

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Valeur pronostique de l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire en
complément de l'échocardiographie d'effort pour stratifier le risque de
l'insuffisance mitrale primaire pauci-symptomatique**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre à 18h
au Pôle Formation

par Denis DUBOIS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Monsieur le Professeur André VINCENELLI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur A. COISNE

Liste des abréviations

AHA	American Heart Association
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ARA II	Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
AVC	Accident Vasculaire Cerebral
BNP	Peptide Natriurétique de type B
BPM	Battement Par Minute
$C_{(a-v)}O_2$	Coefficient d'Extraction de l'Oxygène
DTDVG	Diamètre TéléDiastolique du Ventricule Gauche
DTSVG	Diamètre TéléSystolique du Ventricule Gauche
EFX	Epreuve d'effort Cardio-Pulmonaire
ESC	European Society of Cardiology
ETO	Echographie Trans-Oesophagienne
ETT	Echographie Trans-Thoracique
FA	Fibrillation Atriale
FC	Fréquence Cardiaque
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FMT	Fréquence Maximale Théorique
FR	Fraction de Regurgitation
SLG	Strain Global Longitudinal
Hb	Hémoglobine
HTP	Hypertension Pulmonaire
HR	Hazard Ratio
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IFVP	Inversion du Flux Veineux Pulmonaire
IM	Insuffisance Mitrale
IMC	Indice de Masse Corporelle
ITV	Intégrale Temps Vitesse
METs	Metabolic Equivalent of Task
NYHA	New York Heart Association
OD	Oreillette Droite

OG	Oreillette Gauche
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAP	Pression Artérielle Pulmonaire
PAPS	Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
Qc	Débit Cardiaque
QR	Quotient Respiratoire
RER	Quotient d'échange respiratoire
SOR	Surface de l'Orifice Régurgitant
SOD	Surface de l'Oreillette Droite
SOG	Surface de l'Oreillette Gauche
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TDE	Temps de Décélération de l'Onde E
VE	Débit Ventilatoire Expiré
VES	Volume d'Éjection Systolique
VD	Ventricule Droit
VG	Ventricule Gauche
VCI	Veine Cave Inférieure
VO2	Consommation d'O2
VCO2	Production de CO2
VOGi	Volume de l'Oreillette Gauche Indexé
VR	Volume Régurgité
VTDVG	Volume TéléDiastolique du Ventricule Gauche
VTSVG	Volume TéléSystolique du Ventricule Gauche
W	Watt

Table des matières

1	INTRODUCTION	12
1.1	Généralités.....	12
1.1.1	Définition de l'insuffisance mitrale chronique	12
1.1.2	IM primaire et secondaire.....	12
1.1.3	Évolution naturelle d'une l'IM primaire	12
1.1.4	Évaluation échographique d'une IM primaire	13
1.2	Traitement de l'IM primaire sévère	14
1.3	Indication chirurgicale de l'IM primaire sévère	15
1.3.1	Niveaux de preuve et classe de recommandation	15
1.3.2	IM sévère symptomatique	17
1.3.3	IM sévère non symptomatique	17
1.3.3.1	Recommandation de classe I	17
1.3.3.1	Recommandation de classe IIa et IIb	18
1.4	IM sévère non symptomatique : stratégies de prise en charge.....	19
1.4.1	Surveillance active.....	19
1.4.2	Chirurgie précoce	20
1.4.3	Quelle stratégie choisir ?.....	21
1.5	Paramètres pronostics de l'IM sévère primaire, au repos	22
1.6	Paramètres pronostics de l'IM sévère primaire, à l'effort	23
1.6.1	Évaluation des symptômes et utilité des tests d'effort.....	23
1.6.2	Paramètres pronostics à l'effort	24

1.6.2.1	Capacité fonctionnelle	25
1.6.2.2	Échocardiographie d'effort.....	25
1.6.2.3	Épreuve cardio-pulmonaire (EFX)	26
1.6.3	Comparaison de la valeur pronostique de l'échocardiographie d'effort à celle de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire.....	29
1.7	Objectif de l'étude.....	29
2	MATERIEL ET METHODES	32
2.1	Population de l'étude	32
2.2	Données échocardiographiques.....	32
2.3	Données de l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire	34
2.4	Suivi des patients	35
2.5	Analyse statistique	36
3	RESULTATS	37
3.1	Caractéristiques cliniques et biologiques	37
3.2	Caractéristiques échocardiographiques de repos et d'effort	38
3.2.1	Echocardiographie de repos.....	40
3.2.1	Echocardiographie d'effort	40
3.2.1.1	A 25 watts.....	40
3.2.1.2	Au pic de l'exercice	41
3.3	Caractéristiques de l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire.....	41
3.4	Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'une VO₂ < 80 %	43
3.5	Facteurs prédictifs d'événement au cours du suivi.....	45

3.5.1	Durée de suivi et survenue d'événement	45
3.5.2	Facteurs associés à la survenue d'événements à 1500 jours en analyse univariée	45
3.5.1	Facteurs associés à la survenue d'événements à 1500 jours en analyse multivariée.....	49
3.6	Maximalité des tests d'effort.....	49
4	<i>DISCUSSION</i>.....	51
4.1	Évaluation de la capacité aérobie dans l'IM primaire asymptomatique.....	51
4.2	Épreuve d'effort cardio-pulmonaire et échocardiographie d'effort, des outils pronostics d'événements cardiovasculaires majeurs.....	53
4.3	Comparaison EFX et ETT d'effort	56
4.4	Limites de l'étude	57
4.5	Implications cliniques	58
5	<i>CONCLUSION</i>.....	60
	<i>Références bibliographiques</i>	62

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités

1.1.1 Définition de l'insuffisance mitrale chronique

On définit par insuffisance mitrale (IM) un reflux de sang par perte d'étanchéité de la valve mitrale, du ventricule gauche (VG) vers l'oreillette gauche (OG). Il s'agit de la deuxième valvulopathie la plus fréquente, nécessitant parfois une prise en charge chirurgicale (1).

On différencie les IM aiguës (perforation, délabrement, rupture de cordage, ...) d'installation brutale, cliniquement bruyante et de prise en charge urgente, des IM chroniques dont l'évolution est plus progressive sur des années.

1.1.2 IM primaire et secondaire

Il existe 2 types d'IM : primaire et secondaire.

L'IM primaire, appelée également organique, est une maladie propre à l'appareil valvulaire avec une atteinte des feuillets, de l'anneau ou des cordages. Les lésions évoluent progressivement durant de nombreuses années, le plus souvent à cause d'une dégénérescence des tissus.

L'IM secondaire, appelée également fonctionnelle est due à une maladie du ventricule gauche qui se dilate ou dont la cinétique segmentaire ventriculaire est anormale, entraînant une déformation de l'appareil mitral et empêchant son bon fonctionnement. La valve n'est pas intrinsèquement défectueuse.

1.1.3 Évolution naturelle d'une l'IM primaire

Lors de la systole ventriculaire, le sang est à la fois éjecté de manière physiologique vers l'aorte, et de manière pathologique vers l'OG. La régurgitation est responsable d'une surcharge en volume dans le VG et en amont de celui-ci. La surcharge en volume entraîne

une surcharge en pression. Les mécanismes d'adaptation pour normaliser les pressions intra cavitaires sont une dilatation progressive du VG et de l'OG.

L'évolution naturelle de l'IM chronique est l'aggravation par progression des lésions ou de la taille de l'anneau mitral (2). Les mécanismes d'adaptation deviennent progressivement insuffisants. Il apparaît une augmentation des pressions VG, OG et du réseau vasculaire pulmonaire. Il survient initialement une dysfonction diastolique VG, puis une dysfonction systolique VG avec une dégradation du strain global longitudinal (SLG) puis de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Ces anomalies peuvent être irréversibles en cas de maladie évoluée.

Sur le plan clinique, les changements structurels et fonctionnels initiaux sont silencieux. L'insuffisance mitrale est une maladie chronique restant asymptomatique pendant des années. Les symptômes apparaissent lorsque les mécanismes compensatoires sont dépassés, provoquant alors une limitation fonctionnelle, une dyspnée d'effort initialement, et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

1.1.4 Évaluation échographique d'une IM primaire

L'évaluation d'une IM est essentiellement faite par échographie doppler, permettant d'en déterminer le mécanisme, la sévérité, les conséquences et la probabilité de réparation. L'échographie transthoracique (ETT) est dans la plupart des cas suffisante. L'échographie trans-oesophagienne (ETO) est un examen de seconde intention en raison de son caractère semi-invasif et permet une meilleure caractérisation de l'IM lorsque l'ETT est insuffisante.

La description anatomique utilisant la classification de Carpentier et l'orientation du jet régurgitant en Doppler couleur précisent le mécanisme de la lésion et la probabilité de réparation. La quantification (ou sévérité) de la fuite mitrale doit être effectuée de manière intégrative en incluant des paramètres qualitatifs (morphologie valvulaire, doppler couleur

du jet régurgitant, doppler continu du jet régurgitant), semi-quantitatifs (vena contracta, flux veineux pulmonaire, vitesse de l'onde E, rapport de l'ITV mitral/aortique) et quantitatifs (aire de l'orifice régurgitant, volume régurgitant). Les conséquences de la régurgitation mitrale sont évaluées en mesurant la FEVG, la taille du VG, le volume de l'OG et en estimant la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) (3) (4).

1.2 Traitement de l'IM primaire sévère

Aucun traitement médical n'est capable de modifier l'histoire évolutive naturelle ou d'améliorer le profil hémodynamique ou clinique d'une IM sévère. En cas d'IM évoluée sévère et ayant une répercussion clinique ou échographique, la seule prise en charge améliorant le pronostic est la chirurgie (5).

Il existe 2 types de chirurgie : la plastie mitrale correspondant à une réparation de la valve ou le remplacement de la valve mitrale avec implantation d'une néo-valve biologique ou mécanique.

La plastie mitrale permet de rétablir une espérance de vie au niveau de celle de la population générale. Elle présente de meilleurs résultats en comparaison au remplacement valvulaire mitral. Elle est associée à de meilleurs résultats en termes de morbi-mortalité péri-opératoire, à court ainsi qu'à long terme et est associée à une meilleure fonction ventriculaire gauche postopératoire lorsqu'elle est réalisée avant l'apparition de symptômes, d'altération contractile ou de dilatation du VG, d'hypertension pulmonaire et de fibrillation auriculaire. Elle réduit les risques de complications plus spécifiques aux valves prothétiques, comme le risque thrombo-embolique ou hémorragique induit par une anticoagulation pour la valve mécanique, la détérioration valvulaire progressive pour la valve biologique et le risque d'endocardite infectieuse (6) (7).

Il est donc recommandé de pratiquer une plastie mitrale en première intention plutôt qu'un remplacement de la valve mitrale dès lors que l'anatomie est compatible. L'option chirurgicale est parfois envisagée plus rapidement lorsque la plastie est réalisable. Cependant, c'est une technique plus difficile que le remplacement valvulaire.

1.3 Indication chirurgicale de l'IM primaire sévère

1.3.1 Niveaux de preuve et classe de recommandation

Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à la question posée. Les recommandations sont classées en grade A, B ou C (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Niveau de preuve des recommandations

Recommandation	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve. Une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve. Une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve.

La gradation des recommandations fondée sur le niveau de preuve scientifique de la littérature ne présume pas obligatoirement du degré de force de ces preuves. L'appréciation de la force des recommandations repose sur le niveau d'évidence scientifique et l'interprétation des experts.

Les experts sélectionnés pour la rédaction des lignes directrices des recommandations internationales ont entrepris un examen complet des preuves publiées pour la prise en charge de l'IM primaire. Une évaluation critique des procédures diagnostiques et thérapeutiques a été effectuée, intégrant l'évaluation du rapport risque-bénéfice. Le niveau de preuve et la force de recommandation ont été pesés et classés selon des échelles prédéfinies, comme indiqué dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Classe de recommandation

Classe de recommandation		Définition	Suggestion formulée
Classe I		Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure donnée est bénéfique, utile, efficace	Est recommandé / indiqué
Classe II	Classe IIa	Conflit de preuves et/ou divergence d'opinion sur l'utilité/l'efficacité du traitement ou de la procédure en question.	Devrait être considéré
	Classe IIb		Peut être considéré
Classe III		Preuve ou accord général que le traitement ou la procédure donné n'est pas utile / efficace, et dans certains cas peut être nuisible	N'est pas recommandé

1.3.2 IM sévère symptomatique

Dans l'IM sévère, la mortalité opératoire est plus élevée et la survie post-opératoire à long terme est plus faible en cas de symptômes (8). En ce sens, les recommandations prônent la chirurgie dans le cas de l'IM sévère symptomatique selon une classe IB (3) (4).

1.3.3 IM sévère non symptomatique

Alors que l'indication de la prise en charge de l'IM symptomatique ne fait plus débat, celle de l'IM asymptomatique reste parfois incertaine. Enriquez-Sarano *et al.* ont mis en évidence un pronostic défavorable en l'absence d'intervention avec, à 5 ans, une mortalité toutes causes confondues de 22% et une mortalité cardiaque de 14% (9). Toute la difficulté est d'identifier les patients qui doivent bénéficier d'une chirurgie et ceux qui peuvent bénéficier d'une surveillance active.

1.3.3.1 Recommandation de classe I

Les conditions de charge sont favorables dans l'IM et une FEVG « normale » dans ce contexte est d'environ 70 %. Selon des recommandations de classe I B (3) (4), les sociétés internationales recommandent la chirurgie en cas d'IM sévère asymptomatique en présence d'une altération de la FEVG < 60% ou d'une altération de la contraction radiale représentée par un diamètre télésystolique ventriculaire gauche (DTSVG) ≥ 45 mm pour l'ESC (European Society of Cardiology) ou ≥ 40 mm selon l'AHA (American Heart Association) (7) (10).

Lorsque les indications de classe I sont atteintes, la chirurgie doit être rapidement menée. Une prise en charge alors précoce dans les 2 mois a montré de meilleurs résultats en terme de survie (11).

1.3.3.1 Recommandation de classe IIa et IIb

La chirurgie est indiquée selon une classe IIa B dans les recommandations internationales (3) (4), en cas d'apparition de fibrillation atriale (FA) (12) ou d'hypertension pulmonaire (HTP) de repos ≥ 50 mmHg (13).

Alors que l'AHA recommande une prise en charge dès un DTSVG ≥ 40 mm, l'ESC envisage une prise en charge chirurgicale avec une indication de classe IIa C en cas de DTSVG entre 40 et 45 mm (8), en présence de critères spécifiques. Ces critères sont une pratique de la chirurgie dans un centre expert, une probabilité de plastie durable de la valve $> 95\%$, un risque de mortalité $< 1\%$; et qu'il existe de manière associée soit un flail leaflet (prolapsus avec éversion de l'extrémité de la valve dans l'oreillette gauche), soit une dilatation OG conséquente avec un VOG indexé > 60 ml/m² en rythme sinusal.

En cas de suivi échographique rapprochée, l'AHA recommande depuis 2017 selon une classe IIa C, une chirurgie en cas d'altération progressive du DTSVG, même s'il reste < 40 mm, ou de la FEVG, même si elle reste $\geq 60\%$. (14)

Considérant les excellents résultats de la plastie mitrale, les recommandations américaines recommandent la chirurgie respectivement en classe IIa B, uniquement lorsqu'elle est réalisée dans un centre expert, si la probabilité de réparation durable de la valve est $> 95\%$, et lorsque le risque de mortalité est $< 1\%$.

La synthèse des niveaux de recommandation de l'IM primaire sévère est présentée dans le **tableau 3.**

Tableau 3. Synthèse des niveaux de recommandation de l'IM primaire sévère

	Recommandations internationales	Classe I	Classe IIa
IM sévère symptomatique	Similaire AHA/ESC		
IM sévère Asymptomatique	Similaire AHA/ESC	FEVG < 60%	FA
			HTP de repos ≥ 50 mmHg
	Spécifique ESC	DTSVG ≥ 45 mm	DTSVG 40 - 45 mm, si chirurgie dans un centre expert, probabilité plastie durable > 95%, risque de mortalité < 1%
			Et - flail leaflet - ou dilatation OG (indexé > 60 ml/m ²) en rythme sinusal
Spécifique AHA	DTSVG ≥ 40 mm	Altération progressive du DTSVG ou de la FEVG	
		Si chirurgie dans un centre expert, probabilité de plastie durable > 95%, risque de mortalité < 1%	

1.4 IM sévère non symptomatique : stratégies de prise en charge

Depuis plusieurs années, il existe un débat concernant le moment optimal pour recourir à la chirurgie chez les patients atteints d'IM primaire asymptomatique en l'absence d'indication opératoire de classe I ou IIa. Il existe deux stratégies de prise en charge : la stratégie de surveillance active et celle de la chirurgie précoce, qui sont détaillés dans les sections ci-dessous.

1.4.1 Surveillance active

La solution de « surveillance active » consiste en un suivi rapproché tous les 3 à 12 mois afin de dépister la survenue d'événement clinique ou paraclinique fournissant un niveau de preuve robuste amenant à proposer la chirurgie.

Rosenhek *et al.* en 2006, ont suivi de manière rapprochée 132 patients atteints d'IM modéré à sévère pauci-symptomatique, en recourant à la chirurgie dès lors qu'un critère de grade I ou IIa des recommandations internationales apparaissait. La survie sans nécessité de chirurgie était de 92% à 2 ans, 78% à 4 ans et 65% à 6 ans. Ils ont montré que le résultat péri-opératoire était comparable et que la survie à moyen terme à 8 ans n'était pas différente de celle de la population normale (15). De la même manière, Zilberszac *et al.* en 2018, ont montré que la survie globale précoce et à long étaient comparables (16).

1.4.2 Chirurgie précoce

Dans les centres de chirurgie d'excellence et à haut volume, il est parfois proposé une prise en charge plus agressive avec une chirurgie rapide de l'IM pauci-symptomatique, surtout lorsque la plastie est envisageable. L'objectif est d'intervenir avant l'apparition de symptôme ou de complication potentiellement irréversible.

L'équipe de Kang, en 2009, a randomisé 447 patients atteints d'IM sévère pauci-symptomatique, soit pour une prise en charge chirurgicale précoce, soit pour une stratégie de surveillance. Le groupe traité par chirurgie avait un meilleur taux de survie sans événement (mortalité opératoire, décès cardiaque, reprise opératoire, insuffisance cardiaque) à 7 ans par rapport au groupe surveillance, à savoir, 99% contre 85%. Cependant la stratégie de surveillance était définie par une consultation annuelle ou un simple entretien téléphonique (17). Suri *et al.* en 2013, sur la base d'un registre, ont comparé 1021 patients selon la même méthode. La survie à 10 ans était plus élevée chez les patients dans le groupe chirurgie précoce (86% contre 69%) (18). Finalement, une méta-analyse de 2015 montre une réduction significative (HR = 0,38) de la mortalité à long terme ainsi qu'une plus grande probabilité de réussite de la plastie avec une approche chirurgicale précoce par rapport à la surveillance (19).

1.4.3 Quelle stratégie choisir ?

Les données de la littérature sont donc discordantes. Ces études, surtout basées sur des registres, comparaient la chirurgie précoce à une « surveillance » n'impliquant pas un suivi rapproché systématique, structuré dans un centre de référence, par consultation et échographie. Ainsi ces différentes études ne fournissent pas de preuve concluante et robuste en faveur d'une chirurgie précoce systématique.

Les patients peuvent rester asymptomatiques pendant de longues périodes et la chirurgie mitrale est un geste lourd et techniquement difficile surtout en cas de plastie mitrale. Le succès de cette chirurgie peut être inhomogène et la chirurgie ne garantit pas toujours l'absence d'événement cardiaque et valvulaire, ni même de solution définitive. Les taux de réparation, de mortalité opératoire et de morbidité dépendent du volume des centres hospitaliers. La mortalité opératoire en cas de chirurgie d'une IM peut être < 1% pour les centres à volume élevé, définis par un nombre de chirurgies > 140 par an, et atteindre 3% pour les centres à faible volume, définis par un nombre de chirurgie < 35 par an (20).

Le choix du moment approprié pour une intervention chirurgicale est un exercice difficile. Il doit intégrer :

- Des paramètres cliniques et échographiques par un praticien expérimenté,
- La possibilité d'un suivi rapproché en centre de référence,
- La possibilité d'une chirurgie en centre d'excellence et la probabilité d'une plastie durable
- Et bien évidemment la préférence du patient.

Actuellement, la combinaison du timing et d'une chirurgie de qualité est la clé d'une prise en charge réussie.

Pour tenter d'apporter une réponse plus précise quant à la stratégie à privilégier, un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national, nommé "REVERSE MR", a débuté en 2016 dans plus de 20 centres experts français. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert, comparant la chirurgie précoce à la surveillance active dans les IM sévères asymptomatiques, sans indication chirurgicale classique, à faible risque opératoire et haute probabilité de plasticité. Le critère de jugement étant la mortalité totale et la morbidité cardiovasculaire durant un suivi de 5 ans. Les résultats sont attendus dans les prochaines années.

1.5 Paramètres pronostics de l'IM sévère primaire, au repos

Il existe des paramètres de repos associés de manière indépendante au pronostic et aux événements à long terme. Ces paramètres peuvent être d'ordre clinique : un âge avancé, la présence de symptômes (21) ou l'apparition de FA (22). Ils peuvent être d'ordre échographique : une altération de la FEVG $< 60\%$, une augmentation du DTSVG ≥ 40 mm, une dégradation progressive de la FEVG ou du DTSVG (23), un flail leaflet (prolapsus avec éversion de l'extrémité de la valve dans l'OG) (21), une hypertension pulmonaire (HTP) de repos > 50 mmHg (24), un volume indexé de l'oreillette gauche ≥ 60 ml/m² (13), une surface de l'orifice régurgitant (SOR) > 40 mm² (9), une altération du SLG $< -18\%$ (25). Ils peuvent aussi être d'ordre biologique avec le dosage du peptide natriurétique de type B (BNP) > 105 pg/mL, qui est une neuro-hormone synthétisée par les cellules cardiaques en réponse à l'augmentation de la pression intracavitaire (26).

La synthèse des paramètres pronostics de l'IM primaire sévère au repos est présentée dans le **tableau 4**.

Tableau 4. Paramètres pronostics de l'IM primaire sévère asymptomatique, au repos

Caractéristiques cliniques	Paramètre biologique	Paramètres échographiques
<ul style="list-style-type: none">• Age avancé• Symptômes• FA	<ul style="list-style-type: none">• BNP > 105 pg/mL	<ul style="list-style-type: none">• FEVG < 60%• DTSVG > 40 mm• Altération progressive de la FEVG ou du DTSVG• Flail leaflet• HTP de repos > 50 mmHg• Volume indexé OG ≥ 60 ml/m²• SOR > 40 mm²• SLG < -18%

1.6 Paramètres pronostics de l'IM sévère primaire, à l'effort

1.6.1 Évaluation des symptômes et utilité des tests d'effort

La régurgitation est un phénomène dynamique dont la gravité est fonction des conditions de charge ventriculaire (qualité du remplissage ventriculaire déterminant la précharge et obstacle à l'éjection ventriculaire déterminant la post-charge) et de l'inotropisme cardiaque, c'est à dire la qualité de la contraction ventriculaire. L'augmentation du travail cardiaque à l'exercice modifie les conditions de charge et l'inotropisme, pouvant induire une aggravation de l'IM chez près d'un tiers des patients (27).

Les symptômes sont indispensables dans la compréhension du stade physiopathologique de l'insuffisance mitrale sévère. Ils peuvent s'expliquer par une dégradation de la fonction diastolique VG, de la compliance OG, des pressions de remplissage VG, de la pression artérielle pulmonaire ou de la fonction systolique VG. La présence de symptômes est un déterminant clé. La chirurgie est indiquée dès lors que le patient devient symptomatique. Il est donc fondamental d'identifier les patients qui sont véritablement symptomatiques à cause de l'IM et ceux qui sont faussement asymptomatiques. L'identification des symptômes est d'évaluation très difficile puisqu'ils sont subjectifs. D'une part, la symptomatologie peut être sous-estimée chez des patients avec un mode de vie sédentaire.

L'IM est une pathologie chronique qui s'aggrave très progressivement et il n'est pas rare que les patients adaptent leurs activités quotidiennes afin d'éviter les symptômes : subjectivement, ils ne décrivent pas de symptômes mais objectivement ils sont limités dans leurs capacités fonctionnelles. D'autre part, la part de dyspnée imputé à la seule valvulopathie peut être surestimée. La dyspnée comme symptôme de présentation peut avoir des étiologies multiples tel qu'un déconditionnement physique, une obésité, une pathologie pulmonaire, etc ...

Les patients se plaignent initialement de dyspnée à l'effort alors que l'évaluation classique de cette valvulopathie se fait par une ETT réalisée au repos. La gravité de l'IM au repos peut parfois être discordante avec la gravité de la symptomatologie rapportée à l'effort. Des examens pratiqués à l'effort permettent donc de rétablir l'objectivité de l'évaluation de la capacité fonctionnelle. Ils permettent d'évaluer les symptômes en établissant un lien avec la gravité de l'IM ou de ses répercussions, de comprendre le mécanisme de la dyspnée d'effort et de contribuer à la stratification individuelle du risque.

1.6.2 Paramètres pronostics à l'effort

Il existe des paramètres à l'effort associés de manière indépendante au pronostic. Ils peuvent être liés à la capacité fonctionnelle en termes de charge lors d'une épreuve d'effort standard, à des paramètres échocardiographiques à l'effort, ou encore à la capacité aérobie en épreuve d'effort cardio-respiratoire (EFX). La synthèse des paramètres pronostics de l'IM primaire sévère à l'effort est présentée dans le **tableau 5**. Ces paramètres sont détaillés dans les rubriques suivantes.

Tableau 5. Paramètres pronostics de l'IM primaire sévère asymptomatique, à l'effort.

Paramètres fonctionnels	Paramètres biologiques	Paramètres échographiques
<ul style="list-style-type: none">• Capacité fonctionnelle < 85% des METs théoriques• Capacité aérobie ≤ 84% de la VO2 max théorique	<ul style="list-style-type: none">• BNP à l'effort ≥ 64 pg/mL	<ul style="list-style-type: none">• Majoration de l'IM ≥1 grade, ou SOR ≥ 10 mm² ou VR ≥ 15 mL• HTP au début de l'exercice ≥ 60 mmHg• Absence de réserve contractile : amélioration < 5% de la FEVG, ou < 2% du SLG• Dysfonction ventriculaire droite à l'effort : TAPSE < 18 mm

1.6.2.1 Capacité fonctionnelle

Naji *et al.* ont pratiqué un test d'effort sur un groupe de 576 patients atteints d'IM sévère pauci-symptomatique. Ils ont montré que les patients capables d'atteindre 100% de la valeur prédite théorique en METs¹ (n=399) selon leur âge et leur sexe, avaient d'excellents résultats pronostics, et le fait de retarder l'intervention chirurgicale > 1 an (médiane de 28 mois) ne modifiait pas ces résultats (28). Inversement, il a été montré que les patients qui atteignaient < 85% de la valeur prédite théorique en METs avaient un risque accru d'événements, tels que le décès, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et la progression vers l'insuffisance cardiaque congestive (29).

1.6.2.2 Échocardiographie d'effort

Elle permet une évaluation des paramètres échographiques à différentes étapes de l'exercice. Une évaluation échographique à l'effort peut être révélatrice de troubles hémodynamique expliquant les symptômes d'effort. Les paramètres pronostics échographique d'effort sont nombreux et ont fait l'objet de recommandations par l'ESC (30) : aggravation de l'IM (≥ 1 grade, ou SOR ≥ 10 mm² ou VR ≥ 15 mL) (27), absence de réserve

¹ METs : Metabolic Equivalent of Task, qui est une unité de dépense énergétique.

contractile (amélioration < 5% de la FEVG, ou < 2% du SLG) (31) (32) et dysfonction ventriculaire droite à l'effort (TAPSE < 18 mm) (33).

Une HTP d'effort, définie par une augmentation des pressions artérielles pulmonaire systolique (PAPS) au pic de l'effort ≥ 60 mmHg, est également un marqueur de mauvais pronostic (34) (35) (36). Ce critère avait d'ailleurs fait son apparition dans les recommandations ESC de 2012 selon une classe IIb en faveur d'une chirurgie. Cependant, il peut être physiologique d'avoir une augmentation des PAPS à l'effort. Mahjoub *et al* ont constaté, chez des sujets sains, une PAPS à l'effort ≥ 60 mmHg chez 36 % d'individus âgés de 60 à 70 ans et chez 50 % après 70 ans (37). En réalité, c'est plutôt le délai et l'ampleur de l'augmentation des PAPS à l'exercice qui est le plus pertinent en matière de pronostic. Toubal *et al* ont montré, chez des patients ayant une IM asymptomatique, qu'une augmentation brusque des PAPS > 15 mmHg pour un faible niveau d'exercice multipliait par 2 le risque d'événements cardiovasculaires (chirurgie mitrale, FA, insuffisance cardiaque, hospitalisation, ou mort d'origine cardiaque). Il est également à noter que dans cette étude, le niveau de PAPS au repos et à l'exercice était similaire chez les patients ayant ou non une augmentation des PAPS > 15 mmHg pour un faible niveau d'exercice (38). C'est en ce sens que l'HTP au pic de l'effort a été retiré des dernières recommandations ESC publiées en 2017.

1.6.2.3 Épreuve cardio-pulmonaire (EFX)

L'EFX permet l'étude du parcours de l'oxygène (O₂) depuis son inspiration à sa consommation musculaire (VO₂). Dans la mitochondrie, l'oxydation des substrats (lipides, glucides, protéines) est un processus qui libère de l'énergie. Ainsi l'analyse de la consommation d'O₂ permet de déterminer précisément la capacité fonctionnelle. Il s'agit d'une évaluation de la performance globale.

Elle aide au diagnostic de l'origine d'une limitation secondaire à une limitation d'organe participant au transport ou à la consommation de l'O₂. Cet examen permet donc d'étudier la capacité aérobie maximale, de définir s'il existe une limitation en comparaison à des valeurs théoriques et de déterminer l'origine d'une dyspnée : inadaptation du système cardio-circulatoire, respiratoire (pathologie pulmonaire ou échangeur des gaz), musculaire périphérique ou trouble de l'extraction de l'O₂ (surtout représenté par l'anémie). La valeur du pic de VO₂ permet d'appréhender les adaptations cardio-circulatoires à l'effort. Selon l'équation de Fick, la VO₂ correspond au produit du débit cardiaque (Qc) par l'extraction périphérique d'O₂ (C_(a-v)O₂) :

$$VO_2 \text{ mL/min} = Qc \text{ mL/min} \cdot C_{(a-v)}O_2 \text{ mL/L} \quad [1]$$

Le débit cardiaque est le produit du volume d'éjection systolique (VES) par la fréquence cardiaque (FC) :

$$Qc \text{ mL/min} = VES \text{ mL/bat} \cdot FC \text{ bat/min} \quad [2]$$

Le pouls d'oxygène est le rapport entre la consommation d'O₂ et la FC.

$$\text{Ainsi, le pouls d'O}_2 \text{ mL/bat} = VO_2 \text{ mL/min} / FC \text{ bat/min} \quad [3]$$

$$= VES \text{ mL/bat} \cdot C_{(a-v)}O_2 \text{ mL/L} \quad [4]$$

Une anomalie du pouls d'O₂ est donc le reflet d'une altération du volume d'éjection systolique cardiaque ou de l'extraction périphérique de l'O₂.

Messika *et al.* ont étudié en 2006 une population de 134 patients porteurs d'une IM modéré à sévère pauci-symptomatique en réalisant à l'inclusion une EFX et une ETT de repos. Il a été montré que 19% des patients avaient une capacité aérobie altérée définie par un pic de VO₂ ≤ 84% de la théorique prédite (adaptée à l'âge et au sexe). Au sein de cette population,

à 4 ans, 53,8% ont présenté un événement clinique (décès, insuffisance cardiaque, aggravation de symptômes, arythmie auriculaire) ou une chirurgie mitrale motivée par l'aggravation des symptômes ou dégradation des paramètres ETT. Les patients dont la capacité aérobie était réduite présentaient un taux plus élevé d'événements cliniques ou chirurgicaux que ceux dont la capacité aérobie était normale ($66 \pm 11\%$ vs. $29 \pm 5\%$, $p = 0.001$) (**Figure 1**). Par ailleurs, le pouls d'O₂ était significativement plus faible chez les patients dont la capacité aérobie était réduite. Il n'existait aucun paramètre échographique de repos associé de manière indépendante au pic de VO₂ (39).

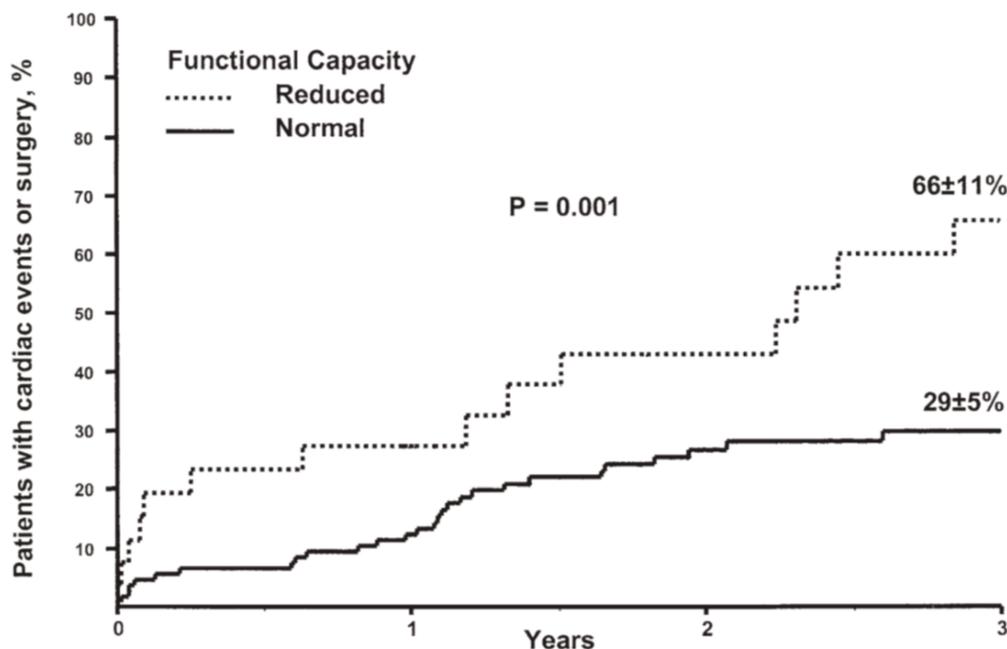


Figure 1. Résultat clinique après un test d'effort cardio-pulmonaire affichant les courbes de Kaplan-Meier en fonction de la capacité aérobie obtenue, classée comme normale (ligne pleine) ou réduite (ligne pointillée), en fonction de l'obtention d'une valeur supérieure ou inférieure à 84 % de la VO₂ attendue pour l'âge, le sexe et la présence d'un excès de poids. Le point final mesuré est l'incidence d'événements cliniques (décès, insuffisance cardiaque ou nouvelle arythmie auriculaire) ou l'indication d'une chirurgie mitrale (39).

1.6.3 Comparaison de la valeur pronostique de l'échocardiographie d'effort à celle de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire

Dans l'insuffisance mitrale asymptomatique primaire, beaucoup d'études se sont intéressées au caractère pronostic de l'ETT d'effort. Moins d'études se sont intéressées au caractère pronostic de l'EFX.

A notre connaissance, il existe une seule étude qui ait étudié à la fois le caractère pronostic de l'ETT d'effort et de l'EFX dans une population de patients atteint d'IM primitive asymptomatique. Dans ce travail de Suzuki *et al.*, 49 patients ont bénéficié d'une ETT d'effort et d'une EFX à l'inclusion. Le seul paramètre d'ETT d'effort associé à une capacité aérobie altérée, défini par un pic de VO₂ < 80,4% de la théorique, était le niveau de PAPS au pic de l'effort. Ils ont montré que l'augmentation de la PAPS à l'effort et une altération des capacités aérobies étaient associées à une augmentation de la survenue de symptômes à 2 ans. Dans ce travail, le caractère symptomatique correspondait à l'apparition d'une dyspnée, d'un angor, de vertiges ou d'une syncope (34). Il s'agit là d'une évaluation à court terme, sur peu de patients et dont le critère de jugement composite est peu robuste puisque basé sur l'apparition de multiples symptômes d'ordre subjectif et peu spécifique de l'IM. De plus la nécessité d'un recours à une chirurgie mitrale au cours du suivi n'était pas recueillie.

1.7 Objectif de l'étude

Le pronostic de certains patients atteints d'IM primaire sévère asymptomatique peut être parfois sombre (9), devant conduire à une prise en charge chirurgicale rapide pour une sous-population sélectionnée. Dans ce contexte, la surveillance active a montré les preuves de son efficacité et de sa sécurité (15). A l'heure où le timing de l'intervention est un défi

majeur, cette surveillance active nécessite des outils de dépistage précoce d'une mauvaise tolérance de cette fuite sévère. Il est indispensable de déterminer les patients à risque d'événement avant que les mécanismes de compensation de la régurgitation massive ne soient dépassés et que la morbi-mortalité péri-opératoire ou au long cours ne se dégrade. En ce sens, il est primordial de dépister les patients véritablement symptomatiques et de déterminer l'imputabilité de l'IM.

Les tests à l'effort représentent une aide à l'évaluation quantitative et objective des capacités fonctionnelles permettant d'expliquer les symptômes à l'effort, d'aider à la détermination du caractère symptomatique ou non symptomatique et de dépister les patients à risque de mauvais pronostic en l'absence de chirurgie. Il a été déterminé que près de 20% des patients, décrits pourtant comme asymptomatique, présentaient une limitation de leur capacité aérobie en EFX, non prévisible par les paramètres d'ETT de repos (39).

En pratique quotidienne clinique, il se dégage une situation de gestion difficile : la discordance entre la gravité échocardiographique de l'IM et les symptômes rapportés. En effet, certains patients peuvent rapporter une symptomatologie d'essoufflement marquée alors que l'IM est évaluée comme modérée en échocardiographie ; et à l'inverse certains patients se déclarent asymptomatique alors que l'IM est massive en échocardiographie.

Dans une population de patients présentant une IM primaire modéré à sévère discordante, nos objectifs de travail ont été :

- De déterminer si la capacité aérobie réduite, définie par un pic de $VO_2 < 80\%$ de la valeur prédite, était associée à des paramètres pronostics de gravité en ETT de repos et d'effort.
- De déterminer la valeur pronostique de ces examens en termes d'événement cardiovasculaire majeure ou de recours à une chirurgie mitrale.

- De déterminer la valeur additive de l'EFX dans la stratification du risque.

Dans l'insuffisance mitrale, beaucoup d'études se sont consacrées à l'évaluation du risque en ETT d'effort, mais peu se sont intéressées à l'EFX. Notre hypothèse est qu'une altération des capacités aérobies est un facteur pronostic de survenue d'événement cardiovasculaire majeure ou de recours à une chirurgie mitrale ; et que l'EFX est un examen permettant d'affiner et de mieux stratification le risque dans l'insuffisance mitrale, en complément à l'ETT d'effort.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 Population de l'étude

Les patients porteurs d'une IM primitive modérée à sévère discordante paucisymptomatique et référés dans les centres Hospitalo-Universitaire de Lille ont été évalués de manière prospective. Le cardiologue référent a enregistré les antécédents médicaux-chirurgicaux d'ordre cardiovasculaire, les facteurs de risque cardiovasculaire et les traitements d'ordre cardiovasculaire. Tous les patients ont bénéficié dans les 2 mois d'une ETT de repos, d'une ETT d'effort et d'une EFX.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : une IM aigüe, secondaire ou minime, une autre valvulopathie \geq à modérée, un antécédent de chirurgie cardiaque, une incapacité à effectuer un test d'effort, une mauvaise qualité d'image en ETT et un niveau de recommandation de classe I à une prise en charge chirurgicale. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé pour ces explorations lors de la première consultation médicale, conformément au comité d'éthique local.

2.2 Données échocardiographiques

L'examen échocardiographique a été effectué à l'aide d'un échographe E9 Vivid (General Electrics Healthcare). Toutes les données échocardiographiques Doppler ont été stockées sur une station de travail dédiée (logiciel Echo-PAC, General Electrics Healthcare) pour une analyse hors ligne ultérieure. Tous les patients ont fait l'objet d'une évaluation par ETT de repos en décubitus dorsal puis en position semi-assise (45°) pour l'ETT d'effort. Le grade de sévérité de l'IM a été évalué conformément aux recommandations internationales et décrits précédemment (3) (4), réalisé par un échocardiographe expérimenté. La faisabilité

et la reproductibilité de l'ETT d'effort dans l'évaluation de l'IM a été montré dans une précédente étude publiée par notre équipe locale (40). La moyenne de tous les résultats a été calculée sur trois cycles cardiaques. La sévérité de la fuite a été évaluée en utilisant la méthode de la PISA (Proximal Isovelocity Surface Area). La mesure du rayon de PISA a été répétée et moyennée sur au moins 3 cycles avec un flux de convergence optimal, en mésosystole. Le volume régurgité (VR) et la surface de l'orifice régurgité (SOR) ont été calculés par les formules standard. La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) a été dérivée du flux de régurgitation tricuspide en utilisant le gradient de pression systolique transtricuspide calculé par l'équation de Bernoulli simplifiée ($\Delta P=4v^2$, ou V est la vitesse maximale du jet d'insuffisance tricuspide) en additionnant 5 mmHg au repos et 10 mmHg à l'effort pour la pression de l'oreillette droite. Le reste de l'ETT a été réalisée selon les méthodes standard. L'ETT d'effort a été réalisée sur une bicyclette intégrée dans un fauteuil multi-réglable. Aucun médicament n'a été arrêté avant l'examen. Après un travail initial de 25 Watts (W) pendant 2 minutes, la charge de travail a été augmentée de 10 à 20 W toutes les minutes, jusqu'à l'apparition de symptômes ou d'épuisement musculaire. La puissance prédite a été calculée par une formule : $18 - (0,15 \times \text{âge})$ pour les hommes et $14,7 - (0,13 \times \text{âge})$ pour les femmes (41). L'ECG 12 dérivations a été surveillé en permanence et la tension artérielle a été mesurée au repos puis toutes les 2 min pendant l'exercice. La durée de l'exercice a été exprimée en minutes et la charge en pourcentage de la valeur prédite en fonction de l'âge et du sexe. Toutes les données d'exercice 2D et doppler ont été obtenues à 25 W et au pic d'exercice. La même position a été maintenue pendant toute la durée de l'examen.

L'hypertension pulmonaire à l'effort a été définie par une PAPS au pic de l'exercice > 60 mmHg, et une absence de réserve contractile ventriculaire gauche par une absence d'augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 4%.

2.3 Données de l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire

Tous les patients ont subi à l'inclusion une EFX sur tapis roulant ou vélo Ergoline 800® (Sensormedics, Yorba Linda, États-Unis). Aucun médicament n'a été arrêté avant l'examen. Les échanges gazeux respiratoires ont été analysés au cours de l'épreuve. Un protocole de Bruce modifié a été utilisé avec une augmentation progressive de la charge de travail de 10, 15 ou 20 Watts/min, en fonction de la durée d'effort estimé par le clinicien et d'après l'état général du patient et jusqu'à l'apparition de symptômes ou d'épuisement musculaire. La performance maximale en Watt a été convertie en unités métaboliques (METs) et la puissance prédite a été calculée selon les formules déjà mentionnées. L'ECG 12 dérivations a été surveillé en permanence, la tension artérielle a été mesurée au repos et toutes les 2 min pendant l'exercice. Une surveillance de la saturation transcutanée en O₂ (SpO₂) a également été enregistrée en continu. La ventilation minute (VE), la production de dioxyde de carbone (VCO₂), leur rapport (VE/VCO₂) et la consommation d'oxygène (VO₂) ont été mesurées à l'aide d'un pneumotach (Oxycon Pro, Viasys, France). La température ambiante, la pression barométrique et hygrométrique ont été notées. Un calibrage du pneumotach a été réalisé avant chaque examen à l'aide d'une seringue de dosage de 2 L. Le quotient respiratoire (QR) a été défini comme le rapport VCO₂/VO₂. Le pic de VO₂ a été exprimé en pic absolu ou en pic normalisé selon l'âge et le sexe (pourcentage de la valeur prédite selon la formule de Wasserman) (42). Le pouls d'O₂ a été calculé par le rapport VO₂/FC. Le pouls d'O₂ a été défini comme anormal si < 80% de la valeur prédite ou < 100% lorsque les patients étaient sous traitement bêta-bloquant afin de prendre en compte la bradycardie induite. L'exercice a été considéré comme maximal lorsque les patients atteignaient 85 % de la fréquence cardiaque maximale théorique (FMT) ou lorsque le QR était ≥ 1.15. La capacité aérobie a été considérée comme réduite lorsque le pic de VO₂ était de < 80 % de la valeur prédite. La limitation cardiaque a été définie comme un pic de VO₂

< 80% associé à un faible pouls d'O₂. La limitation pulmonaire a été définie comme un pic de VO₂ < 80% associé à une réserve ventilatoire < 20% ou à une désaturation du sang en oxygène (SpO₂ < 92%) pendant l'exercice. La limitation musculaire a été diagnostiquée lorsque la capacité aérobie était réduite sans limitation cardiaque ou pulmonaire. Un échantillon de sang veineux a été prélevé juste avant l'EFX pour mesurer l'hémoglobine (Hb) et le NT-proBNP.

2.4 Suivi des patients

Les patients ont été suivis de manière prospective tous les 6 à 12 mois après l'inclusion avec la réalisation de consultations, d'examens cliniques, d'ETT de repos ou d'entretien téléphonique avec les médecins référents ou le patient lui-même. La prise en charge clinique a été déterminée de manière indépendante par le médecin référent du patient.

Un soin particulier a été apporté à l'obtention des informations composant le critère principal qui est un critère combiné de survenue d'événement, intégrant :

- Le décès d'origine cardiovasculaire ;
- Le décès toute cause
- L'apparition ou l'aggravation d'une symptomatologie dyspnéique
- L'apparition de signes d'insuffisance cardiaque
- La survenue d'un AVC ou d'un AIT
- Le recours à une chirurgie mitrale motivée par l'altération des paramètres échocardiographiques de repos ou l'apparition de nouveaux symptômes lors du suivi

Les événements ont été jugés par deux enquêteurs indépendants qui n'ont pas tenu compte des données cliniques et échocardiographiques.

2.5 Analyse statistique

Les variables continues avec une distribution Gaussienne sont données en moyenne \pm DS. Les variables continues sans distribution Gaussienne sont données sous forme de percentiles médians [25 à 75e]. Les variables catégorielles sont données sous forme de nombre (pourcentage) de patients ayant l'attribut correspondant. Les comparaisons bivariées ont été effectuées à l'aide du t-test pour les variables continues normalement distribuées ou du test U de Mann-Whitney pour les variables non normalement distribuées. Les comparaisons bivariées des variables catégorielles ont été effectuées avec le test du chi carré. Le test de Pearson a été effectué pour évaluer les corrélations potentielles entre le pic de VO₂ et les paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques. Les variables ayant une valeur de $p < 0,10$ sur l'analyse bivariée ont été entrées dans les modèles multivariés. Les événements cliniques liés au temps ont été tracés à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et comparés par des tests log-rangs. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les statistiques ont été réalisées à l'aide de MedCalc v16.4 (Olstead, Belgique).

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques cliniques et biologiques

Dans cette étude, 81 patients présentant une IM primaire modérée à sévère paucisymptomatique ont été inclus de Janvier 2013 à Août 2019. L'âge moyen était de 54 ± 15.9 ans, avec une prédominance masculine (64.2%). Les patients se décrivaient selon l'échelle subjective de dyspnée de la NYHA comme étant en grade 1 (56.8%), grade 2 (38.3%) ou grade 3 (4.9%). Il existait un antécédent de fibrillation atriale chez 8 patients (9.9%) et d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire chez 5 patients (6.2%). Cette population de patients présentait assez peu de facteurs de risque cardiovasculaire représentés par une hypertension artérielle (21%), un tabagisme actif (13.6%), une dyslipidémie (19.8%) et un diabète (7.4%). Ils avaient relativement peu de traitements à visée cardiovasculaires tels que des Béta-bloquants (22.2%), IEC ou ARA II (33.3%), antiagrégants plaquettaires (13.6%), statines (9.9%) ou diurétiques (9.9%).

Les paramètres biologiques étaient dans les limites de la normale avec un taux moyen d'hémoglobine à 14.7 ± 1.41 g/dL et un taux moyen de NT-proBNP à 158.5 [65-282] ng/mL.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients du groupe pic de $VO_2 \geq 80\%$ et du groupe pic de $VO_2 < 80\%$ étaient comparables et sont présentées dans le **tableau 6**.

Tableau 6. Données cliniques et biologiques des patients selon le pic de VO2

	Tous les patients n= 81	Pic VO2 < 80% n = 31	Pic VO2 ≥ 80% n = 50	p
Données Cliniques				
Age (année)	54.3 ± 15.9	51.5 ± 16.3	56.0 ± 15.5	0.21
Sexe masculin, n (%)	52 (64.2)	20 (64.5)	32 (64.0)	0.96
IMC (kg/m ²)	25.0 ± 4.1	24.0 ± 3.7	25.6 ± 4.3	0.08
Surface corporelle (m ²)	1.84 ± 0.20	1.79 ± 0.22	1.87 ± 0.18	0.07
NYHA				0.11
1, n (%)	46 (56.8)	13 (41.9)	33 (66)	
2, n (%)	31 (38.3)	17 (54.8)	14 (28)	
3, n (%)	4 (4.9)	1 (3.2)	3 (6)	
FA, n (%)	8 (9.9)	3 (9.7)	5 (10)	0.95
AVC/AIT, n (%)	5 (6.2)	2 (6.4)	3 (6)	0.94
Hypertension artérielle, n (%)	17 (21)	4 (12.9)	13 (26)	0.71
Tabagisme actif, n (%)	11 (13.6)	6 (19.3)	5 (10)	0.24
Dyslipidémie, n (%)	16 (19.8)	7 (22.6)	9 (18)	0.63
Diabète, n (%)	6 (7.4)	1 (3.2)	5 (10)	0.26
Traitements				
Béta-bloquants, n (%)	18 (22.2)	8 (25.8)	10 (20)	0.52
IEC / ARA II, n (%)	27 (33.3)	12 (38.8)	15 (30)	0.43
Antiagrégant plaquettaires, n (%)	11 (13.6)	6 (19.3)	5 (10)	0.24
Statines, n (%)	8 (9.9)	4 (12.9)	4 (8)	0.48
Diurétiques, n (%)	8 (9.9)	4 (12.9)	4 (8)	0.48
Biologie				
Hémoglobine (g/dL)	14.7 ± 1.41	14.6 ± 1.8	14.8 ± 1.12	0.47
NT-proBNP (ng/mL)	158.5 [65-282]	142.8 [65.5-254.1]	160.5 [65-282]	0.76

AIT, Accident Ischémique Transitoire; ARA II, Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II; AVC, Accident Vasculaire Cerebral; FA, Fibrillation Atriale; IEC, Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion; IMC, Indice de Masse Corporelle; NYHA, échelle de dyspnée de la New York Heart Association; VO2, consommation d'O2.

3.2 Caractéristiques échocardiographiques de repos et d'effort

Les caractéristiques des échocardiographies au repos et à l'effort des patients du groupe pic de VO2 ≥ 80% et du groupe pic de VO2 < 80% sont présentées dans le **tableau 7**.

Tableau 7. Données échocardiographiques des patients selon le pic de VO2

	Tous les patients n = 81	Pic VO2 < 80% n = 31	Pic VO2 ≥ 80% n = 50	p
ETT de repos				
FC (bpm)	71.8 ± 12.8	71.7 ± 13.2	71.8 ± 12.7	0.97
PAS (mmHg)	136 ± 18	131 ± 18	140 ± 17	0.02
PAD (mmHg)	79 ± 11	75 ± 10	82 ± 12	0.008
<i>Mécanisme</i>				
Prolapsus, n (%)	73 (90)	28 (90.3)	45 (90)	0.96
Restriction, n (%)	8 (9.9)	3 (9.7)	5 (10)	0.96
Valve postérieure, n (%)	39 (48.1)	17 (54.8)	22 (44)	0.35
Valve antérieure, n (%)	5 (6.2)	5 (16.1)	0 (0)	0.07
Bivalvulaire, n (%)	32 (39.5)	13 (41.9)	19 (38)	0.73
<i>Quantification</i>				
Grade de l'IM				0.89
Modérée à Sévère, n (%)	41 (51)	16 (51)	25 (50)	
Sévère, n (%)	40 (49)	15 (49)	25 (50)	
SOR (mm ²)	36.0 ± 12.8	37.5 ± 13.8	35.0 ± 12.1	0.41
VR (mL)	47.0 ± 17.3	47.8 ± 16.4	46.6 ± 17.9	0.78
FR (%)	40.4 ± 11.6	41.7 ± 15.0	39.7 ± 9.1	0.58
<i>Retentissement</i>				
FEVG (%)	67.2 ± 6.7	68.9 ± 5.5	66.1 ± 7.2	0.07
DTDVG (mm)	55.8 ± 5.9	55.8 ± 6.7	55.8 ± 5.4	0.99
DTSVG (mm)	34.8 ± 6.2	34.6 ± 7.6	35.0 ± 5.3	0.80
VTDBG (mL)	143.1 ± 34.6	139.2 ± 40.1	144.9 ± 32.0	0.55
SLG (%)	22.2 ± 2.5	22.9 ± 2.2	21.7 ± 2.5	0.08
SOG (cm ²)	28.8 ± 7.0	27.9 ± 6.8	29.4 ± 7.2	0.37
VOGi (mL/m ²)	57.6 ± 17.6	59.7 ± 18.1	56.6 ± 17.5	0.51
PAPS (mmHg)	34.7 ± 9.0	34.4 ± 8.5	34.8 ± 9.3	0.85
TAPSE (mm)	25.9 ± 5.2	25.3 ± 5.9	26.2 ± 4.9	0.54
ETT d'effort				
<i>25w</i>				
FC (bpm)	92.3 ± 14.0	92.5 ± 13.9	92.0 ± 14.2	0.89
PAS (mmHg)	147.6 ± 19.1	146.9 ± 22.5	148.9 ± 17.2	0.83
PAD (mmHg)	82.0 ± 15.1	80.1 ± 16.1	83.1 ± 14.5	0.44
FEVG (%)	66.6 ± 7.8	68.9 ± 6.7	65.4 ± 8.1	0.11
SOR (cm ²)	34.7 ± 14.2	37.0 ± 15.4	33.7 ± 13.7	0.49
TAPSE (mm)	27.8 ± 5.9	26.9 ± 7.2	28.2 ± 5.3	0.49
Gradient OD/VD (mmHg) (n=68)	40.5 ± 12.3	38.9 ± 12.1	41.7 ± 12.4	0.37
<i>Au pic</i>				
FC (bpm)	139.0 ± 25.9	133.4 ± 23.8	142.3 ± 26.7	0.14
PAS (mmHg)	167.4 ± 24.8	168.6 ± 21.1	166.8 ± 26.8	0.76
PAD (mmHg)	90.9 ± 17.8	87.7 ± 15.2	92.7 ± 19.1	0.25
Effort maximal, n (%)	39 (48.1)	11 (35.5)	28 (56)	0.07
Charge maximale (Watts)	117.8 ± 48.7	99.6 ± 37.1	128.7 ± 51.8	0.009
Charge maximale (% théo)	76.4 ± 22.4	66.3 ± 18.1	82.5 ± 22.7	0.0013
FEVG (%)	69.0 ± 8.6	71.5 ± 6.6	67.4 ± 9.4	0.04
Réserve contractile, n (%)	41 (50.6)	19 (61.3)	22 (44)	0.16
SOR (cm ²) (n=38)	35.6 ± 14.5	39.2 ± 16.0	33.5 ± 13.4	0.25
Delta SOR (mm ²)	-0.66 ± 6.67	1.14 ± 5.57	-1.71 ± 7.17	0.21
Augmentation SOR, n (%)	14 (36.8)	6 (42.9)	8 (33.3)	0.56
TAPSE (mm)	27.4 ± 5.8	26.0 ± 6.9	27.9 ± 5.4	0.28
PAPS (mmHg) (n=76)	63.6 ± 14.1	63.9 ± 12.4	63.4 ± 15.2	0.90
HTP d'effort, n (%)	43 (53.1)	19 (61.3)	24 (48)	0.43

DTDVG, Diamètre TéléDiastolique du Ventricule Gauche; DTSVG, Diamètre TéléSystolique du Ventricule Gauche; ETT, Echographie Trans-Thoracique ;FEVG, Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche; FC, Fréquence Cardiaque; FR, Fraction Régurgitante; SLG, Strain Global Longitudinal ;HTP, Hypertension Pulmonaire; IM, Insuffisance Mitrale ; OD, Oreillette Droite; PAD, Pression Artérielle Diastolique; PAS, Pression Artérielle Systolique; PAPS, Pression Artérielle Pulmonaire Systolique; SOD, Surface de l'Oreillette Droite; SOG, Surface de l'Oreillette Gauche; SOR, Surface de l'Orifice régurgitant;

TAPSE, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; VD, Ventricule Droit; VO₂, consommation d'O₂; VOG_i, Volume de l'Oreillette Gauche Indexé; VTDVG, Volume TéléDiastolique du Ventricule Gauche; VR, Volume Régurgitant. HTP d'effort définie par une PAPS > 60 mmHg. Réserve contractile définie par une amélioration ≥ 5% de la FEVG.

3.2.1 Echocardiographie de repos

Le mécanisme de l'IM était représenté par un prolapsus dans 90% des cas, puis une restriction dans 9.9% des cas. Il intéressait le feuillet postérieur dans 48.1%, le feuillet antérieur dans 6.2% et il existait une atteinte bivalvulaire dans 39.5%. Les fuites mitrales étaient classées comme modérées à sévères dans 51% des cas et sévères dans 49% des cas. Il y avait peu de retentissement sur le ventricule gauche, avec une FEVG à 67.2 ± 6.7 %, un SLG en valeur absolue à 22.2 ± 2.5 %, un DTDVG à 55.8 ± 5.9 mm, un VTDVG à 143.1 ± 34.6 mL et un DTSVG à 34.8 ± 6.2 mm. L'oreillette gauche était dilatée avec un VOG_i à 57.6 ± 17.6 mL/m² et une SOG 28.8 ± 7.0 cm². Les pressions artérielles pulmonaires au repos étaient augmentées avec une PAPS à 34.7 ± 9.0 mmHg. La fonction systolique ventriculaire droite était normal avec un TAPSE à 25.9 ± 5.2 mm.

Les PAS et PAD étaient plus faibles dans le groupe pic VO₂ < 80% (respectivement 131 ± 18 mmHg vs. 140 ± 17 mmHg, p=0.02 et 75 ± 10 mmHg vs. 82 ± 12 mmHg, p=0.008). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le mécanisme de l'IM, les paramètres de gravité de la fuite ou les critères de retentissement que sont la FEVG, le DTDVG, le VTDVG, le DTSVG, la SOG, le VOG_i, le SLG, la PAPS ou le TAPSE.

3.2.1 Echocardiographie d'effort

3.2.1.1 A 25 watts

A 25 watts, le gradient OD/VD est de 40.5 ± 12.3 mmHg. L'analyse du gradient OD/VD à faible niveau d'exercice (25W) à l'exercice était faisable chez 68 patients (84%). Il n'existait aucune différence significative entre les groupes lorsque l'on s'intéressait à la FC, la PAS, la PAD, la FEVG, le SOR, le TAPSE ou le gradient OD/VD.

3.2.1.2 Au pic de l'exercice

Au pic de l'exercice, la charge maximale était de 117.8 ± 48.7 watts et représentait 76.4 ± 22.4 % de la charge maximale théorique. L'effort était considéré comme maximal sur le plan de la fréquence cardiaque pour 48.1% des patients et comparable entre les deux groupes. Les patients présentant un pic de VO₂ < 80% ont réalisé un effort moins intense, représenté par une charge maximale en watts et en pourcentage de la valeur prédite théorique plus faible en comparaison avec le groupe où le pic de VO₂ était $\geq 80\%$ (respectivement 99.6 ± 37.1 watts vs. 128.7 ± 51.8 watts, $p=0.009$ et 66.3 ± 18.1 % vs. 82.5 ± 22.7 %, $p=0.0013$). La FEVG moyenne au pic de l'exercice était de 69.0 ± 8.6 % et était de manière significative plus élevée dans le groupe pic VO₂ < 80% (71.5 ± 6.6 vs. 67.4 ± 9.4 , $p=0.04$). La réserve contractile était présente chez 50.6% des patients, le SOR au pic était de 35.6 ± 14.5 cm², le TAPSE au pic était de 27.4 ± 5.8 mm. Parmi les 38 patients dont le calcul du SOR était possible au moment du pic de l'exercice, 14 (36.8 %) présentaient un SOR accrue. L'analyse de la PAPS au pic d'exercice était faisable chez 76 patients (94%). Il existait une HTP d'effort chez 53.1% des patients et la PAPS au pic était de 63.6 ± 14.1 mmHg. Il n'existait aucune différence significative en fonction du pic de VO₂ concernant la FC au pic, la PAS au pic, la PAD au pic, la présence d'une réserve contractile, le SOR au pic, l'augmentation du SOR au pic, le TAPSE au pic, la présence d'une HTP d'effort ou la PAPS au pic.

3.3 Caractéristiques de l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire

Les caractéristiques de l'EFX sont présentées dans le **tableau 8**.

Tableau 8. Données de l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire selon le pic de VO2

	Tous les patients n= 81	Pic VO2 < 80% n = 31	Pic VO2 ≥ 80% n = 50	p
FC au pic (bpm)	148.1 ± 25.7	143.9 ± 27.0	150.6 ± 24.9	0.27
FC maximale sous BB- (bpm)	78.5 ± 13.7	72.5 ± 5.6	83.7 ± 16.8	0.09
FC maximale (% théo)	89.6 ± 12.3	85.9 ± 14.0	95.6 ± 10.2	0.0007
PAS au pic (mmHg)	193.0 ± 25.7	186.0 ± 27.8	196.5 ± 24.3	0.14
PAD au pic (mmHg)	90.3 ± 19.2	83.2 ± 23.6	93.6 ± 16.0	0.049
Charge maximale (Watts)	133.1 ± 50.1	117.5 ± 41.9	142.8 ± 52.8	0.03
Charge maximale (% théo)	95.1 ± 21.5	75.7 ± 15.3	105.1 ± 16.4	<0.0001
QR > 1,15	53 (65.4)	17 (54.8)	36 (72.0)	0.16
Réserve ventilatoire (%)	36.3 ± 13.7	42.8 ± 12.1	33.0 ± 13.3	0.009
Pic VO2 (ml/kg/min)	23.6 ± 6.6	20.7 ± 4.6	25.4 ± 7.1	0.0016
Pic VO2 (% théo)	85.7 ± 15.8	69.7 ± 8.4	95.6 ± 10.2	<0.0001
Pouls d'O2 (mL/bat/min)	12.0 ± 3.8	10.2 ± 3.1	13.2 ± 3.8	0.0005
Pouls d'O2 (% théo)	96.9 ± 19.3	83.1 ± 15.6	105.5 ± 16.3	<0.0001
Pouls d'O2 anormal	23 (28.3)	21 (67.7)	2 (4)	<0.0001
Origine de la limitation				
Cardiaque		21 (67.7)		
Respiratoire		2 (6.5)		
Périphérique		8 (25.8)		

BB-, béta-bloquant; FC, Fréquence Cardiaque; O2, Oxygène; PAD, Pression Artérielle Diastolique; PAS, Pression Artérielle Systolique; QR, Quotient Respiratoire ; VO2, consommation d'oxygène.

Le pic de VO2 était de 23.6 ± 6.6 ml/kg/min, correspondant à 85.7 ± 15.8 % de la valeur prédite théorique. Trente et un patients (38.3%) avaient une capacité aérobie réduite, définie comme un pic de VO2 < 80 % de la valeur prédite théorique. Parmi les patients présentant un pic de VO2 < 80%, 67.7% présentaient un pouls d'O2 anormal. A l'inverse, dans le groupe pic de VO2 ≥ 80%, le pouls d'O2 était anormal chez seulement 4% des patients. Le pouls d'O2 était de 12.0 ± 3.8 ml/bat/min, représentait 96.0 ± 19.3 % de la valeur prédite théorique et était significativement plus faible dans le groupe pic de VO2 < 80% (respectivement 10.2 ± 3.1 ml/bat/min vs. 13.2 ± 3.8 ml/bat/min, p=0.0005 et 83.1 ± 15.6 % vs. 105.5 ± 16.3 %, p<0.0001). Deux patients (6%) présentaient une limitation respiratoire et 8 (26 %) une limitation d'origine périphérique musculaire.

La FC au pic atteignait 89.6 ± 12.3 % de la FC maximale théorique et était significativement moindre dans le groupe pic de VO2 < 80% (85.9 ± 14.0 vs. 95.6 ± 10.2, p=0.0007). La PAD

au pic était significativement plus faible dans le groupe pic VO2 < 80%. La charge maximale était de 133.1 ± 50.1 watts, représentait 95.1 ± 21.5 % de la charge maximale théorique et était significativement moindre dans le groupe pic de VO2 < 80% (respectivement 117.5 ± 41.9 vs. 142.8 ± 52.8, p= 0.03 et 75.7 ± 15.3 vs. 105.1 ± 16.4, p<0.0001). La réserve ventilatoire était significativement plus importante dans la population pic VO2 < 80% (42.8 ± 12.1 vs. 33.0 ± 13.3, p= 0.009). La FC au pic était de 148.1 ± 25.7 bpm et la PAS au pic était de 193.0 ± 25.7 mmHg, comparables entre les deux groupes (respectivement p=0.27 et p=0.14). Le QR était supérieur à 1.15 chez 65.4% des patients et était comparable entre les deux groupes (p=0.16).

3.4 Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'une VO2 < 80 %

Après ajustement, il n'existait aucune association significative entre le pic de VO2 < 80% et les paramètres clinique et ETT de repos. Il n'existe pas non plus d'association significative avec les paramètres pronostics connus en ETT d'effort, à savoir : le SOR, la majoration du SOR à l'effort, la PAPS à 25 watts, la présence d'une réserve contractile, le TAPSE au pic de l'effort, la PAPS au pic de l'effort et la présence d'une HTP d'effort.

L'analyse statistique multivariée des facteurs prédictifs d'une VO2 < 80 % est présentée dans le **tableau 9**.

Tableau 9. Facteurs associés à un pic de VO₂ < 80%

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	p	HR (95% CI)	β±SE	p	HR (95% CI)	β±SE
Age (année)	0.21		-0.004 ± 0.003			
Sexe masculin, n (%)	0.96	0.005 (-0.22;0.23)				
IMC (kg/m ²)	0.08		-0.02 ± 0.01	--	--	--
Tabac, n (%)	0.24	0.18 (-0.13;0.50)				
Diabète, n (%)	0.26	-0.23 (-0.65 ;0.18)				
Hypertension artérielle, n (%)	0.72	-0.05 (-0.30 ;0.21)				
AVC/AIT, n (%)	0.94	0.02 (-0.44;0.47)				
NYHA, n (%)	0.18	0.14 (-0.04;0.33)				
FA, n (%)	0.95	-0.01 (-0.38;0.36)				
NT-proBNP (ng/mL)	0.59		-0.0002 ± 0.0003			
ETT de REPOS						
Prolapsus, n (%)	0.96	0.009 (-0.36;0.37)				
VR (mL)	0.78		0.0006 ± 0.003			
FEVG (%)	0.07		0.015 ± 0.008	--	--	-
DTSVG (mm)	0.80		-0.002 ± 0.009			
SLG (%)	0.09		0.06 ± 0.03			
VOGi (mL/m ²)	0.51		0.002 ± 0.003			
E/E'	0.17		-0.03 ± 0.02			
PAPS (mmHg)	0.85		-0.001 ± 0.006			
ETT d'EFFORT						
Delta SOR (mm ²)	0.21		0.015 ± 0.01			
Augmentation SOR (mm ²)	0.24	0.09 (-0.24 ;0.43)				
PAPS 25 watts (mmHg)	0.37		-0.004 ± 0.0055			
Réserve contractile n (%)	0.16	0.16 (-0.06 ;0.38)				
TAPSE au pic (mm)	0.28		-0.001 ± 0.01			
PAPS au pic (mmHg)	0.90		0.0005 ± 0.004			
HTP d'effort n (%)	0.34	0.11 (-0.12;0.34)				

Modèle multivarié : Stepwise avec inclusion des variables avec p-value < 0.10. AIT, Accident Ischémique Transitoire; AVC, Accident Vasculaire Cerebral; DTSVG, Diamètre TéléSystolique du Ventricule Gauche; E, Vitesses du flux diastolique précoce transmitrale; E', Vitesse annulaire mitrale diastolique précoce; ETT, Echographie Trans-Thoracique ; FA, Fibrillation Atriale; FEVG, Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche; SLG, Strain Global Longitudinal ; HZ, Hazard Ratio; IMC, Indice de Masse Corporelle; NYHA, échelle de dyspnée de la New York Heart Association; PAPS, Pression Artérielle Pulmonaire Systolique; SOR, Surface de l'Orifice régurgitant; TAPSE, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; VO₂, consommation d'O₂; VOGi, Volume de l'Oreillette Gauche Indexé; VR, Volume Régurgitant.

3.5 Facteurs prédictifs d'événement au cours du suivi

3.5.1 Durée de suivi et survenue d'événement

La durée moyenne de suivi était de 71 ± 45 mois. Parmi notre population de 81 patients, 29 (35.8%) patients ont atteint le critère de jugement principal. Parmi les événements cardiovasculaires majeurs, il est survenu :

- Une apparition ou une modification d'une symptomatologie dyspnéique, jugé comme secondaire à l'IM, chez 15 (18.5%) patients ;
- Des signes s'insuffisance cardiaque aigue chez 1 (1.2%) patient ;
- Aucun patient n'a présenté d'AVC ou d'AIT ;
- Aucun patient n'est décédé ;

Une intervention chirurgicale a eu lieu chez 28 (34.6%) patients ; chez 15 (18.5%) patients en raison de l'apparition de nouveaux symptômes et chez 13 (16.0%) patients en raison d'une dégradation des paramètres échocardiographiques de repos, correspondant principalement à une dilatation ou un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche. Dans la population totale opérée, il s'agissait d'un remplacement de valve mitrale dans 6.2% et d'une plastie mitrale dans 93.8% des cas. La motivation pour l'intervention chirurgicale correspondait à une recommandation de classe I dans 63.6% et de classe IIa dans 27.3% des cas.

3.5.2 Facteurs associés à la survenue d'événements à 1500 jours en analyse univariée

Les résultats sont présentés dans le **tableau 10**.

Tableau 10. Facteurs associés à la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à 1500 jours

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	p	HR (95% CI)	$\beta \pm SE$	p	HR (95% CI)	$\beta \pm SE$
Age (année)	0.45		0.008 ± 0.01			
Sexe masculin, n (%)	0.50	1.32 (0.60;2.90)				
IMC (kg/m ²)	0.71		-0.016 ± 0.04			
Tabac, n (%)	0.02	2.76 (1.16;6.57)				
Diabète, n (%)	0.31	0.36 (0.05;2.66)				
Hypertension artérielle, n (%)	0.10	1.91 (0.88;4.14)				
AVC/AIT, n (%)	0.91	0.92 (0.22;3.88)				
NYHA, n (%)	0.65	1.15 (0.63;2.12)				
FA, n (%)	0.07	2.46 (0.93;6.45)				
NT-proBNP (ng/mL)	0.82		-0.0003 ± 0.001			
ETT de REPOS						
Prolapsus n (%)	0.11	5.1 (0.69;37.6)				
VR (mL)	0.0002		0.04 ± 0.01	--		--
LVEF (%)	0.34		0.03 ± 0.03			
DTSVG (mm)	0.049		0.05 ± 0.02	--		--
SLG (%)	0.40		0.08 ± 0.09			
VOGi (mL/m ²)	0.0025		0.04 ± 0.01	--		--
E/E'	0.36		0.06 ± 0.07			
PAPS (mmHg)	0.09		0.03 ± 0.02			
ETT d'EFFORT						
Charge maximale (Watts)	0.21		-0.005 ± 0.004			
Charge maximale (% théo)	0.17		-0.01 ± 0.009			
PAPs 25 watts (mmHg)	0.03		0.04 ± 0.017	0.03		0.04 ± 0.02
FEVG au pic (%)	0.90		-0.002 ± 0.02			
TAPSE au pic (mm)	0.97		-0.001 ± 0.04			
PAPS au pic (mmHg)	0.13		0.02 ± 0.01			
EFX						
Charge maximale (Watts)	0.35		-0.003 ± 0.004			
Charge maximale (% théo)	0.43		-0.008 ± 0.01			
Pic VO2 (% théo)	0.07		-0.02 ± 0.01			
Pic VO2 < 80%, n (%)	0.026	2.31 (1.10;4.82)		0.02	2.56 (1.14;5.74)	
Pouls O2 (% théo)	0.51		-0.007 ± 0.01			
Pouls O2 anormal	0.32	0.68 (0.31;1.47)				

Modèle multivarié avec inclusion des variables avec p-value < 0.10 (3 variables car 31 évènements n/e = 1/10). Accident Ischémique Transitoire; AVC, Accident Vasculaire Cerebral; DTSVG, Diamètre TéléSystolique du Ventricule Gauche; E, Vitesses du flux diastolique précoce transmittale; E', Vitesse annulaire mitrale diastolique précoce; ETT, Echographie Trans-Thoracique; FEVG, Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche; SLG, Strain Global Longitudinal; HR, Hazard Ratio; IMC, Indice de Masse Corporelle; NYHA, échelle de dyspnée de la New York Heart Association; O2, Oxygène; PAPs, Pression Artérielle Pulmonaire Systolique; TAPSE, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; VO2, consommation d'O2; VOGi, Volume de l'Oreillette Gauche Indexé; VR, Volume Régurgitant.

En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'événements cardiovasculaires cliniques majeurs ou chirurgie à 1500 jours (environ 4 ans) étaient le tabac, le VR, le DTSVG, le VOGi, la PAPS à 25 watts et le pic de VO₂ < 80% (**figure 2**). L'antécédent de FA tendait à être significatif (HR95%, IC : 2.46 (0.93;6.45), p=0,07). Il n'existait pas d'association significative avec l'âge, le sexe, l'IMC, le diabète, l'antécédent d'HTA, l'antécédent d'AVC ou AIT, l'antécédent de FA, la classe de dyspnée selon la classification NYHA, le taux de NT-proBNP, la présence d'une prolapsus valvulaire, la FEVG au repos, le SLG, le rapport E/E', la PAPS au repos, la charge maximale en watts ou en pourcentage de la théorique, la FEVG au pic, le TAPSE au pic, la PAPS au pic, la présence d'une HTP d'effort (**figure 3**), le pouls d'O₂ en pourcentage de la valeur prédite théorique ou un pouls d'O₂ anormal (**figure 4**).

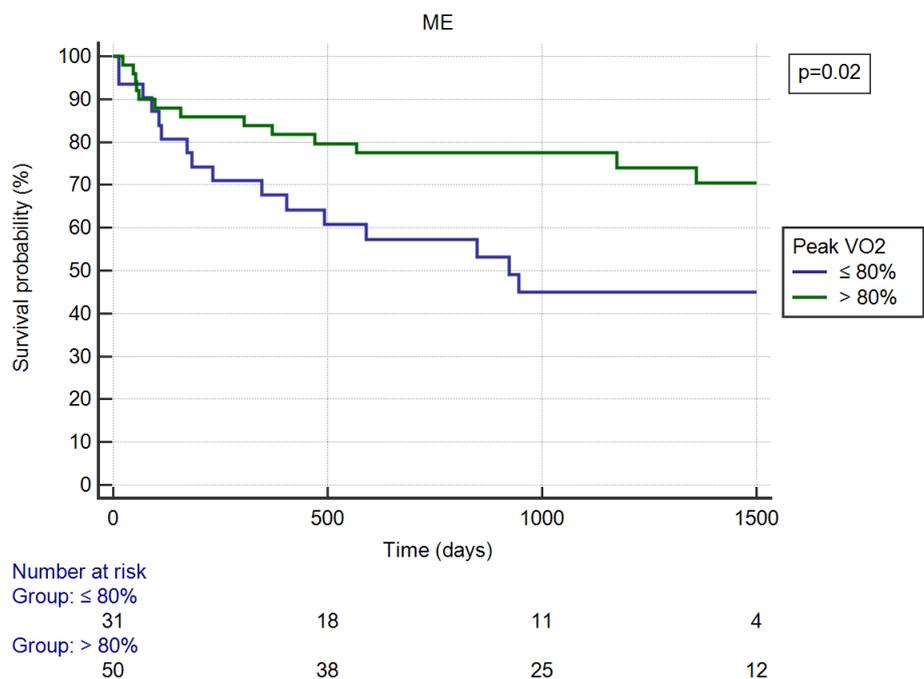


Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de survie sans événement cardiovasculaire majeur (décès, symptômes, insuffisance cardiaque, AVC/AIT, chirurgie mitrale) en fonction du pic de VO₂ en EFX. La ligne bleue représente un pic de VO₂ < 80% et la ligne verte représente un pic de VO₂ ≥ 80%.

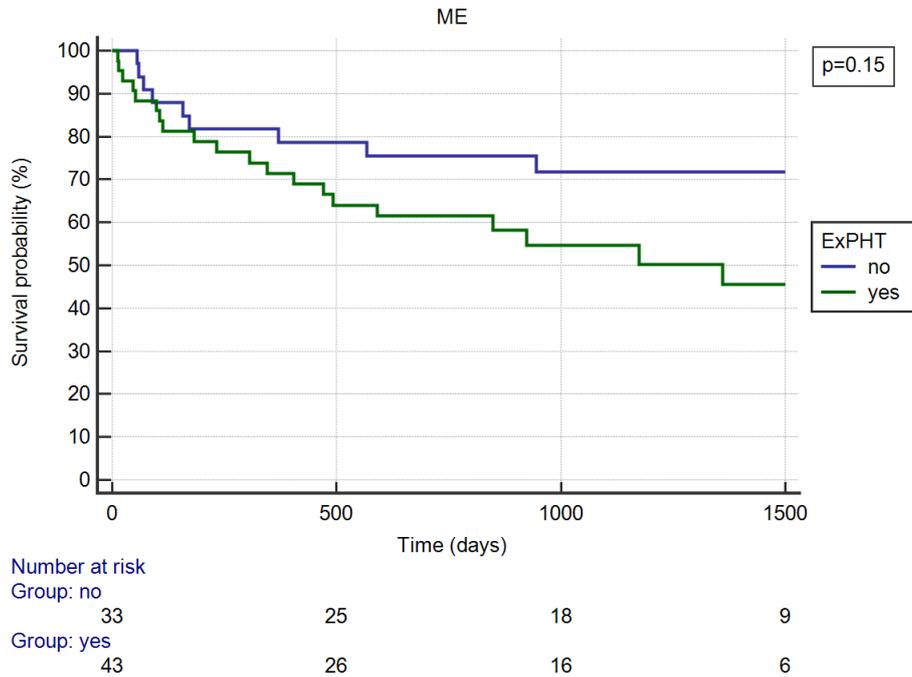


Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier de survie sans événement cardiovasculaire majeur (décès, symptômes, insuffisance cardiaque, AVC/AIT, chirurgie mitrale) en fonction de la présence d'une hypertension pulmonaire d'effort en ETT d'effort, défini comme une PAPS au pic > 60 mmHg. La ligne bleue représente l'absence d'HTP, et la ligne verte représente la présence d'une HTP.

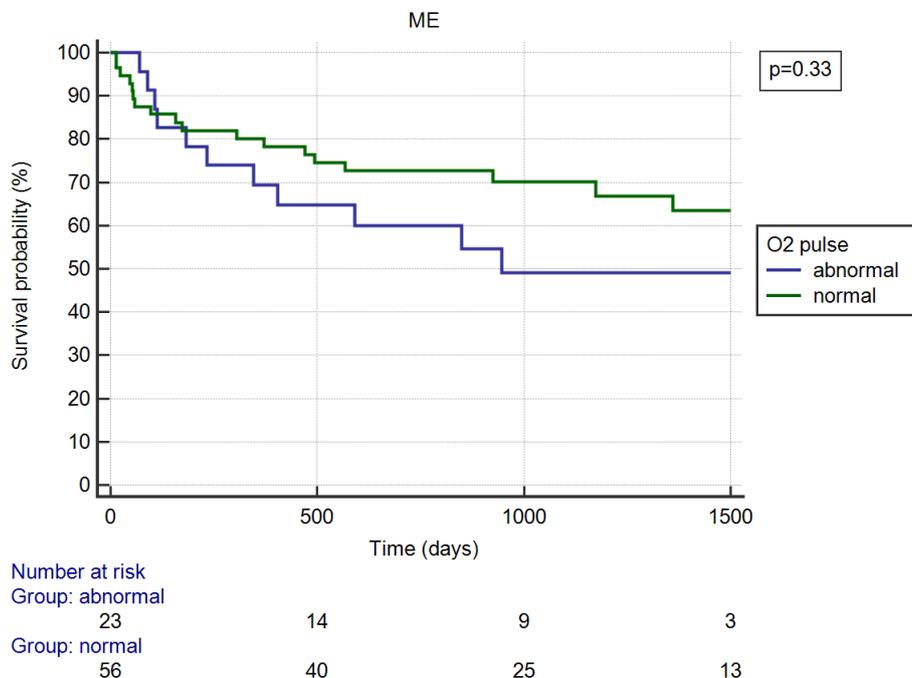


Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier de survie sans événement cardiovasculaire majeur (décès, symptômes, insuffisance cardiaque, AVC/AIT, chirurgie mitrale) en fonction du pouls d'O2 normal/anormal en EFX. La ligne verte représente un pouls d'O2 normal, défini par une valeur $\geq 80\%$ en l'absence d'un traitement par bêta-bloquant et $> 100\%$ en présence d'un traitement par Bêta-bloquant, et la ligne bleue définit un pouls d'O2 anormal lorsque sa valeur est inférieure aux normes citées.

3.5.1 Facteurs associés à la survenue d'événements à 1500 jours en analyse multivariée

Les résultats sont présentés dans le **tableau 10**. Après ajustement, la PAPS à 25 watts et le pic de VO₂ < 80% étaient les seuls paramètres indépendamment associés à la survenue d'événements cardiovasculaires cliniques majeurs ou chirurgie à 1500 jours (respectivement $\beta \pm SE$ 0.04 \pm 0.02, $p=0.03$ et HR 2.56 [1.14;5.74], $p=0.02$).

Il n'a pas été mis en évidence de cut-off significatif de PAPS à 25 watts permettant de discriminer les patients à risque d'événement.

3.6 Maximalité des tests d'effort

On constate que la FC au pic en bpm et en pourcentage de la valeur prédite théorique, la PAS au pic et la charge maximale en watts et en pourcentage de la valeur prédite théorique sont tous plus élevés au cours de l'EFX par rapport à l'ETT d'effort (respectivement 148.1 \pm 25.7 bpm vs. 139.0 \pm 25.9 bpm, $p=0.03$; 89.6 \pm 12.3 % vs. 82.9 \pm 12.5 %, $p=0.001$; 193.0 \pm 25.7 mmHg vs. 167.4 \pm 24.8 mmHg, $p<0.0001$; 133.1 \pm 50.1 W vs. 117.8 \pm 48.7 W, $p=0.05$; 95.1 \pm 21.5 % vs. 76.4 \pm 22.4 %, $p<0.0001$). Il n'y a pas de différence significative entre les examens concernant la PAD au pic.

Ces résultats sont présentés dans le **tableau 11**.

Tableau 11. Maximalité des tests d'effort

	EFX n= 81	ETT d'effort n= 81	p
FC au pic (bpm)	148.1 ± 25.7	139.0 ± 25.9	0.03
FC maximale (% théo)	89.6 ± 12.3	82.9 ± 12.5	0.001
PAS au pic (mmHg)	193.0 ± 25.7	167.4 ± 24.8	<0.0001
PAD au pic (mmHg)	90.3 ± 19.2	90.9 ± 17.8	0.85
Charge maximale (Watts)	133.1 ± 50.1	117.8 ± 48.7	0.05
Charge maximale (% théo)	95.1 ± 21.5	76.4 ± 22.4	<0.0001

ETT, Echographie Trans-Thoracique; EFX, Epreuve d'effort cardio-pulmonaire; FC, Fréquence Cardiaque; PAD, Pression Artérielle Diastolique; PAS, Pression Artérielle Systolique;

La **figure 5** montre qu'il existe une corrélation statistiquement significative entre la charge en watt réalisé en EFX ou en ETT d'effort ($p < 0.001$).

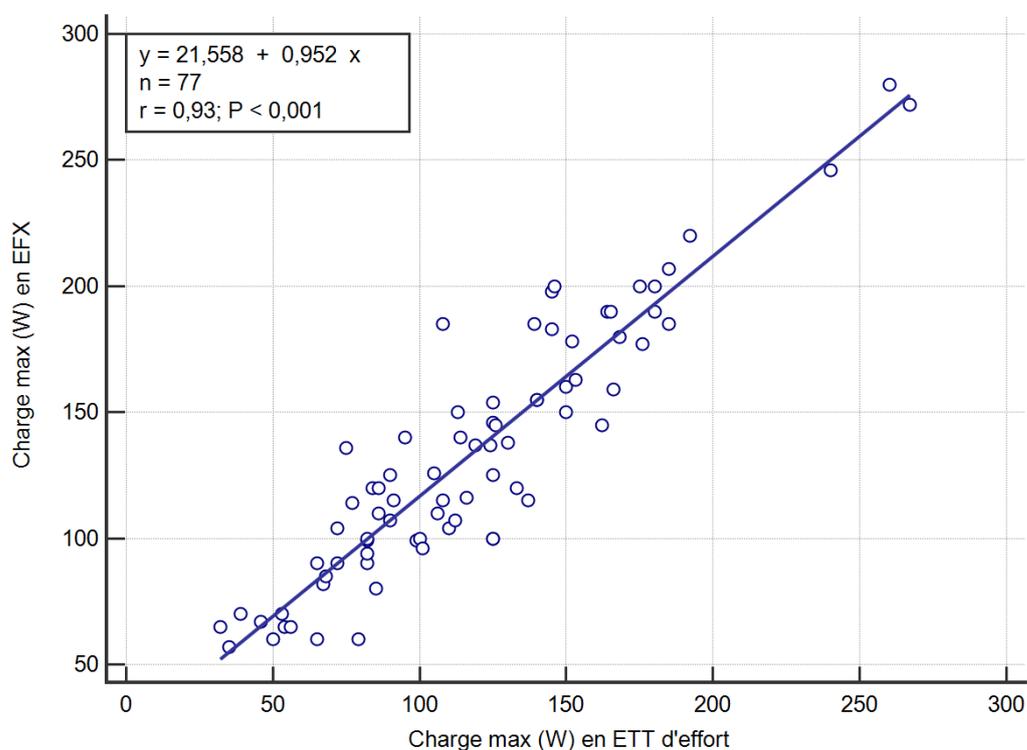


Figure 5. Diagramme de corrélation de la charge maximale en Watts (W) entre l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire (EFX) et l'échocardiographie (ETT) d'effort.

4 DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de la plus grande étude prospective comparant la valeur pronostique à long terme de la capacité aérobie en EFX aux paramètres pronostics d'échographique d'effort dans une population de patients présentant une IM primaire modérée à sévère discordante. Nos principales conclusions sont les suivantes :

(i) 38.3% des patients ayant une IM modérée à sévère paucisymptomatique ont un pic de VO₂ altéré < 80%, associée à un pouls d'O₂ anormal dans 67.7% des cas, témoignant dans la majorité des cas d'une limitation d'origine cardiaque

(ii) Aucun paramètre clinique ou échocardiographique de repos n'était associé à un pic de VO₂ < 80% ou aux événements cardiovasculaires majeurs ou chirurgie mitrale

(iii) Le pic de VO₂ < 80% n'est corrélé à aucun paramètre pronostic connu de l'IM à l'effort

(iv) Le niveau d'effort est plus intense en EFX qu'en ETT d'effort ;

(v) le pic de VO₂ altéré < 80% et la PAPS à 25 watts sont prédicteurs à long terme d'événements cardiovasculaires cliniques majeures ou de chirurgie.

4.1 Évaluation de la capacité aérobie dans l'IM primaire asymptomatique

Plus d'un tiers des patients (38.3%) de notre étude ont une capacité fonctionnelle aérobie diminuée. Ces données divergent quelque peu des travaux de Messika *et al.* (39) et Naji *et al.* (29) montrant une prévalence moindre de la limitation fonctionnelle à 20 - 25%, alors que les seuils pathologiques définissant la limitation étaient moins sévères que dans notre étude (respectivement pic de VO₂ < 85% de la valeur prédite théorique et charge maximale en

METs \leq 85 % de la valeur prédite théorique). Les caractéristiques des patients et les paramètres de gravité échographique de la fuite mitrale étaient globalement comparables avec notre étude. Cependant, nous avons choisi d'explorer les patients présentant une discordance entre la gravité échocardiographique de l'IM et les symptômes. Les patients étaient pour certains pauci-symptomatiques et non pas strictement asymptomatiques, ce qui représente une situation fréquente en pratique quotidienne. La dyspnée est un symptôme extrêmement subjectif, à la fois aux yeux du patient et du cardiologue, qui peut être surestimé en cas de déconditionnement et de pathologies intercurrentes associées, ou sous-estimé chez des patients présentant une IM chronique qui adaptent leur niveau d'effort. Cependant, il est maintenant bien connu que l'apparition de symptômes dans l'IM est un critère majeur de morbi-mortalité (8). Notre étude accentue l'importance des tests à l'effort dans l'IM asymptomatique afin de dépister les patients véritablement symptomatiques en raison de l'IM et ne pas méconnaître des patients faussement asymptomatiques.

Il est intéressant de noter que le pouls d'O₂ de notre population est anormal dans 67.7% des cas, permettant de définir une limitation fonctionnelle d'origine cardiaque. En effet, en l'absence d'anémie, le pouls d'O₂ est le reflet d'une altération du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche antérograde. A l'opposé, chez les patients possédant un pic de VO₂ \geq 80%, le pouls d'O₂ est normal dans 92% des cas, témoignant d'un VES adapté à l'effort. L'EFX ne détecte pas seulement une altération de la capacité fonctionnelle aérobie mais peut également aider à définir l'origine cardiaque ou non des symptômes et de définir les caractéristiques d'une limitation cardiaque. Le pic de VO₂ donne une évaluation fonctionnelle globale du patient pendant un exercice maximal.

Il est à noter que le pic de VO₂ n'est pas associé à la gravité de fuite mitrale dans notre étude.

La charge maximale en watts et en pourcentage de la valeur prédite théorique est naturellement moindre dans la population avec un pic de VO₂ < 80%, étant donné que la puissance mécanique développée lors d'une EFX évolue de manière linéaire avec la VO₂ (43).

Chez les patients asymptomatiques, l'EFX montre un large éventail de capacité fonctionnelle aérobie, allant de supranormale à nettement réduite pour des paramètres de gravité échographique d'IM comparables. Plusieurs facteurs peuvent conduire à un déconditionnement périphérique expliquant les différences de tolérance à l'exercice. Il a été montré chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG préservée ou altérée, qu'il existait une limitation du transport et de l'utilisation de l'oxygène périphérique en raison d'une réduction de la densité capillaire dans le muscle squelettique, d'une altération de la sympatholyse, d'une altération de l'organisation mitochondriale et d'une perte sélective des fibres musculaires oxydatives de type 1 (44).

4.2 Épreuve d'effort cardio-pulmonaire et échocardiographie d'effort, des outils pronostics d'événements cardiovasculaires majeurs

De précédentes études ont déjà établi le caractère pronostic à moyen terme d'événements cliniques ou de chirurgie des tests d'effort basés sur une réduction de la capacité fonctionnelle évaluée en METs (28) (29) ou une réduction de la capacité fonctionnelle aérobie en EFX (39). Les résultats de notre étude vont dans le même sens. En effet, nos données montrent qu'un pic de VO₂ < 80% de la valeur prédite théorique est un facteur

pronostic d'événement cardiovasculaire majeur à long terme (HR 2.56 [1.14;5.74], p=0.02). A 1500 jours (environ 4 ans), la survie sans événement est de 45% lorsque le pic de VO₂ est < 80% et de 70% lorsque le pic de VO₂ est ≥ 80%. Parmi nos patients, 34.6% ont eu recours à une intervention chirurgicale pendant leur suivi, dont 53.6% en raison de la survenue de symptômes et 46.4% en raison de dégradation des paramètres échographiques. La motivation pour l'intervention chirurgicale correspondait à une recommandation de classe I dans 63.6% et de classe IIa dans 27.3% des cas.

Les autres paramètres associés à une survie sans événement diminuée étaient, en analyse univariée, le tabagisme, le VR, le DTSVG, le VOGi, la PAPS à 25 watts ; mais seule la PAPS à 25 watts restait associé aux événements en analyse multivariée. Parmi ces données, le DTSVG et le VOGi sont des critères pronostics de repos bien connus pour aggraver le pronostic dans l'IM sévère (13) (23).

Dans notre étude, la présence d'une HTP d'effort, définie par une PAPS ≥ 60 mmHg au pic de l'effort, n'est pas associée à la survenue d'événement cardiovasculaire majeur au cours du suivi, mais semble s'approcher de la significativité (p=0.13). C'est un critère classique en ETT d'effort de survenue d'événement (35) (36) et avait même fait irruption dans les recommandations ESC de 2012 selon une classe IIb, avant d'en être retiré en 2017. Hasuda *et al.* ont couplé la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit avec une épreuve d'effort. Ils ont montré que le développement de l'hypertension pulmonaire d'effort est un facteur limitant important pour la capacité d'exercice (45). Cependant, l'utilité des informations fournies au pic de l'exercice est controversée. Les pression artérielles pulmonaires augmentent de manière physiologique au cours de l'effort. En effet, Mahjoub *et al.* ont constaté que la PAPS peut atteindre des valeurs > 60 mmHg chez les individus sains (37). Il est maintenant suspecté que le processus pathologique soit une augmentation rapide des PAPS pour un effort faible. Récemment, Toubal *et al.* ont montré qu'une augmentation

précoce de la PAPS > 15 mmHg à un faible niveau d'exercice était associée à une multiplication par deux du risque d'événements cardiaques chez les patients asymptomatiques atteints d'IM primaire (38). Notre étude tend à confirmer cette hypothèse puisqu'une PAPS élevée à 25 watts est prédictive de survenue d'événements cardiovasculaire en analyse multivariée. Une attention particulière doit donc être accordée à l'évaluation des PAPS à un faible niveau d'exercice plutôt qu'au pic de l'effort. La problématique actuelle reste qu'il n'existe pour le moment aucune définition consensuelle de l'HTP d'effort précoce. Dans notre travail, nous avons choisi arbitrairement le niveau de 25 Watts pour l'étude à faible effort des PAPS. Malheureusement, nos données n'ont pas permis de définir un cut-off précis de delta de PAPS à 25 watts permettant de stratifier les patients à risque d'événement. Cette limitation est probablement causée par un manque de puissance de notre étude, secondaire au nombre restreint de participants ayant pu être inclus de par le caractère monocentrique de notre travail.

La pente VE/VCO₂ est considérée comme un indice d'efficacité ventilatoire pendant l'exercice. Dans l'insuffisance cardiaque, il existe une hypertension pulmonaire et une hypoperfusion alvéolaire survenant à l'effort (46). La pente VE/VCO₂ est considérée comme une réponse compensatoire à une hémodynamique altérée et une ventilation excessive d'un espace mort physiologique à l'effort (47). Elle est un prédicteur important de la mortalité et un facteur de réduction de la capacité fonctionnelle dans l'insuffisance cardiaque (48). La chute de la saturation artérielle en oxygène entraîne un développement plus précoce de l'acidose lactique qui, combinée à une diminution de la teneur en oxygène du système veineux et une chimio-sensibilité accrue au CO₂, déclenche une réponse ventilatoire exagérée responsable d'une élévation de la pente VE/VCO₂ à l'exercice (49). Suzuki *et al.* ont montré chez des patients atteints d'IM primaire asymptomatique que la PAPS à l'effort était associée à un pic de VO₂ < 80.4% et à la pente VE/VCO₂ (34). Elle était également

prédictive d'une réduction de la survie sans symptômes. Malheureusement dans notre étude, la pente VE/VCO₂ n'a pas systématiquement été recueillie. Il pourrait être intéressant dans une prochaine étude d'évaluer l'association entre la pente VE/VCO₂, l'HTP d'effort et la capacité aérobie, et d'évaluer son critère pronostic dans la survenue d'événement chez des patients atteints d'IM primaire paucisymptomatique.

Il est important de noter que les patients ayant un pic de VO₂ conservé ont une survie sans événement à 4 ans de 70%. Les patients ayant une capacité aérobie préservée sont moins susceptibles de développer des événements cardiovasculaires majeurs mais restent à risque et nécessitent de poursuivre une surveillance active.

4.3 Comparaison EFX et ETT d'effort

En ETT d'effort, seule la PAPS à 25 watts a montré une significativité pour prédire à long terme la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ou de chirurgie.

L'ETT d'effort est un examen difficile, parfois limité par l'échogénicité du patient et l'acquisition des mesures à l'effort est imparfaite pendant la durée de l'examen. Le positionnement du patient en position semi-assise et les contraintes de stabilité du thorax pour l'acquisition des images peut être un facteur limitant l'intensité de l'effort. Bien qu'il ait été rapporté que l'ETT d'effort fournit des informations supplémentaires sur l'évolution de la gravité de l'IM à l'effort, la visualisation optimale de la région de convergence des flux au pic de l'effort est difficile. Conformément aux études précédentes (40), la quantification du SOR n'a été possible que chez un patient sur deux au pic dans notre étude, ce qui limite clairement son intérêt.

A l'opposé, l'EFX est un examen plus facile et standardisé, la qualité de l'acquisition des mesures est automatique et reproductible, n'est pas dépendante de l'opérateur et son interprétation peut être réalisé après la fin de l'effort. Le patient est mieux installé sur cycloergomètre et est libre de ses mouvements. Ce type d'examen semble donc plus facilement réalisable en pratique quotidienne.

Dans ce travail, nous avons montré que la majorité des paramètres d'effort semblent plus élevée au cours de l'EFX qu'en ETT d'effort avec une corrélation significative dans le niveau de charge maximal des deux examens. Ainsi, une EFX permet d'atteindre une FC au pic, une PAS au pic et une charge maximale plus élevée. En ETT d'effort, si l'on se réfère à la maximalité de l'épreuve sur le critère d'une FMT > 85%, l'effort était maximal chez 48.1 % des patients. En EFX, si l'on se réfère à la maximalité de l'épreuve uniquement sur le critère du QR > 1.15, l'effort était maximal chez 65.4 % des patients. Il semble donc que les patients atteignent une plus grande intensité d'effort au cours d'une EFX qu'en ETT d'effort. Ainsi, l'EFX est capable d'explorer de manière plus complète les capacités fonctionnelles à l'effort des patients atteint d'IM primaire.

Cependant, dans notre étude, aucune des données ETT de repos ou à l'effort n'a été associée à une altération de la capacité aérobie, ce qui suggère que l'ETT d'effort fournit des informations supplémentaires et complémentaires à l'EFX.

4.4 Limites de l'étude

Parmi les patients ayant eu une intervention chirurgicale mitrale, 7.7% ont bénéficié dans le même temps opératoire d'une revascularisation chirurgicale coronaire devant des lésions identifiées sur la coronarographie pré-opératoire. Les patients n'ayant pas présenté

d'événement et n'ayant pas été référés à la chirurgie n'ont pas eu d'exploration coronarographique. Il est possible que l'ischémie silencieuse soit un biais dans nos résultats en participant à la réduction de la capacité fonctionnelle à l'effort.

Il est important de noter que les résultats de l'EFX ne participaient pas à la décision du caractère symptomatique des patients au cours du suivi, ni même à la décision d'une prise en charge chirurgicale. Cependant, ces résultats étaient tout de même connus du praticien référent et peuvent constituer un biais.

Il s'agit d'une étude monocentrique, ce qui peut constituer un biais de sélection.

Nous avons pu déterminer que la PAPS pour un effort de 25 watts était un élément pronostic de survenu d'événements. Cependant, l'absence de cut-off de delta de PAPS ayant pu être définie dans notre étude constitue une limitation concernant l'utilisation de ce paramètre dans la pratique quotidienne.

4.5 Implications cliniques

L'EFX joue un rôle essentiel dans le dépistage des patients réellement symptomatiques atteints d'IM primaire modérée à sévère. Nos données devraient conduire à une plus grande utilisation de l'EFX dans l'IM pour détecter une limitation objective de la capacité fonctionnelle avant que les patients ne développent des signes cliniques ou critères échocardiographiques de repos associés à de mauvais résultats postopératoires. Le seul paramètre dans notre étude s'avérant pronostique en ETT d'effort est la PAPS pour un faible niveau d'effort. Étant donné que nous ne retrouvons pas d'association significative entre les paramètres d'EFX et d'ETT d'effort, ces deux examens ne peuvent pas se substituer l'un à

l'autre. Ces 2 examens possèdent un intérêt dans le cadre de la stratification du risque des patients présentant une IM primaire modérée à sévère pauci-symptomatique. Ils identifient des patients avec un pronostic défavorable qui devraient conduire à envisager plus rapidement une chirurgie de la valve mitrale.

5 CONCLUSION

Chez des patients porteurs d'une IM primaire pauci-symptomatique modéré à sévère avec discordance entre le niveau de symptomatologie et la gravité des paramètres échocardiographiques, la capacité aérobie mesurée par le pic de VO₂ est altérée chez un tiers des patients, avec une limitation principalement d'origine cardiaque. Le pic de VO₂ altéré n'est corrélé à aucun paramètre pronostic connu de l'IM en ETT de repos ou d'effort. L'EFX permet d'explorer l'effort de manière plus intense. Seul le pic de VO₂ < 80% et le niveau de PAPS à 25 watts sont prédictifs à long terme d'événements cardiovasculaires cliniques majeurs ou de chirurgie. L'EFX et l'ETT d'effort semblent donc des outils complémentaires et pertinents pour stratifier le risque de cette population.

Références bibliographiques

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. juill 2003;24(13):1231-43.
2. Enriquez-Sarano M, Basmadjian A-J, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Progression of mitral regurgitation: A prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1 oct 1999;34(4):1137-44.
3. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardio - Thorac Surg* [Internet]. 2017 [cité 16 oct 2019];52(4). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/225228>
4. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. :123.
5. Detaint D, Sundt TM, Nkomo VT, Scott CG, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements. *Circulation*. 25 juill 2006;114(4):265-72.
6. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation*. 15 févr 1995;91(4):1022-8.
7. Enriquez-Sarano M, Tajik A J, Schaff H V, Orszulak T A, Bailey K R, Frye R L. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1 août 1994;90(2):830-7.
8. Tribouilloy Christophe M., Enriquez-Sarano Maurice, Schaff Hartzell V., Orszulak Thomas A., Bailey Kent R., Tajik A. Jamil, et al. Impact of Preoperative Symptoms on Survival After Surgical Correction of Organic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 26 janv 1999;99(3):400-5.
9. Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 3 mars 2005;352(9):875-83.
10. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 15 nov 1994;24(6):1536-43.

11. Samad Z, Kaul P, Shaw LK, Glower DD, Velazquez EJ, Douglas PS, et al. Impact of early surgery on survival of patients with severe mitral regurgitation. *Heart*. 1 févr 2011;97(3):221-4.
12. Grigioni F, Avierinos J-F, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: Determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 3 juill 2002;40(1):84-92.
13. Tourneau TL, Richardson M, Juthier F, Modine T, Fayad G, Polge A-S, et al. Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart*. 1 août 2010;96(16):1311-7.
14. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2017;70(2):38.
15. Rosenhek Raphael, Rader Florian, Klaar Ursula, Gabriel Harald, Krejc Marcel, Kalbeck Daniel, et al. Outcome of Watchful Waiting in Asymptomatic Severe Mitral Regurgitation. *Circulation*. 9 mai 2006;113(18):2238-44.
16. Zilberszac R, Heinze G, Binder T, Laufer G, Gabriel H, Rosenhek R. Long-Term Outcome of Active Surveillance in Severe But Asymptomatic Primary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1213-21.
17. Kang D-H, Kim JH, Rim JH, Kim M-J, Yun S-C, Song J-M, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 17 févr 2009;119(6):797-804.
18. Suri RM, Vanoverschelde J-L, Grigioni F, Schaff HV, Tribouilloy C, Avierinos J-F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA*. 14 août 2013;310(6):609-16.
19. Goldstone AB, Patrick WL, Cohen JE, Aribeara CN, Popat R, Woo YJ. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. mai 2015;4(3):220-9.
20. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Ferguson TB, Peterson ED. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation*. 20 févr 2007;115(7):881-7.
21. Ling Lieng H., Enriquez-Sarano Maurice, Seward James B., Orszulak Thomas A., Schaff Hartzell V., Bailey Kent R., et al. Early Surgery in Patients With Mitral Regurgitation Due to Flail

Leaflets. *Circulation*. 16 sept 1997;96(6):1819-25.

22. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, et al. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*. sept 2005;26(18):1866-72.

23. Quintana E, Suri RM, Thalji NM, Daly RC, Dearani JA, Burkhart HM, et al. Left ventricular dysfunction after mitral valve repair--the fallacy of « normal » preoperative myocardial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 2014;148(6):2752-60.

24. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, et al. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J*. mars 2011;32(6):751-9.

25. Mascle S, Schnell F, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Hamonic S, et al. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. juill 2012;25(7):766-72.

26. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, et al. Prospective Validation of the Prognostic Usefulness of Brain Natriuretic Peptide in Asymptomatic Patients With Chronic Severe Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 15 sept 2009;54(12):1099-106.

27. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise-Induced Changes in Degenerative Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 20 juill 2010;56(4):300-9.

28. Naji P, Griffin BP, Barr T, Asfahan F, Gillinov AM, Grimm RA, et al. Importance of Exercise Capacity in Predicting Outcomes and Determining Optimal Timing of Surgery in Significant Primary Mitral Regurgitation. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 11 sept 2014 [cité 20 oct 2019];3(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323806/>

29. Naji Peyman, Griffin Brian P., Asfahan Fadi, Barr Tyler, Rodriguez L. Leonardo, Grimm Richard, et al. Predictors of Long-Term Outcomes in Patients With Significant Myxomatous Mitral Regurgitation Undergoing Exercise Echocardiography. *Circulation*. 25 mars 2014;129(12):1310-9.

30. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 nov 2016;17(11):1191-229.

31. Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic

implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart*. nov 2005;91(11):1407-12.

32. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, Attenu E, Van Camp G, Gach O, et al. Importance of Left Ventricular Longitudinal Function and Functional Reserve in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation: Assessment by Two-Dimensional Speckle Tracking. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 déc 2008;21(12):1331-6.

33. Kusunose Kenya, Popović Zoran B., Motoki Hirohiko, Marwick Thomas H. Prognostic Significance of Exercise-induced Right Ventricular Dysfunction in Asymptomatic Degenerative Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 1 mars 2013;6(2):167-76.

34. Suzuki K, Izumo M, Yoneyama K, Mizukoshi K, Kamijima R, Kou S, et al. Influence of exercise-induced pulmonary hypertension on exercise capacity in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *J Cardiol*. 1 sept 2015;66(3):246-52.

35. Magne Julien, Lancellotti Patrizio, Piérard Luc A. Exercise Pulmonary Hypertension in Asymptomatic Degenerative Mitral Regurgitation. *Circulation*. 6 juill 2010;122(1):33-41.

36. Magne J, Donal E, Mahjoub H, Miltner B, Dulgheru R, Thebault C, et al. Impact of exercise pulmonary hypertension on postoperative outcome in primary mitral regurgitation. *Heart*. 1 mars 2015;101(5):391-6.

37. Mahjoub H, Levy F, Cassol M, Meimoun P, Peltier M, Rusinaru D, et al. Effects of age on pulmonary artery systolic pressure at rest and during exercise in normal adults. *Eur J Echocardiogr*. 1 juill 2009;10(5):635-40.

38. Toubal O, Mahjoub H, Thébault C, Clavel M-A, Dahou A, Magne J, et al. Increasing Pulmonary Arterial Pressure at Low Level of Exercise in Asymptomatic, Organic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 13 2018;71(6):700-1.

39. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, Avierinos J-F, Allison TG, Scott C, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Determination of Functional Capacity in Mitral Regurgitation: Physiologic and Outcome Implications. *J Am Coll Cardiol*. 20 juin 2006;47(12):2521-7.

40. Coisne A, Levy F, Malaquin D, Richardson M, Quéré JP, Montaigne D, et al. Feasibility of Doppler hemodynamic evaluation of primary and secondary mitral regurgitation during exercise echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 1 févr 2015;31(2):291-9.

41. Kim ESH, Ishwaran H, Blackstone E, Lauer MS. External Prognostic Validations and Comparisons of Age- and Gender-Adjusted Exercise Capacity Predictions. *J Am Coll Cardiol*. 6 nov

2007;50(19):1867-75.

42. K. Wasserman, J.E. Hansen. Principles of exercise testing and interpretation. Lippincott Williams & Wilkins;

43. AGUILANIU B, WALLAERT, Benoit. EFX. De l'interprétation à la décision médicale. (Lavoisier).

44. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*. 24 avr 2015;119(6):739-44.

45. Hasuda T, Okano Y, Yoshioka T, Nakanishi N, Shimizu M. Pulmonary pressure-flow relation as a determinant factor of exercise capacity and symptoms in patients with regurgitant valvular heart disease. *Int J Cardiol*. 30 mars 2005;99(3):403-7.

46. Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, Wensel R, König D, Dengler T, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J*. nov 1998;136(5):778-85.

47. Metra M, Dei Cas L, Panina G, Visioli O. Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol*. 1 sept 1992;70(6):622-8.

48. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. juin 1997;29(7):1585-90.

49. Arzt M, Harth M, Luchner A, Muders F, Holmer SR, Blumberg FC, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation*. 22 avr 2003;107(15):1998-2003.

AUTEUR : Nom : DUBOIS

Prénom : Denis

Date de soutenance : 23 octobre 2020

Titre de la thèse : Valeur pronostique de l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire en complément de l'échocardiographie d'effort pour stratifier le risque de l'insuffisance mitrale primaire pauci-symptomatique

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : DES de cardiologie et maladies vasculaires.

DES + spécialité : DES de cardiologie et maladies vasculaires

Mots-clés : Insuffisance mitrale primaire, pauci-symptomatique, Echocardiographie d'effort, Épreuve d'effort cardio-pulmonaire, EFX, VO2

Contexte : L'évaluation des symptômes des patients présentant une insuffisance mitrale (IM) primaire modérée à sévère est un exercice difficile en pratique quotidienne. L'épreuve d'effort cardio-pulmonaire (EFX) et l'échocardiographie (ETT) d'effort sont des examens qui ont été proposés dans la stratification du risque d'événement cardiovasculaire majeur chez ces patients, cependant il n'existe que très peu de données déterminant leurs valeurs prédictives additives.

Méthodes : 81 patients présentant une IM primaire modérée à sévère discordante pauci-symptomatique ont bénéficié de manière prospective d'une ETT au repos et à l'effort et d'une EFX. Un critère composite incluant la survenue d'événement cardiovasculaire majeur (décès, apparition ou aggravation d'une dyspnée, insuffisance cardiaque aigue, accident vasculaire cérébral) et de nécessité d'une chirurgie mitrale ont été recueilli au cours du suivi.

Résultats : 38.3 % des patients présentaient une capacité aérobie réduite, définie par un pic de VO2 < 80 % de la valeur prédite théorique. Cette limitation était associée à un pouls d'O2 anormal dans 67.7% des cas, témoignant d'une limitation cardiaque. Après analyse multivariée, aucun paramètre clinique, ETT de repos ou d'effort n'a été associé à une faible capacité aérobie. Un événement cardiovasculaire majeur ou intervention chirurgicale mitrale est survenue chez 29 patients (35.8 %) au cours d'un suivi moyen de 71 ± 45 mois. Une PAPS élevée pour un faible effort de 25 Watts ($\beta \pm SE$ 0.04 ± 0.02, p = 0.03) et une capacité aérobie altérée (Hazard Ratio 2.56 [1.14;5.74], p=0.02) ont été les seuls paramètres prédictifs d'événements à 1500 jours.

Conclusion : Chez des patients ayant une IM primaire modérée à sévère discordante, la capacité aérobie et la PAPS élevée pour un faible effort sont associés à la survenue d'événement majeur à long terme. L'EFX et l'ETT d'effort devraient être proposés dans la stratification du risque cardiovasculaire de cette population.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Monsieur le Professeur André VINCENTELLI

Monsieur le Docteur Augustin COISNE