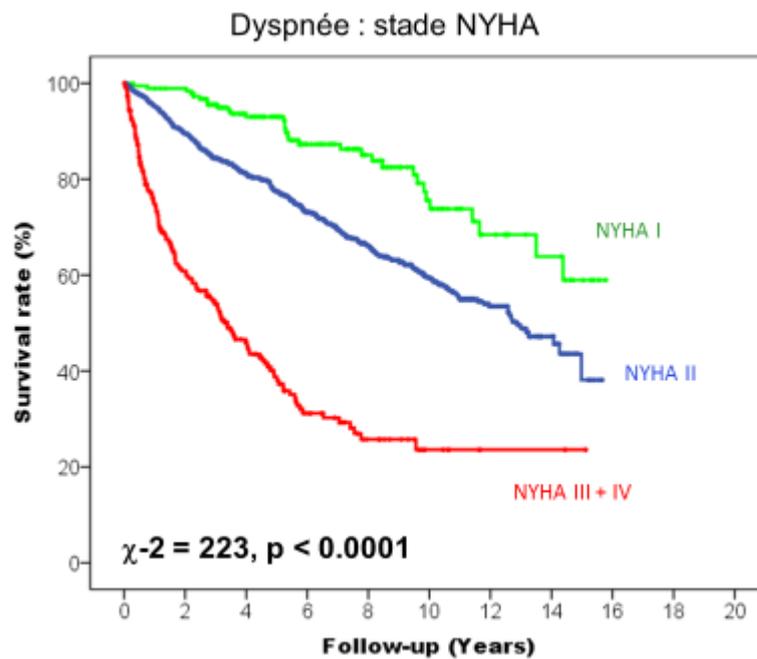
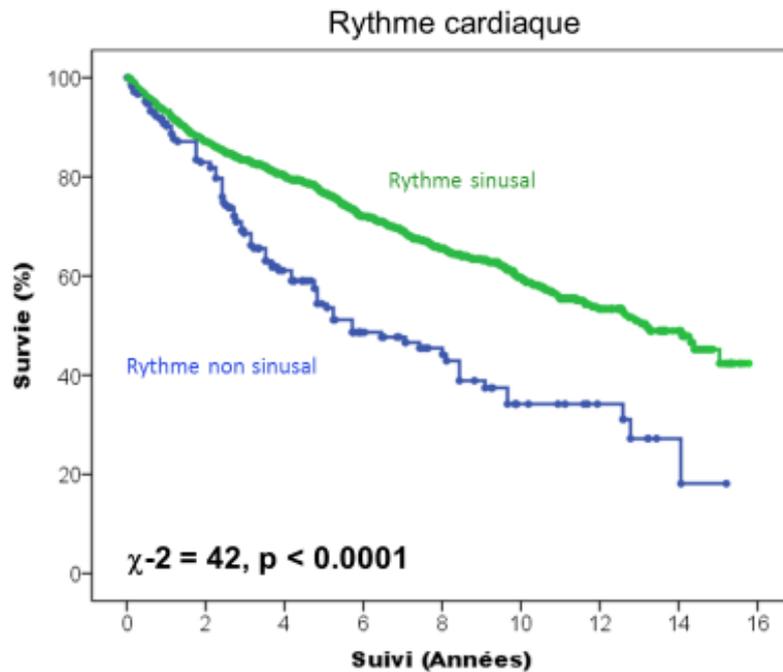


Figure 4 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction du stade de dyspnée sur la classification NYHA dans la population globale.



**Figure 5 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction du rythme cardiaque dans la population globale.**

Pour les paramètres quantitatifs, nous avons d'abord défini les seuils de chaque variable grâce à la réalisation de courbes ROC, pour obtenir leurs meilleures sensibilité et spécificité.

Si l'on s'intéresse aux paramètres paracliniques ayant un impact pronostique bien connu, nous pouvons voir que dans notre population, les patients ayant un taux de BNP plus élevé (> au 6<sup>ème</sup> décile dans cette étude, figure 6), une FEVG plus basse ( $\leq 35\%$ , figure 7) ou encore un pourcentage de la VO<sub>2</sub> théorique abaissé ( $\leq 50\%$  de pic de VO<sub>2</sub> théorique, figure 8) avaient une mortalité cardiovasculaire augmentée ( $p < 0.0001$ ).

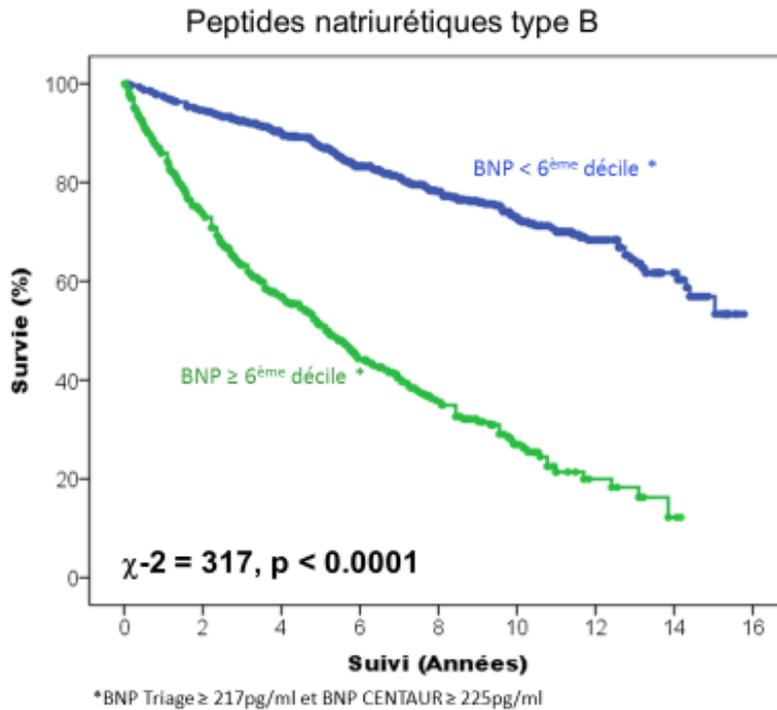


Figure 6 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction du taux de peptides natriurétiques de type B dans la population globale.

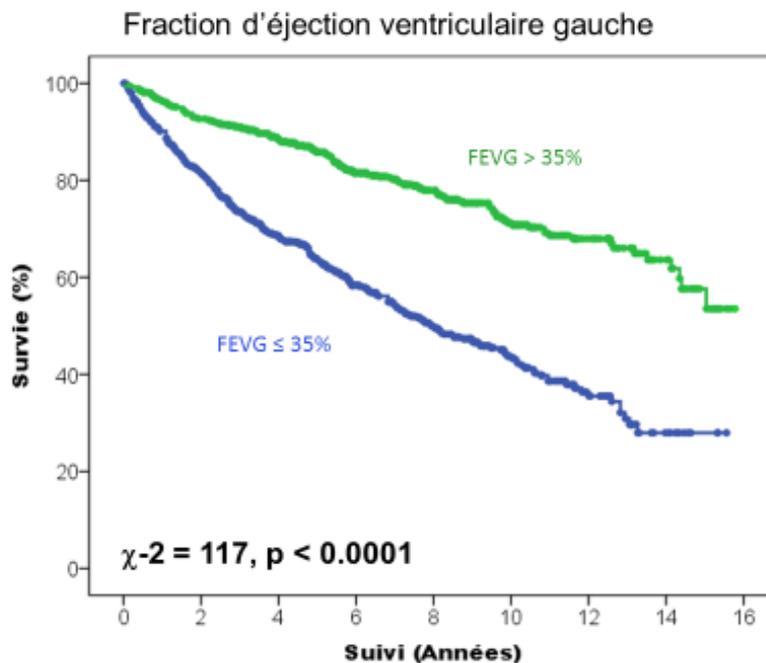
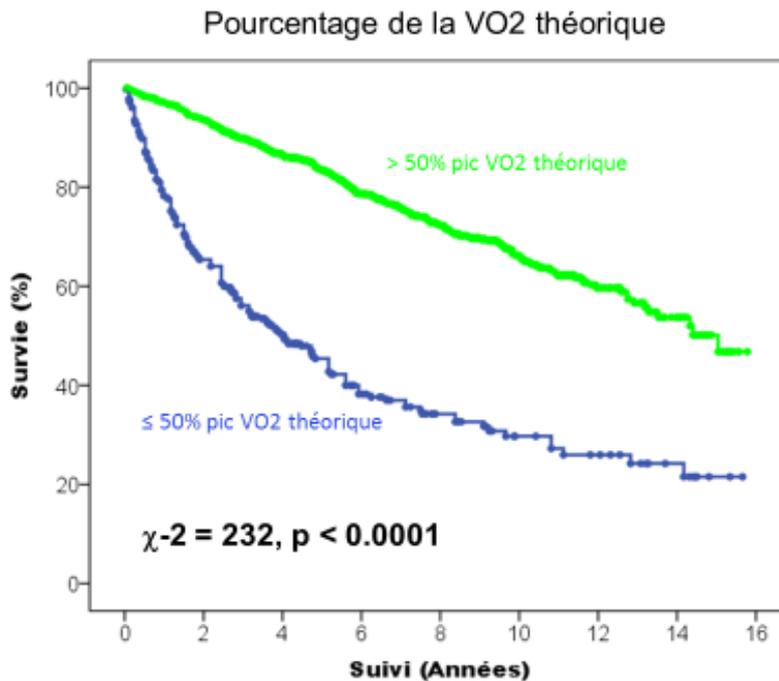


Figure 7 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction de la FEVG dans la population globale.



**Figure 8 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction du pourcentage de la VO2 théorique dans la population globale.**

Concernant les paramètres de fonction ventriculaire droite, les patients avec une fraction d'éjection ventriculaire droite isotopique abaissée en dessous de 37 % avaient une moins bonne survie cardiovasculaire (figure 9,  $p < 0.0001$ ). La mortalité cardiovasculaire était également plus importante si la valeur de l'onde S tricuspide en écho-doppler tissulaire était en dessous de 9.8 cm/s ( $p < 0.0001$ , figure 10), et le TAPSE en dessous de 19 mm ( $p < 0.0001$ , figure 11). Enfin, la figure 12 montre également que la survie cardiovasculaire est abaissée si la surface de l'oreillette droite est augmentée au-dessus de 18.5 cm<sup>2</sup> ( $p < 0.0001$ ).

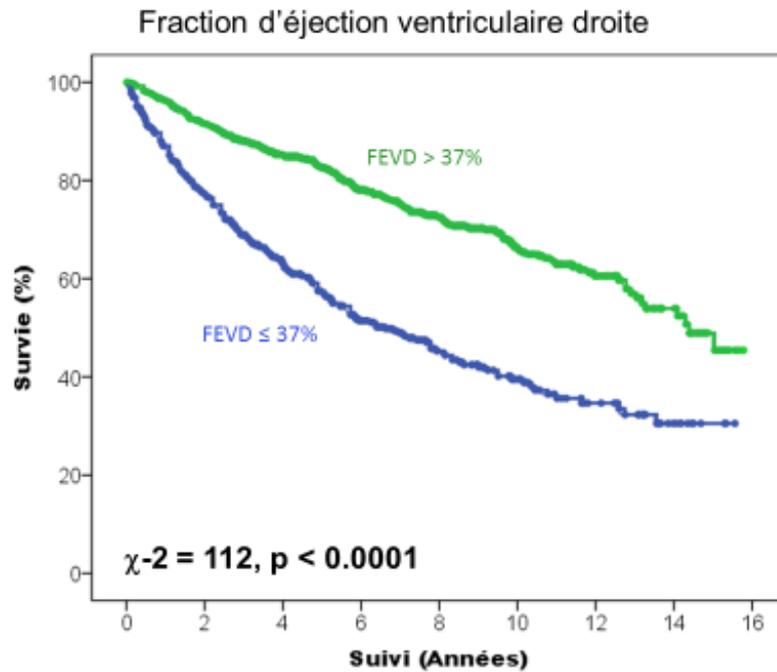


Figure 9 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction de la FEVD dans la population globale.

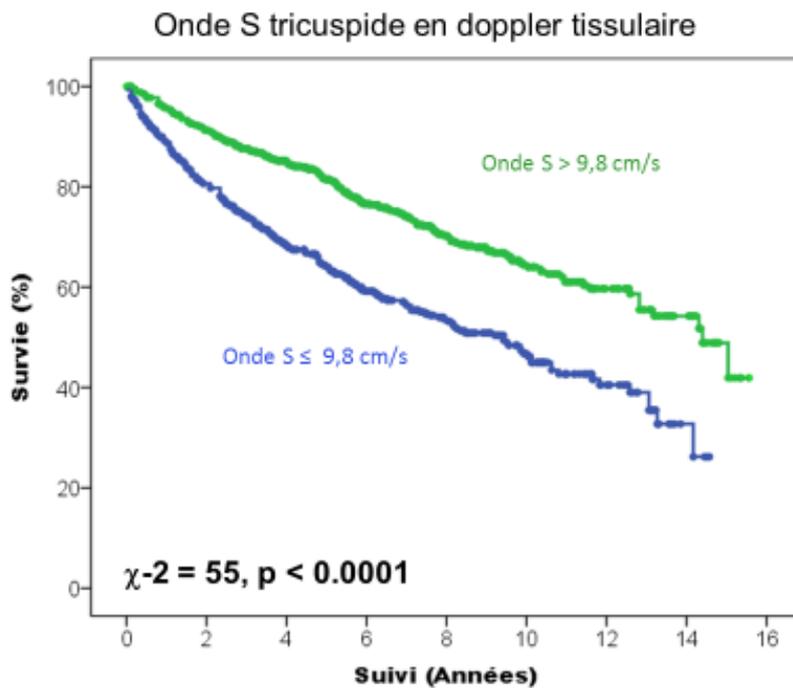


Figure 10 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction de la valeur de l'onde S tricuspidale en échodoppler tissulaire dans la population globale.

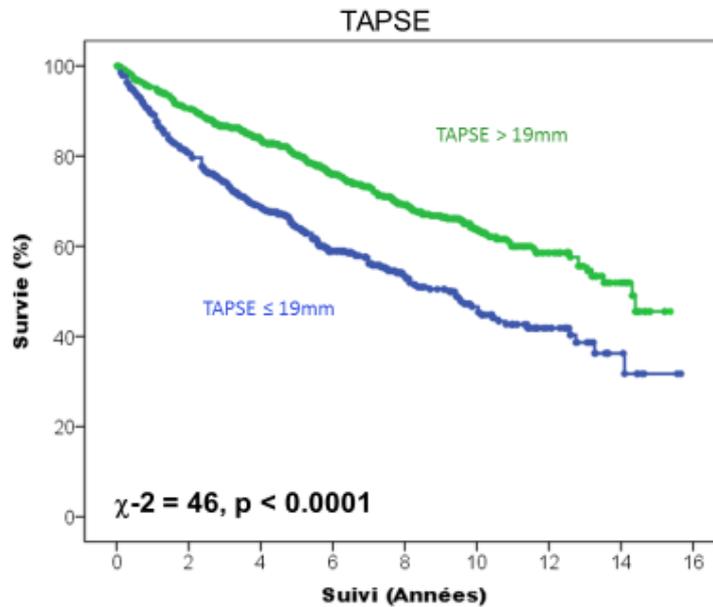


Figure 11 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction de la valeur du TAPSE dans la population globale.

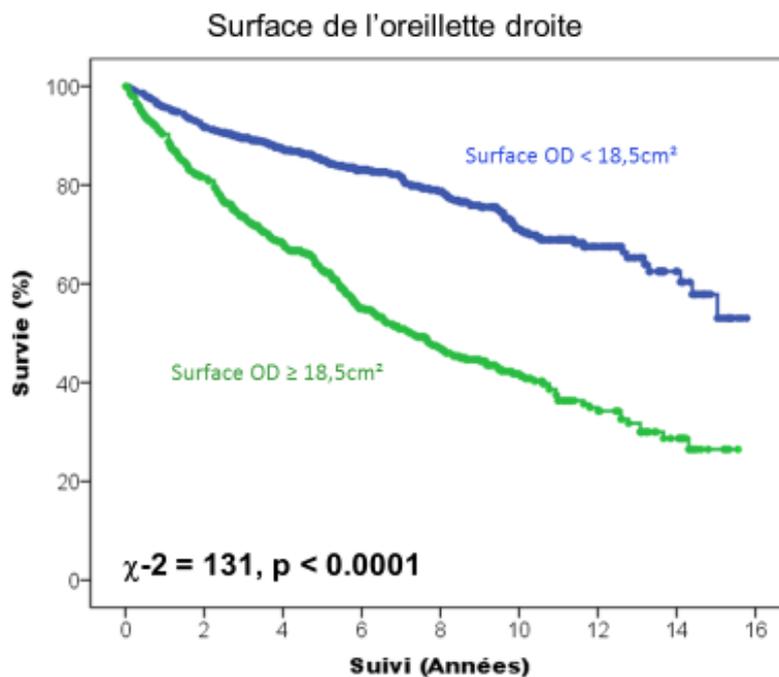


Figure 12 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal en fonction de la valeur du TAPSE dans la population globale.

### **III. Paramètres de mortalité cardiovasculaire : réalisation d'une analyse multivariée**

La réalisation de l'analyse multivariée en effectuant une analyse continue des valeurs ne permet pas de sélectionner la surface de l'oreillette droite en tant que paramètre pronostique indépendant (Tables 1 et 2 en annexes).

En revanche, l'analyse multivariée avec des données dichotomisées permet de mettre en évidence que la surface de l'oreillette droite peut être un bon paramètre pronostique indépendant de mortalité cardiovasculaire. Pour ce faire, nous avons d'abord défini les seuils de chaque variable grâce à la réalisation de courbes ROC comme expliqué ci-dessus, et nous avons ensuite effectué une analyse de corrélation pour éliminer des valeurs colinéaires. Le TAPSE et l'onde S tricuspide sont deux paramètres colinéaires ; nous avons donc dû réaliser deux analyses différentes en prenant une seule de ces données à la fois.

Le tableau 5 présente les résultats de l'analyse multivariée en incluant le paramètre TAPSE, et le tableau 6 ceux avec la valeur de l'onde S tricuspide. Ces deux analyses permettent de montrer que la surface de l'oreillette droite est un facteur pronostique indépendant de mortalité cardiovasculaire, avec un risque relatif de 1.57 [1.26 – 1.96] et  $p < 0.0001$  dans l'analyse incluant le TAPSE, et un risque relatif de 1.58 [1.26 – 1.96] et  $p < 0.0001$  dans celle avec l'onde S tricuspide. Ainsi, l'augmentation de la surface de l'oreillette droite au-dessus de 18.5 cm<sup>2</sup> augmente le risque d'1.57 fois d'avoir un décès d'origine cardiovasculaire.

Ces deux analyses multivariées mettent également en évidence les autres paramètres indépendants de mortalité cardiovasculaire, le BNP étant celui avec la meilleure valeur prédictive (RR 2.12 [1.70 – 2.66] dans l'analyse avec le TAPSE et RR 2.24 [1.79 – 2.82] dans celle avec l'onde S tricuspide). Avoir une dyspnée stade III ou IV de la NYHA augmente le risque relatif de décès cardiovasculaire de 1.88 fois [1.48 – 2.38] dans l'analyse avec le TAPSE et également de 1.88 fois [1.47 – 2.39] dans celle avec l'onde S tricuspide. Les autres principaux paramètres prédictifs de mortalité cardiovasculaire dans les deux analyses sont la dilatation ventriculaire gauche  $\geq 65$  mm, la FEVG  $\leq 35\%$ , l'âge  $\geq 57$  ans, l'élévation de la créatinine au-dessus de 11 mg/l, la natrémie en dessous de 138 mEq/L, la prescription de diurétiques de l'anse et le pourcentage du pic de VO<sub>2</sub> inférieur à 50 % de la théorique.

Le détail des risques relatifs de chaque paramètre cité se situe dans les tableaux 5 et 6.

Les résultats concernant la mortalité cardiovasculaire sont similaires si l'on restreint l'analyse aux patients avec une FEVG  $< 40\%$ .

**Tableau 5 : analyse multivariée : paramètres indépendants liés à la mortalité cardiovasculaire incluant le TAPSE**

Paramètres	Wald	RR [95%IC]	P
BNP*	43.789	2.12 [1.70 - 2.66]	<0.0001
NYHA	27.582		<0.0001
NYHA classes III + IV	27.060	1.88 [1.48 - 2.38]	<0.0001
NYHA classe II	9.454	2.02 [1.29 – 3.17]	0.002
Diamètre VG ≥ 65mm	21.284	1.82 [1.41 - 2.35]	<0.0001
OD ≥ 18.5 cm <sup>2</sup>	16.371	1.57 [1.26 – 1.96]	<0.0001
FEVG ≤ 35%	15.115	1.55 [1.24 - 1.93]	<0.0001
Age ≥ 57ans	15.036	1.49 [1.22 – 1.82]	<0.0001
Créatinine ≥ 11 mg/L	11.701	1.43 [1.16 - 1.75]	0.001
Natrémie ≤ 138 mEq/L	11.111	1.39 [1.15 – 1.68]	0.001
Diurétiques de l'anse	7.210	1.50 [1.12 – 2.02]	0.007
% VO <sub>2</sub> ≤ 50% théorique	5.581	1.33 [1.05 – 1.68]	0.018

\*BNP Triage ≥ 217 pg/ml et BNP CENTAUR ≥ 225 pg/ml (6<sup>ème</sup> décile)

**Tableau 6 : analyse multivariée : paramètres indépendants liés à la mortalité cardiovasculaire incluant l'onde S tricuspide**

Paramètres	Wald	RR [95%IC]	P
BNP*	48.874	2.24 [1.79 – 2.82]	<0.0001
NYHA	28.113		<0.0001
NYHA classes III + IV	26.260	1.88 [1.47 – 2.39]	<0.0001
NYHA classe II	12.598	2.30 [1.45 – 3.65]	<0.0001
Diamètre VG ≥ 65mm	19.358	1.77 [1.37 – 2.28]	<0.0001
FEVG ≤ 35%	17.206	1.61 [1.29 – 2.02]	<0.0001
OD ≥ 18.5cm <sup>2</sup>	16.417	1.58 [1.26 – 1.96]	<0.0001
Age ≥ 57ans	13.329	1.46 [1.20 – 1.78]	<0.0001
Créatinine ≥ 11 mg/L	11.389	1.42 [1.16 – 1.75]	0.001
Natrémie ≤ 138 mEq/L	8.855	1.35 [1.11 – 1.63]	0.003
% VO <sub>2</sub> ≤ 50% théorique	6.493	1.36 [1.07 – 1.73]	0.011
Diurétiques de l'anse	4.920	1.39 [1.04 – 1.86]	0.027

\*BNP Triage ≥ 217 pg/ml et BNP CENTAUR ≥ 225 pg/ml (6<sup>ème</sup> décile)

#### **IV. Paramètres de mortalité toutes causes : réalisation d'une analyse multivariée**

La réalisation de l'analyse multivariée avec les valeurs continues pour définir les paramètres pronostiques indépendants de mortalité totale ne permet pas de sélectionner la surface de l'oreillette droite (Tables 3 et 4 en annexes). Cependant, en s'intéressant aux autres paramètres de fonction ventriculaire droite, nous pouvons voir que la FEVD isotopique dans cette analyse, est un marqueur pronostique de décès toutes causes.

En se servant des valeurs dichotomisées, la surface de l'oreillette droite apparaît comme un paramètre pronostique indépendant de mortalité toutes causes (Tableaux 7 et 8). Le risque relatif est de 1.33 [1.10 – 1.61] ( $p = 0.003$ ) dans l'analyse avec le TAPSE, et 1.36 [1.12 – 1.65] ( $p = 0.002$ ) avec l'onde S tricuspide. Les patients ayant une dilatation de l'oreillette droite supérieure ou égale à 18.5 cm<sup>2</sup> semblent donc avoir une mortalité toutes causes plus élevée que les autres.

Les autres paramètres pronostiques les plus fortement associés à une augmentation du risque de mortalité totale, que ce soit dans l'analyse avec les valeurs continues ou les valeurs dichotomisées, sont le BNP, la classification NYHA, le pourcentage de la VO<sub>2</sub> théorique, l'âge et la natrémie.

**Tableau 7 : analyse multivariée : paramètres indépendants liés à la mortalité totale incluant le TAPSE**

Paramètres	Wald	RR [95%IC]	p
<b>BNP*</b>	63.131	2.20 [1.81 – 2.67]	<0.0001
<b>% VO2 ≤ 50 % théorique</b>	30.157	1.74 [1.43 – 2.11]	<0.0001
<b>NYHA</b>	27.933		<0.0001
<b>NYHA classes III + IV</b>	27.007	1.80 [1.44 – 2.24]	<0.0001
<b>NYHA classe II</b>	12.701	1.99 [1.36 – 2.90]	<0.0001
<b>Natrémie ≤ 138 mEq/L</b>	24.341	1.54 [1.30 – 1.83]	<0.0001
<b>Age ≥ 57 ans</b>	22.178	1.54 [1.29 – 1.84]	<0.0001
<b>Amiodarone</b>	10.765	1.45 [1.16 – 1.81]	0.001
<b>OD ≥ 18.5 cm<sup>2</sup></b>	8.655	1.33 [1.10 – 1.61]	0.003
<b>Créatinine ≥ 11 mg/L</b>	8.398	1.32 [1.10 – 1.60]	0.004
<b>FEVG ≤ 35 %</b>	7.247	1.30 [1.07 – 1.56]	0.007
<b>Uricémie ≥ 76 mg/L</b>	6.009	1.25 [1.05 – 1.50]	0.014

\*BNP Triage ≥ 217 pg/ml et BNP CENTAUR ≥ 225 pg/ml (6<sup>ème</sup> décile)

**Tableau 8 : analyse multivariée : paramètres indépendants liés à la mortalité totale incluant l'onde S tricuspide**

Paramètres	Wald	RR [95%IC]	p
<b>BNP*</b>	63.711	2.24 [1.84 – 2.73]	<0.0001
<b>NYHA</b>	25.999		<0.0001
<b>NYHA classes III + IV</b>	24.515	1.76 [1.41 – 2.21]	<0.0001
<b>NYHA classe II</b>	13.159	2.03 [1.39 – 2.99]	<0.0001
<b>% VO2 ≤ 50% théorique</b>	25.520	1.68 [1.38 – 2.06]	<0.0001
<b>Natrémie ≤ 138 mEq/L</b>	19.379	1.48 [1.24 – 1.76]	<0.0001
<b>Age ≥ 57ans</b>	19.062	1.49 [1.25 – 1.79]	<0.0001
<b>Amiodarone</b>	10.707	1.46 [1.16 – 1.83]	0.001
<b>OD ≥ 18.5 cm<sup>2</sup></b>	9.956	1.36 [1.12 – 1.65]	0.002
<b>Créatinine ≥ 11 mg/L</b>	8.406	1.33 [1.10 – 1.61]	0.004
<b>FEVG ≤ 35%</b>	7.204	1.30 [1.07 – 1.58]	0.007
<b>Uricémie ≥ 76 mg/L</b>	6.220	1.26 [1.05 – 1.52]	0.013
<b>Onde S ≤ 9.8 cm/s</b>	4.924	1.22 [1.02 – 1.45]	0.026

\*BNP Triage ≥ 217 pg/ml et BNP CENTAUR ≥ 225 pg/ml (6<sup>ème</sup> décile)

## DISCUSSION

Nous avons élaboré cette étude pour analyser l'impact pronostique de la surface de l'oreillette droite chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique, et le comparer aux autres facteurs pronostiques, en particulier aux autres paramètres de fonction ventriculaire droite.

Nous avons pu inclure successivement et suivre rétrospectivement 1565 patients, avec peu de perdus de vue au terme de ce suivi. Nos patients recevaient un traitement médical optimal, avec 98 % d'entre eux traités par un inhibiteur du système rénine angiotensine, et 96 % par un bêtabloquant. Ces pourcentages sont proches de ceux des dernières études publiées chez les patients insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique. En effet, dans DAPA-HF mettant à l'essai un inhibiteur du SGLT2 et incluant 4744 patients, 94 % étaient traités par un inhibiteur du SRA et 96 % par un bêtabloquant (37,38). Dans PARADIGM-HF (8442 patients), 100 % des patients recevaient un inhibiteur du SRA (étude comparant le Sacubitril/Valsartan à l'Enalapril) et 93 % un bêtabloquant (39). Le pourcentage de patients recevant un ARM était de 58 % dans notre étude, contre 71 % dans DAPA-HF et 60 % dans PARADIGM-HF. De plus, un peu plus de la moitié de nos patients étaient porteurs d'un défibrillateur automatique implantable (53 %). Dans DAPA-HF, 26 % des patients avaient été implantés d'un DAI et 15 % dans PARADIGM-HF, bien que les patients inclus avaient respectivement une FEVG moyenne à 31 et 29 %.

Si l'on regarde différents registres français (le programme IMPACT-RECO (40,41)) ou internationaux (QUALIFY (42)), les patients sont de mieux en mieux traités : ils sont en effet plus nombreux à recevoir les différentes thérapeutiques mais avec des doses encore loin des doses cibles recommandés. Nos patients sont bien mieux

traités, avec un pourcentage de patients recevant des bêtabloquants et des inhibiteurs du système rénine angiotensine dépassant 95 %, et surtout des posologies de traitement bien supérieures à 50 % des doses cibles.

Les résultats obtenus montrent que la surface de l'oreillette droite est un paramètre indépendant lié à la mortalité cardiovasculaire, et peut ainsi être un complément intéressant pour définir le pronostic de ces patients. En effet, notre étude indique qu'avoir une dilatation de la surface de l'oreillette droite au-delà de 18.5 cm<sup>2</sup> augmente le risque de mortalité cardiovasculaire d'environ 1.5 fois. D'ailleurs, nous pouvons noter que ce paramètre est le seul marqueur d'évaluation de la fonction ventriculaire droite à ressortir de ces analyses multivariées. Le TAPSE, l'onde S tricuspide et la FEVD isotopique n'apparaissent pas comme des paramètres pronostiques indépendants de mortalité cardiovasculaire au cours de l'analyse en valeurs dichotomisées.

Cependant, ni la surface de l'oreillette droite, ni les trois autres paramètres de fonction ventriculaire droite ne ressortaient comme des marqueurs pronostiques indépendants lors de la réalisation de notre analyse en prenant les valeurs continues.

Dans notre étude, les données pronostiques déjà bien étudiées dans la littérature telles que le BNP, la classification de la NYHA, le pourcentage de la VO<sub>2</sub> théorique ou encore la dilatation du diamètre du ventricule gauche apparaissent bien comme des marqueurs pronostiques indépendants de mortalité cardiovasculaire, que ce soit dans l'analyse avec les valeurs continues ou celle avec les valeurs dichotomisées. Cet élément paraît rassurant quant à la validité de notre cohorte et de

notre essai.

Au cours du suivi de cette cohorte, nous observons la survenue d'un grand nombre d'événements. La mortalité cardiovasculaire s'élève effectivement à un tiers de notre population (33.9 %). Ceci est avantageux pour pouvoir étudier un plus grand nombre de paramètres pronostiques, mais en parallèle cela rend l'utilisation de certaines données plus difficile au cours de l'analyse avec les valeurs dichotomisées. En effet, si l'on regarde le seuil défini pour la natrémie (138 mEq/l) ou la créatinine (11 mg/l), celui-ci se trouve être une valeur normale.

D'autre part, nous avons étudié les résultats de ces différents facteurs sur la mortalité toutes causes. La surface de l'oreillette droite ne ressort pas comme un marqueur prédictif de mortalité toutes causes en utilisant les valeurs continues, mais apparaît comme un paramètre pronostique en utilisant les valeurs dichotomisées. Si nous regardons les autres paramètres de fonction ventriculaire droite, la FEVD isotopique ressort comme un marqueur pronostique indépendant de mortalité totale dans l'analyse avec les valeurs continues. En utilisant les valeurs dichotomisées, la FEVD isotopique n'apparaît plus dans nos résultats, seule l'onde S tricuspide  $\leq 9.8$  cm/s ressort.

Les paramètres prédictifs usuels comme le BNP, la classification NYHA, le pourcentage de VO<sub>2</sub> théorique, l'âge ou la natrémie, apparaissent bien dans notre étude en tant que facteurs indépendants de mortalité totale.

A notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser au pouvoir pronostique de la surface de l'oreillette droite chez les patients suivis pour une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique. Seulement quelques études avaient commencé à regarder l'impact du volume de l'oreillette droite en échographie (36) ou en IRM (43) dans cette population, et montraient qu'une dilatation du volume de l'oreillette droite était un facteur prédictif indépendant de mortalité. Une autre étude menée sur 172 patients suivis pour insuffisance cardiaque systolique et porteurs d'une thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) indiquait qu'avoir un volume atrial droit augmenté était prédictif d'une hausse de la mortalité totale et cardiovasculaire (44). L'avantage de s'occuper de la surface de l'oreillette droite est sa simplicité de réalisation de manière routinière par tous les cardiologues.

La bonne valeur prédictive de la FEVD obtenue par angioscintigraphie myocardique a été largement reconnue, comme dans une première étude en 1995 chez des patients insuffisants cardiaques sévères (45). Son impact pronostique sur la survie a été confirmé chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique modérée (32). C'est d'ailleurs le plus puissant paramètre d'évaluation ventriculaire droite pour la prédiction de la survie cardiaque lorsqu'il a été comparé aux paramètres échographiques (TAPSE et onde S tricuspide), et reste le paramètre de référence pour l'évaluation ventriculaire droite chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique (33). Dans notre population d'insuffisants cardiaques, la FEVD isotopique apparaît en tant que facteur prédictif de mortalité totale, mais ne ressort pas comme paramètre pronostique de mortalité cardiovasculaire. Ceci peut potentiellement s'expliquer par une évolution des traitements (nombre de patients traités par ARM plus important par exemple (33)), ou

encore une mortalité annuelle un peu plus basse.

Bien que nous ayons pu inclure un nombre de patients conséquent, notre étude reste monocentrique et avec un mode de recueil rétrospectif des données. Toutefois, un grand nombre de patients ont tous les paramètres renseignés. Les cathétérismes cardiaques étant réservés à l'évaluation des patients les plus sévères, nous n'avons pas pu inclure les données hémodynamiques à nos analyses. Une autre limite à évoquer concerne l'inclusion de certains patients dont l'échographie montrait une dilatation du ventricule gauche mais une FEVG > 40 %.

Devant l'importance de l'évaluation de la fonction du ventricule droit chez les insuffisants cardiaques avec dysfonction ventriculaire gauche, nous pouvons imaginer d'autres perspectives de travail, avec l'analyse d'autres paramètres de fonction droite comme le strain du ventricule droit ou les données IRM de fonction droite. Une population de validation indépendante est bien entendu nécessaire pour confirmer ces résultats.

## CONCLUSION

Notre travail indique que chez les patients suivis pour une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique et/ou une dilatation du ventricule gauche, une surface de l'oreillette droite supérieure ou égale à 18.5 cm<sup>2</sup> est un marqueur pronostique indépendant de mortalité cardiovasculaire. Les paramètres prédictifs usuels tels que le BNP, la classification NYHA ou le pic de VO<sub>2</sub>, apparaissent toujours comme fortement pronostique. Dans cette étude, la dilatation de la surface de l'oreillette droite apparaît même plus intéressante à utiliser que les autres marqueurs de dysfonction ventriculaire droite pour apprécier le risque de mortalité cardiovasculaire. L'utilisation de la FEVD isotopique reste un paramètre important pour prédire la mortalité totale de ces patients. De futurs travaux devront continuer à s'intéresser à l'évaluation de la fonction du ventricule droit chez les insuffisants cardiaques avec dysfonction ventriculaire gauche, y compris à la taille de l'oreillette droite.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
2. Gabet A, Juillière Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012: Trends in hospitalization rates for HF and HF mortality in France. *Eur J Heart Fail*. juin 2015;17(6):583-90.
3. McMurray JJV. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 21 janv 2010;11:362:228-238.
4. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. mars 1999;33(3):598-604.
5. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, et al. Effect of Candesartan on Cause-Specific Mortality in Heart Failure Patients: The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 12 oct 2004;110(15):2180-3.
6. Al-Gobari M, Khatib CE, Pillon F, Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. déc 2013; 13:52 ;1471-2261.
7. Bapojé SR, Bahia A, Hokanson JE, Peterson PN, Heidenreich PA, Lindenfeld J, et al. Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Heart Fail*. mars 2013;6(2):166-73.
8. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 7 août 2015;36(30):1990-7.

9. Moss AJ, Higgins SL, Waldo AL. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med.* 26 dec 1996; 335:1933-1940.
10. Levine SK, Sachs GA, Jin L, Meltzer D. A Prognostic Model for 1-Year Mortality in Older Adults after Hospital Discharge. *Am J Med.* mai 2007;120(5):455-60.
11. Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, Clarke SW, Patterson JH, Blauwet MB, et al. Relation Between Gender, Etiology and Survival in Patients With Symptomatic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* déc 1996;28(7):1781-8.
12. Nahid A, Anusha K, Shabnam M, Paul H, Dean F. Gender differences in the etiology of heart failure: A systematic review: Gender differences in the etiology of heart failure: A systematic review. *J Geriatr Cardiol.* 15 avr 2011;8(1):15-23.
13. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation.* 21 mars 2006;113(11):1424-33.
14. Desai RV, Banach M, Ahmed MI, Mujib M, Aban I, Love TE, et al. Impact of Baseline Systolic Blood Pressure on Long-Term Outcomes in Patients With Advanced Chronic Systolic Heart Failure (Insights from the BEST Trial). *Am J Cardiol.* juill 2010;106(2):221-7.
15. Jindrich S, Ondrej L, Viktor M, Zbynek P, Tomas P, Ladislav D, et al. The Profile and Prognosis of Patients Hospitalised With Heart Failure: The Value of Discharge Blood Pressure and Cholesterol. *Int Heart J.* 2008;49(6):691-705.
16. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med.* mars 2004;116(5):300-4.
17. Masson S. Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem.* 22 juin 2006;52(8):1528-38.
18. Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Eapen ZJ, Xian Y, Schwamm LH, et al. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in-hospital outcomes: Findings from the Get With The Guideline–Heart Failure Registry. *Am Heart J.* déc 2013;166(6):1063-1071.e3.

19. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* mars 2000;35(3):681-9.
20. Kearney MT, Fox KAA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* nov 2002;40(10):1801-8.
21. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* sept 2002;40(6):1106-13.
22. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* déc 2003;42(11):1933-40.
23. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol.* sept 2008;52(10):818-27.
24. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, et al. Predictive Value of Low Relative Lymphocyte Count in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights from the EVEREST Trial. *Circ Heart Fail.* nov 2012;5(6):750-8.
25. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors Related to Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure With Systolic Dysfunction: The HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail.* janv 2012;5(1):63-71.
26. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/Vco2 slope versus peak Vo2 in systolic heart failure: A meta-analysis of the published literature. *Am Heart J.* déc 2010;160(6):1004-14.
27. De Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* mai 2004;43(9):1584-9.
28. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak Oxygen Consumption as a Predictor of Death in Patients With Heart Failure Receiving  $\beta$ -Blockers. *Circulation.* 10 mai 2005;111(18):2313-8.

29. Follath F, Cleland JGF, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* nov 1998;32(5):1167-72.
30. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: Comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). *J Heart Lung Transplant.* nov 2011;30(11):1236-43.
31. Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA, St. John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* mai 2002;39(9):1450-5.
32. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* oct 1998;32(4):948-54.
33. De Groote P, Fertin M, Goéminne C, Petyt G, Peyrot S, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. *Eur Heart J.* nov 2012;33(21):2672-9.
34. Meluzín J. Prognostic Importance of the Right Ventricular Function Assessed by Doppler Tissue Imaging. *Eur J Echocardiogr.* déc 2003;4(4):262-71.
35. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* janv 2001;37(1):183-8.
36. Sallach JA, Tang WHW, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right Atrial Volume Index in Chronic Systolic Heart Failure and Prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* mai 2009;2(5):527-34.
37. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 15 juill 2019; 10.1002/1548.
38. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 19 sept 2019; 10.1056.1911303.
39. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 11 sept 2014;371(11):993-1004.

40. De Groote P, Isnard R, Assyag P, Clerson P, Ducardonnet A, Galinier M, et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail.* déc 2007;9(12):1205-11.
41. De Groote P, Isnard R, Clerson P, Jondeau G, Galinier M, Assyag P, et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology: The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail.* janv 2009;11(1):85-91.
42. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey: Adherence to heart failure guidelines. *Eur J Heart Fail.* mai 2016;18(5):514-22.
43. Ivanov A, Mohamed A, Asfour A, Ho J, Khan SA, Chen O, et al. Right atrial volume by cardiovascular magnetic resonance predicts mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Ai T, éditeur. PLOS ONE.* 3 avr 2017;12(4):e0173245.
44. Altes A, Appert L, Delelis F, Guyomar Y, Menet A, Ennezat P-V, et al. Impact of Increased Right Atrial Size on Long-Term Mortality in Patients With Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol.* mars 2019;123(6):936-41.
45. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* avr 1995;25(5):1143-53.

## ANNEXES

**Table 1 : analyse multivariée avec analyse continue des valeurs : paramètres indépendants liés à la mortalité cardiovasculaire incluant le TAPSE**

Paramètres	Wald	RR [95%IC]	p
BNP global	60.704	1.19 [1.14 – 1.24]	<0.0001
VO2 théorique	41.673	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
Age	21.924	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
Natrémie	16.412	1.06 [1.03 – 1.09]	<0.0001
NYHA	14.939		0.001
NYHA classes III + IV	14.909	1.62 [1.27 – 2.07]	<0.0001
NYHA classe II	4.387	1.64 [1.03 – 2.59]	0.036
Diamètre VG	13.435	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
Surface de l'OG	9.722	1.02 [1.00 – 1.03]	0.002
Diurétiques de l'anse	6.848	1.48 [1.10 – 1.99]	0.009
Hémoglobine	5.018	1.07 [1.01 – 1.14]	0.025

**Table 2 : analyse multivariée avec analyse continue des valeurs : paramètres indépendants liés à la mortalité cardiovasculaire incluant l'onde S tricuspide**

Paramètres	Wald	RR [95%IC]	P
BNP global	67.660	1.21 [1.15 – 1.26]	<0.0001
VO2 théorique	41.784	1.02 [1.01 – 1.02]	<0.0001
Age	20.338	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
Natrémie	15.959	1.06 [1.03 – 1.09]	<0.0001
NYHA	14.946		0.001
NYHA classes III + IV	14.497	1.62 [1.26 – 2.07]	<0.0001
NYHA classe II	6.009	1.81 [1.13 – 2.90]	0.014
Diamètre VG	11.418	1.02 [1.01 – 1.03]	0.001
Surface de l'OG	10.348	1.02 [1.01 – 1.04]	0.001
Diurétiques de l'anse	6.326	1.45 [1.09 – 1.93]	0.012

**Table 3 : analyse multivariée avec analyse continue des valeurs : paramètres indépendants liés à la mortalité totale incluant le TAPSE**

<b>Paramètres</b>	<b>Wald</b>	<b>RR [95%IC]</b>	<b>p</b>
<b>VO2 théorique</b>	57.134	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
<b>BNP global</b>	51.723	1.16 [1.11 – 1.20]	<0.0001
<b>Age</b>	35.264	1.03 [1.02 – 1.04]	<0.0001
<b>NYHA</b>	16.815		<0.0001
<b>NYHA classes III + IV</b>	16.448	1.60 [1.27 – 2.00]	<0.0001
<b>NYHA classe II</b>	7.065	1.69 [1.15 – 2.49]	0.008
<b>Diamètre VG</b>	13.270	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
<b>Amiodarone</b>	8.884	1.39 [1.12 – 1.74]	0.003
<b>Uricémie</b>	6.756	1.01 [1.00 – 1.02]	0.009
<b>FEVD</b>	5.415	1.01 [1.00 – 1.02]	0.020

**Table 4 : analyse multivariée avec analyse continue des valeurs : paramètres indépendants liés à la mortalité totale incluant l'onde S tricuspide**

<b>Paramètres</b>	<b>Wald</b>	<b>RR [95%IC]</b>	<b>p</b>
<b>BNP global</b>	100.295	2.21 [1.16 – 1.25]	<0.0001
<b>Natrémie</b>	41.472	1.09 [1.06 – 1.11]	<0.0001
<b>NYHA</b>	39.282		<0.0001
<b>NYHA classes III + IV</b>	37.049	1.89 [1.54 – 2.31]	<0.0001
<b>NYHA classe II</b>	18.373	2.19 [1.53 – 3.13]	<0.0001
<b>Age</b>	34.938	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
<b>FEVD</b>	17.207	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
<b>Amiodarone</b>	16.426	1.53 [1.24 – 1.87]	<0.0001
<b>Diamètre VG</b>	14.081	1.02 [1.01 – 1.03]	<0.0001
<b>Hémoglobine</b>	7.202	1.08 [1.02 – 1.13]	0.007
<b>Uricémie</b>	6.059	1.00 [1.00 – 1.01]	0.014
<b>Digoxine</b>	4.324	1.32 [1.02 – 1.72]	0.038

**AUTEUR : Nom : RAMOND**

**Prénom : Charline**

**Date de Soutenance : vendredi 18 octobre 2019**

**Titre de la Thèse : Impact pronostique de la surface de l'oreillette droite dans l'insuffisance cardiaque systolique**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Cardiologie**

**DES + spécialité : Cardiologie et maladies vasculaires**

**Mots-clés : insuffisance cardiaque systolique, surface oreillette droite**

**Résumé :**

Contexte : la stratification pronostique des patients est un enjeu majeur de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique. Plusieurs paramètres tels que le BNP, la dysfonction systolique du ventricule gauche et le pic de VO<sub>2</sub> sont des marqueurs pronostiques de mortalité cardiovasculaire bien établis. Notre objectif était d'étudier la surface de l'oreillette droite, en tant que paramètre pronostique de mortalité cardiovasculaire dans cette population.

Méthode : nous avons inclus tous les patients consécutifs porteurs d'une insuffisance cardiaque avec une altération de la FEVG et/ou une dilatation du ventricule gauche, qui ont été hospitalisés pour la réalisation d'un bilan pronostique entre janvier 1998 et décembre 2016 au CHU de Lille. Chaque patient a été évalué sur le plan clinique, biologique, morphologique et a effectué une épreuve d'effort métabolique et un Holter-ECG. Le critère de jugement principal était la mortalité cardiovasculaire, en incluant la transplantation cardiaque en urgence et l'assistance cardiaque.

Résultats : sur les 1565 patients inclus, la mortalité cardiovasculaire s'élève à 34% soit 530 patients, après un suivi médian de 5.06 [2.53 – 8.28] ans. L'augmentation de la surface de l'oreillette droite au-dessus de 18.5cm<sup>2</sup> augmente le risque d'1.57 [1.26 – 1.96] fois d'avoir un décès d'origine cardiovasculaire. Les autres paramètres indépendants de mortalité cardiovasculaires connus comme le BNP, la classification NYHA ou la dilatation ventriculaire gauche sont retrouvés dans cette étude. La surface de l'oreillette droite n'apparaît pas comme un marqueur pronostique de la mortalité toutes causes.

Conclusion : chez les patients suivis pour une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique, la dilatation de la surface de l'oreillette droite est un marqueur pronostique indépendant de mortalité cardiovasculaire. Il semble même dans cette étude être plus intéressant à utiliser que d'autres marqueurs de dysfonction ventriculaire droite.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Didier KLUG**

**Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN**

**Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE**