



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Apport pronostique du travail myocardique, évalué en échographie
cardiaque, en post infarctus du myocarde.**

Présentée et soutenue publiquement le 5 mai 2021 à 16h
au Pôle Formation

par Victor FOURDINIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

Avertissement

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

ABREVIATIONS

ARA2	Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2
AUC	Aire Sous la Courbe (Area Under the Curve)
BNP	Peptide Natriurétique de type B
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ETT	Echographie Trans-Thoracique
EFCV	Explorations Fonctionnelles Cardio-Vasculaires
FA	Fibrillation atriale
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FFR	Fractional Flow Reserve
GCW	Global Constructive Work
GWE	Global Work Efficiency
GWI	Global Work Index
GWW	Global Wasted Work
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HR	Hazard Ratio
HTA	Hypertension Artérielle
ICC	Coefficient de Corrélation Intraclasse
IDM	Infarctus du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
MW	Myocardial Work
OG	Oreillette Gauche
PAS / PAD	Pression Artérielle Systolique / Pression artérielle Diastolique
PTSVG	Pression Télésystolique Ventriculaire gauche
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SLG	Strain Longitudinal Global
STEMI / NSTEMI	ST-segment Elevation Myocardial infarction / Non ST-segment Elevation Myocardial infarction
USIC	Unité de Soins Intensifs Cardiovasculaires
VG	Ventricule Gauche
VTDVG	Volume Télédiastolique Ventriculaire Gauche
VTSVG	Volume Télésystolique Ventriculaire Gauche
WMSI	Wall Motion Systolic Index

Table des matières

I. INTRODUCTION	8
A. Facteurs pronostic post - IDM.....	9
1. Facteurs cliniques et biologiques.....	9
2. Paramètres échocardiographiques	10
3. Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche (FEVG).....	11
4. Strain Longitudinal Global (SLG).....	13
5. Limites de ces deux techniques	17
B. De la courbe Pression - Volume au Myocardial Work	20
1. La courbe Pression - Volume	20
2. Approche invasive du travail myocardique.....	22
3. Etude pivot de Russell et al., une approche non invasive pour le début du « Myocardial Work ».	25
4. Myocardial Work en pratique.....	27
C. Champs d'application du Myocardial Work	31
D. Hypothèse	33
III. MATERIEL ET METHODES.....	34
A. Population	34

1. Critères d'inclusion et de non-inclusion	34
2. Chronologie	35
3. Critères de jugement.....	36
B. Paramètres Cliniques et Biologiques	37
D. Paramètres Echocardiographiques	38
1. ETT « standard »	38
2. Strain Longitudinal Global	39
3. Myocardial Work.....	40
E. Analyse Statistique.....	41
F. Reproductibilité Inter et Intra Observateurs.....	42
IV. RESULTATS.....	43
A. Diagramme de Flux.....	43
B. Reproductibilité	44
1. Variabilité intra-observateur	44
2. Variabilité inter – observateur	45
C. Caractéristiques Patients	46
D. Analyse de Survie	49
1. Modèle de Cox.....	49

2.	Choix du seuil de GWE.....	53
3.	Courbe de survie de Kaplan – Meier.....	54
4.	Valeur incrémentale du GWE.	54
V. DISCUSSION.....		55
A. Forces.....		56
B. Limites.....		60
VI. CONCLUSION.....		63
VIII. ANNEXES.....		64
VII. BIBLIOGRAPHIE.....		67

I. INTRODUCTION

L'infarctus du myocarde (IDM) est depuis de nombreuses années un enjeu majeur de santé publique, à l'origine de 60000 à 65000 hospitalisations par an en France selon les données épidémiologiques françaises (stabilité du taux d'incidence chez les hommes entre 2002 et 2014, contre une augmentation du taux d'incidence chez les femmes sur la même période). Depuis 1995, le taux de mortalité de l'infarctus est en baisse de plus de 50%, grâce aux progrès de la recherche, à l'avènement de nouveaux traitements pharmacologiques, et aux avancées dans le domaine du traitement percutané. (1,2)

L'insuffisance cardiaque est la deuxième cause de décès à long terme en post infarctus, après la mort subite rythmique et avant la récurrence d'infarctus. A distance de l'infarctus, chez des patients considérés stables sur le plan coronarien, on observe une incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 1.8 pour 100 patient-années d'après le registre français CORONOR. (3,4) D'après un registre suédois de 2004, après un infarctus du myocarde, l'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque entre 1 mois et 1 an post IDM était de 2.1% pour les patients de 35 à 65 ans, et jusqu'à 7% pour les patients de 65 à 85 ans. (5)

A la lumière de ces données, il semble que le pronostic soit en grande partie lié au dommage myocardique secondaire à l'infarctus avec pour conséquence, entre autres, l'insuffisance cardiaque.

Dans ce contexte, il paraît judicieux d'essayer de repérer les patients à haut risque pour essayer d'enrayer l'évolution vers une complication (mortalité et insuffisance cardiaque notamment) en intensifiant les thérapeutiques et le suivi.

A. Facteurs pronostic post - IDM

1. Facteurs cliniques et biologiques

Des scores ont été développés pour prédire le pronostic à court, moyen (6 mois) ou plus long terme (1 an) à partir de données cliniques et biologiques à l'admission, notamment le score GRACE ou les données du registre d'infarctus MISSION! (6,7) (Score GRACE en Annexe 1)

Le pic de troponinémie, reflet de la taille de l'infarctus, est associé de façon positive à la mortalité et à la survenue d'infarctus du myocarde après ajustement. (8)

A partir du registre MISSION!, plusieurs facteurs pronostics ont été identifiés et pu être incorporés à un score de prédiction du risque de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 20 jours, 1 an et 4 ans: l'âge ≥ 70 ans, le diabète, des signes d'insuffisance cardiaque à l'arrivée avec une classe Killip ≥ 2 , une atteinte tritonculaire, une lésion coupable sur l'IVA, un pic de troponine T ≥ 3.5 $\mu\text{g/L}$, une FEVG $\leq 40\%$ et la fréquence cardiaque à la sortie > 70 bpm. (7)

D'après les données du registre français d'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST FAST-MI, la prise en charge initiale a un impact pronostique important, et son amélioration est responsable d'une baisse de mortalité à 1 an. Les éléments de cette prise en charge initiale sont le plus grand recours à l'angioplastie et le recours plus précoce à celle-ci ($<72\text{h}$), ainsi que l'utilisation adaptée des « nouveaux » traitement antithrombotiques. Le registre identifiait entre autres également l'antécédent d'IDM, d'insuffisance cardiaque et d'AVC, l'âge et l'obésité comme facteurs pronostiques. (2)

Le NT pro BNP est aussi un facteur pronostique très utile, qui rentre dans les critères diagnostiques d'insuffisance cardiaque et notamment d'insuffisance cardiaque à FE

préservée (HFPEF), et qui a montré une association avec la mortalité restant significative après ajustement sur l'âge, le sexe et la FEVG dans une population de patients suspects d'insuffisance cardiaque. (9)

Dans le registre français de patients coronariens stables CORONOR (défini par une absence d'antécédents d'IDM ou par une revascularisation antérieure à 1 an), la première cause de décès cardiovasculaire est l'insuffisance cardiaque (0.5% par an), suivie de la mort subite. Les facteurs de risque de décès cardiovasculaires sont l'âge, l'antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, l'antécédent de chirurgie aortique ou artérielle périphérique et la FEVG. (10)

2. Paramètres échocardiographiques

L'Echographie cardiaque Transthoracique (ETT) est une modalité d'évaluation courante de la structure et de la fonction cardiaque, relativement rapide, largement répandue, et pratiquée par tout cardiologue. En revanche elle reste un outil dépendant de l'opérateur pour assurer de tirer des conclusions fiables. L'ETT est utilisée en routine dans le cadre de l'infarctus pour évaluer le retentissement de celui-ci et surtout en dépister les complications. De nombreux paramètres échographiques ont déjà montré un intérêt pronostique après un infarctus.

Le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle est un paramètre bien connu et associé de façon stable au risque de mortalité dans les suites d'un infarctus du myocarde. Dans ce contexte, Mollet et al. en 2003 retrouvaient un hazard ratio (HR) à 1.05 par augmentation d' $1\text{mL}/\text{m}^2$ (Intervalle de confiance à 95% de 1.03-1.06), après ajustement sur la FEVG (11).

Bien que difficile à évaluer de façon précise, les paramètres de dysfonction diastolique, évaluant les pressions de remplissage ventriculaire gauche, sont également

marqueurs de mortalité après un infarctus. Ce caractère pronostique a été de nouveau mis en évidence en 2018 par Prasad et al. en utilisant les critères diagnostiques révisés en 2016 par Nagueh et al. (12,13)

Le Wall Motion Score Index (WMSI), est un score d'évaluation de la fonction systolique régionale, attribuant une note à chaque segment de 1 à 5 en fonction de son épaissement. Le WMSI est la moyenne des notes de chaque segment. (1 = fonction normale, 2 = hypokinésie, 3 = akinésie, 4 = dyskinésie, 5 = remodelage anévrysmal) C'est un paramètre intéressant, d'après certaines études plus performant que la FEVG pour prédire la mortalité post IDM, mais ce paramètre semi-quantitatif, très chronophage et dépendant de l'expérience de l'opérateur n'est que peu utilisé en pratique courante. (14)

Parmi toutes les données échocardiographiques, nous allons nous intéresser plus en détail aux deux indices de performance systolique ventriculaire gauche les plus utilisés, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et le Strain Longitudinal Global (SLG), qui sont des indices de raccourcissement systolique.

3. Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche (FEVG)

Le calcul de la FEVG par la méthode de Simpson est la méthode la plus répandue d'analyse de la fonction ventriculaire gauche, et est devenue un pilier de l'évaluation d'un patient, notamment dans le domaine de l'insuffisance cardiaque où elle participe de façon majeure à sa définition. (15)

Depuis longtemps, on sait que la FEVG est un des marqueurs pronostiques les plus forts en post infarctus. En 1996, sur un registre canadien, Rouleau et al. montraient que la mortalité à 1 an post infarctus est d'autant plus élevée que la FEVG est

basse (OR de mortalité de 9.48 pour les patients à FEVG \leq 30%, 2.94 pour les patients à FEVG entre 30 et 40%, et 1.4 pour la FEVG entre 40 et 50%, par rapport aux patients avec FEVG $>$ 50%), même si cette étude a été réalisée avant les traitements « modernes » de l'insuffisance cardiaque. (16) D'après une étude américaine de 2005, à l'époque des angioplasties percutanées, cette tendance est toujours vraie, avec un taux de mortalité à 1an de 11% chez les patients à FEVG $<$ 40% contre 2.8% pour une FEVG $>$ 40%. (17) En 2021, les études réalisées sur le pronostic en post infarctus (avec traitement de l'insuffisance cardiaque optimisé, traitement précoce de l'infarctus par angioplastie...) retrouvent toujours une association inverse entre l'évolution de la FEVG et la mortalité (OR de mortalité à 0.952 pour chaque 1% d'augmentation de FEVG après un STEMI, $p = 0.002$). (18) La Figure 1 illustre le lien entre la FEVG et le pronostic en montrant une augmentation de l'incidence annuelle de décès cardiovasculaire lorsque la FEVG diminue.

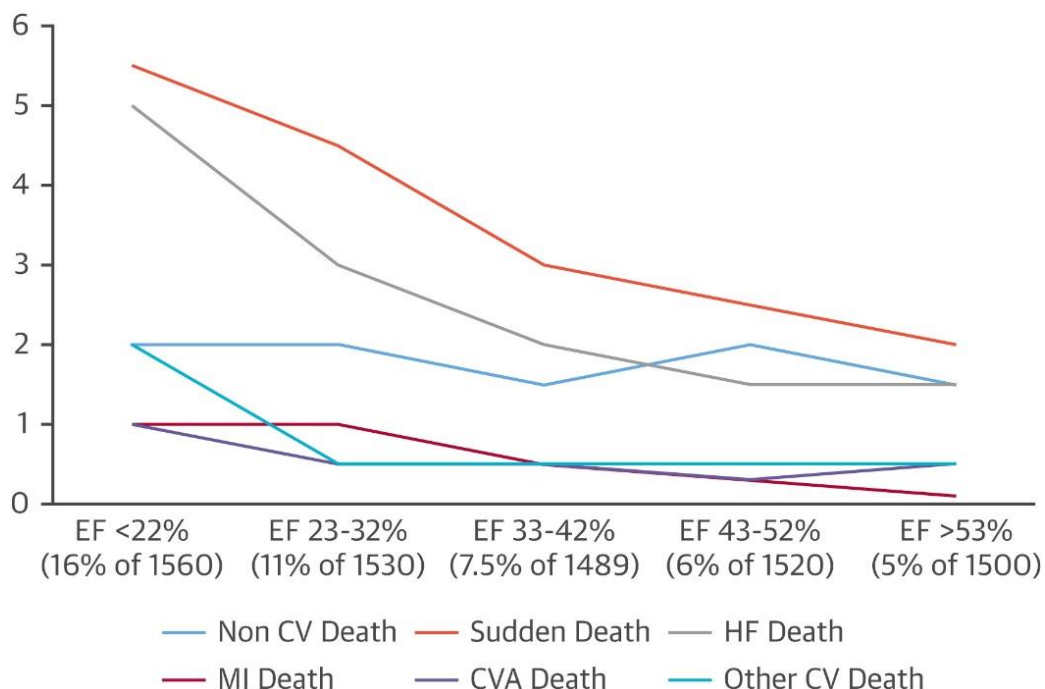


Figure 1 : Lien entre FEVG et pronostic (incidence annuelle en ordonnées) pour différentes causes de décès cardiovasculaire. Tiré de l'étude CHARM. (19)

Dans le cadre de la cardiopathie ischémique, l'évaluation trop précoce de la FEVG est limitée par plusieurs facteurs : d'une part par l'hyperkinésie compensatrice des segments non ischémiques, ensuite par le caractère non géométrique de la cavité ventriculaire gauche inhérent aux modifications liées à l'IDM (gênant la pertinence des méthodes utilisant des hypothèses géométriques pour évaluer la FEVG), et enfin car environ 50 % des patients amélioreront spontanément leur fonction VG en rapport avec la résolution de la sidération myocardique. D'après une étude s'intéressant à des patients à FEVG altérée en post IDM, cette récupération se fait quasi exclusivement le premier mois. (20)

Ainsi, la FEVG est un paramètre échographique courant, permettant de prédire la mortalité, les évènements rythmiques et les épisodes d'insuffisance cardiaque clinique, notamment en post infarctus, mais elle n'est pas parfaite. Depuis le début des années 2010 se répand un outil échocardiographique qui a depuis fait ses preuves, le Strain Longitudinal Global (SLG).

4. Strain Longitudinal Global (SLG)

On ne parlera ici que du 2D Strain, obtenu à partir d'images échographiques 2D.

a) Bases du Strain

Le Strain Longitudinal est une méthode de mesure quantitative de la déformation myocardique longitudinale, en imagerie, utilisant la technique de « Speckle-tracking », c'est-à-dire utilisant le suivi des marqueurs acoustiques de l'image inhérents à la technique échographique 2D.

C'est une technique semi-automatique reproductible, mais non standardisée entre les différents constructeurs, ne permettant pas la comparaison de deux strains réalisés sur deux machines différentes. Cette technique est indépendante de l'angle

de la structure d'intérêt par rapport au faisceau d'ultrasons. (21) Cependant, bien que ne nécessitant pas une visualisation optimale de la jonction endocarde cavité au contraire de la FEVG, le Strain nécessite tout de même une bonne qualité de l'image 2D pour un tracking satisfaisant des speckles au sein du myocarde. (Figures 2 et 3)

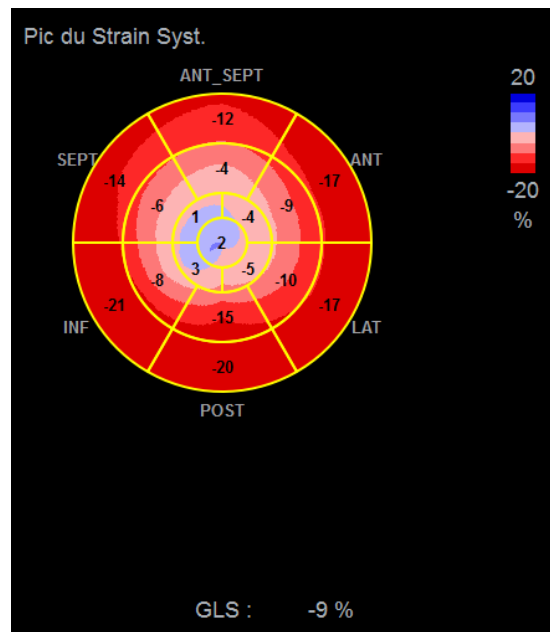


Figure 2 : Strain Longitudinal Global représenté sous forme de d'œil de boeuf, retrouvant des valeurs très altérées à l'apex chez une patiente ayant un anévrysme apical du ventricule gauche.

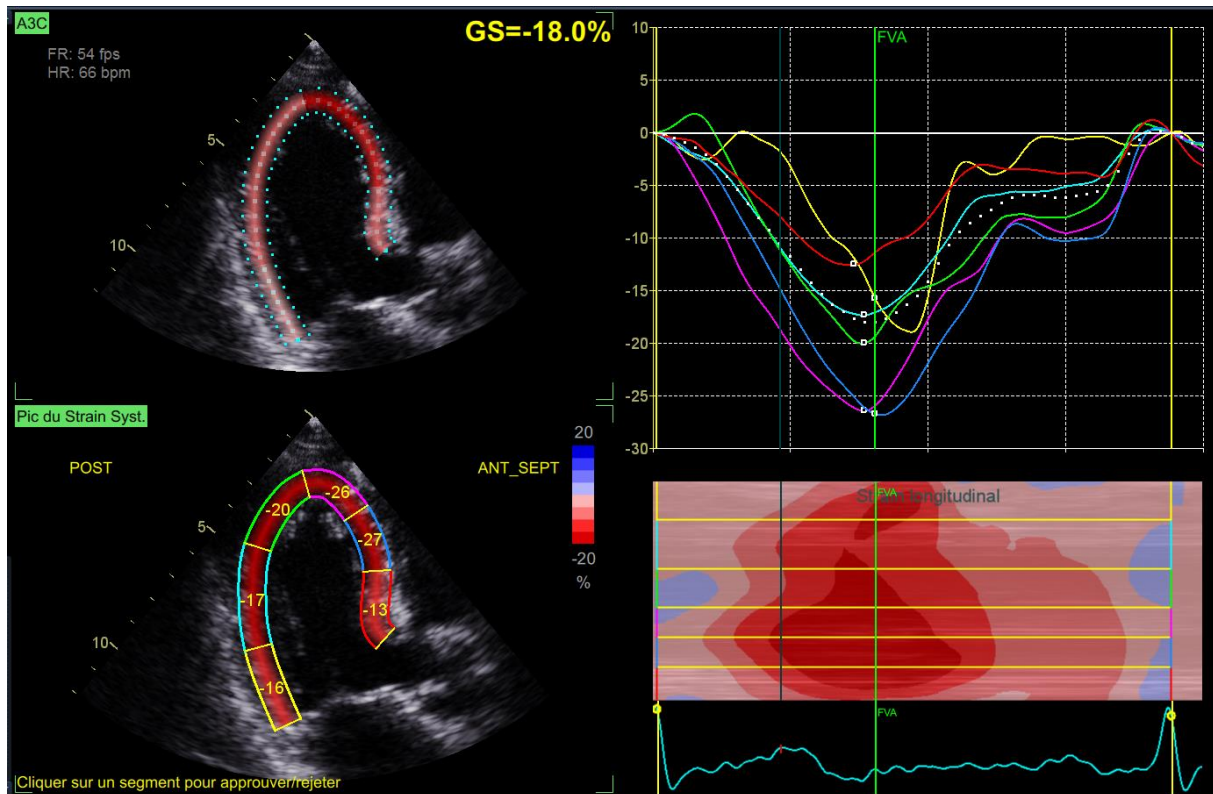


Figure 3 : Strain Longitudinal Global, en coupe apicale 3 cavités. En haut à droite, courbes montrant l'évolution du strain au cours du cycle cardiaque, permettant d'identifier un segment avec poursuite de contraction après la fermeture de la valve aortique.

Cette technique est plus sensible que la FEVG aux variations de fonction ventriculaire, et est d'ailleurs recommandée dans le suivi des chimiothérapies pour détecter une toxicité cardiaque à un stade précoce. (22)

Le Strain Longitudinal Global est plus reproductible que la FEVG, que ce soit en termes de variabilité inter ou intraopérateur. Selon les études, pour la variabilité interopérateur le coefficient de corrélation intraclass (ICC) se situe entre 0.93 et 0.98 pour le SLG, et entre 0.85 et 0.87 pour la FEVG. L'ICC pour la variabilité intraopérateur se situe entre 0.82 et 0.97 pour le SLG, et entre 0.7 et 0.8 pour la FEVG (23–27)

Le Strain permet de prendre un compte un paramètre d'évaluation de performance systolique qui est la présence ou non de contractions retardées, négligé par la FEVG. (Figure 3)

b) Intérêt pronostic

Le SLG est un marqueur de fonction ventriculaire gauche apportant une information sur le pronostic des patients dans de nombreuses pathologies.

En effet, lors d'un STEMI en phase aiguë, le SLG est corrélé, via la mesure de la Troponinémie, à la taille de l'infarctus (elle-même facteur pronostic). (28)

Après un STEMI, le SLG a montré sa supériorité sur la FEVG pour prédire un critère de jugement composite de mortalité toute cause, et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou AVC. (Figure 4) (29) Antoni et al retrouvaient les mêmes résultats pour la mortalité toute cause dans l'infarctus avec ou sans sus décalage du segment ST (30).

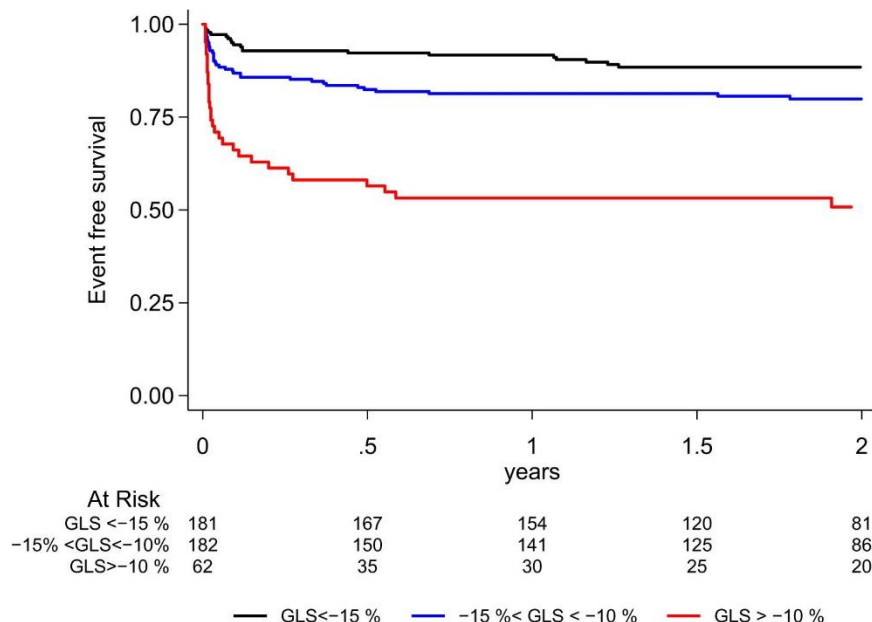


Figure 4 : Courbe de survie sans évènement en fonction du SLG, après STEMI. Munk et Al.

D'après la méta-analyse de Kalam et al. en 2014, composée d'études de patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, d'un rétrécissement aortique et d'une insuffisance cardiaque essentiellement, le SLG a une meilleure performance pour prédire la mortalité toute cause et cardiovasculaire en comparaison à la FEVG, ainsi que les évènements comme hospitalisation pour insuffisance cardiaque (31), avec une valeur pronostique additionnelle dans la population de FEVG altérée comme préservée.

Dans l'insuffisance cardiaque à FE préservée (HFPEF), le SLG est altéré en comparaison aux patients sains, et est corrélé au taux de NT proBNP (32). De plus, il a montré son apport pronostique dans cette pathologie, sur la mortalité ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. (33)

Le SLG est à ce titre rentré dans les critères diagnostiques de HFPEF dans le dernier consensus de 2019, avec une valeur seuil de 16% (en valeur absolue) comme critère mineur. (34)

5. Limites de ces deux techniques

L'évaluation pronostique de la FEVG est imparfaite, en effet, les patients à FE préservée ne sont pas exempts de complication de l'infarctus à type de mortalité / insuffisance cardiaque. (34)

Une limite de la FEVG tient au fait que l'on explore en 2D une structure 3D, ce qui nécessite donc de faire des hypothèses quant à la géométrie du ventricule gauche pour ensuite extrapoler la FEVG. (31)

De plus, une augmentation de l'épaisseur pariétale VG contribue à maintenir une FEVG préservée alors que le raccourcissement longitudinal (Strain Longitudinal

Global) est altéré, comme dans la Cardiomyopathie hypertrophique (CMH), ou dans le cas de petit ventricule gauche remodelé d'une personne âgée hypertendue typiquement. (35,36)

Dans ce contexte, la FEVG 3D, plus reproductible, plus proche des volumes mesurés en IRM, est de plus en plus utilisée, entrée dans les recommandations internationales (notamment d'insuffisance cardiaque) mais cette technique reste dépendante d'une échogénicité suffisante et peut être difficile à mettre en œuvre en cas de cycles cardiaques irréguliers (FA). (15,37)

Pour l'évaluation de la FEVG par la méthode de Simpson Biplan, il peut être difficile de délimiter l'endocarde avec précision, ce qui risque d'entraîner un biais dans l'évaluation des volumes et donc de la FEVG, d'autant plus que l'échogénicité est suboptimale. Une solution à ce problème particulier pourrait être l'utilisation de produit de contraste échographique. (38,39)

Les performances de ces deux techniques sont limitées à fréquence cardiaque élevées, et plus particulièrement en cas de rythme irrégulier comme c'est le cas en fibrillation atriale. Les performances pronostiques du strain sont alors impactées, mais même s'il est plus difficile à réaliser, avec une variabilité plus grande, il garde une valeur pronostique dans ce contexte (meilleure que la FEVG), avec un seuil différent (proposé à -12.5% par un consensus d'experts en 2016). (31,40,41)

La variabilité intra et interobservateur de la FEVG est assez mauvaise, tenant à la difficulté à tracer le contour de l'endocarde notamment. Cette variabilité tend à s'atténuer avec l'expérience de l'opérateur, mais aussi avec le temps et l'évolution technologique du matériel. Nagata et al. en 2018 retrouvaient une moins grande variabilité des mesures de FEVG en utilisant un appareil dernière génération (GE Vivid E95) en comparaison avec un appareil plus ancien (GE Vivid E9) (42,43) Cependant,

quelle que soit l'expérience de l'opérateur, la variabilité du SLG est moindre que celle de la FEVG (ICC 0.89 vs ICC 0.63 pour la FEVG, entre les mesures d'un observateur non confirmé en comparaison à celles d'un observateur expert) (44)

La FEVG et le SLG sont tous les deux sensibles aux conditions de charge et particulièrement de post charge, ce qui a été prouvé sur des modèles animaux d'augmentation de post charge VG par cerclage aortique, avec une baisse significative de la FEVG et du Strain Longitudinal après cerclage de l'aorte. (45,46) Puis, cette importante notion a été confirmée par l'expérience chez l'humain, montrant en cas de baisse de pré et post charge par vasodilatateur une augmentation du strain en valeur absolue, et une baisse de celui-ci lors d'une augmentation de pré et post charge par remplissage vasculaire. (47)

Pendant longtemps, des marqueurs indépendants des conditions de charge ont été cherchés, sans succès, et depuis, il faut se contenter d'enregistrer la pression artérielle systolique au moment de l'échographie pour tenter de compenser l'effet de la post charge sur les paramètres d'intérêt. (48)

L'analyse des courbes Pression - Volume permet de s'affranchir de cette dernière limite, et à partir de cette constatation, un concept d'évaluation non invasive de la fonction ventriculaire gauche est né, théoriquement indépendante (ou moins dépendante) des conditions de charge : le Myocardial Work.

B. De la courbe Pression - Volume au Myocardial

Work

1. La courbe Pression - Volume

En comparaison aux méthodes d'évaluation de la fonction ventriculaire gauche précédemment citées (FEVG et SLG notamment), l'analyse de la courbe Pression - Volume et notamment son Aire sous la courbe (AUC), permet une appréciation plus fidèle de la fonction systolique ventriculaire gauche, et ce de façon indépendante des conditions de charge. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite des données issues d'exploration invasive, par cathétérisme cardiaque, rendant son application en pratique courante difficile.

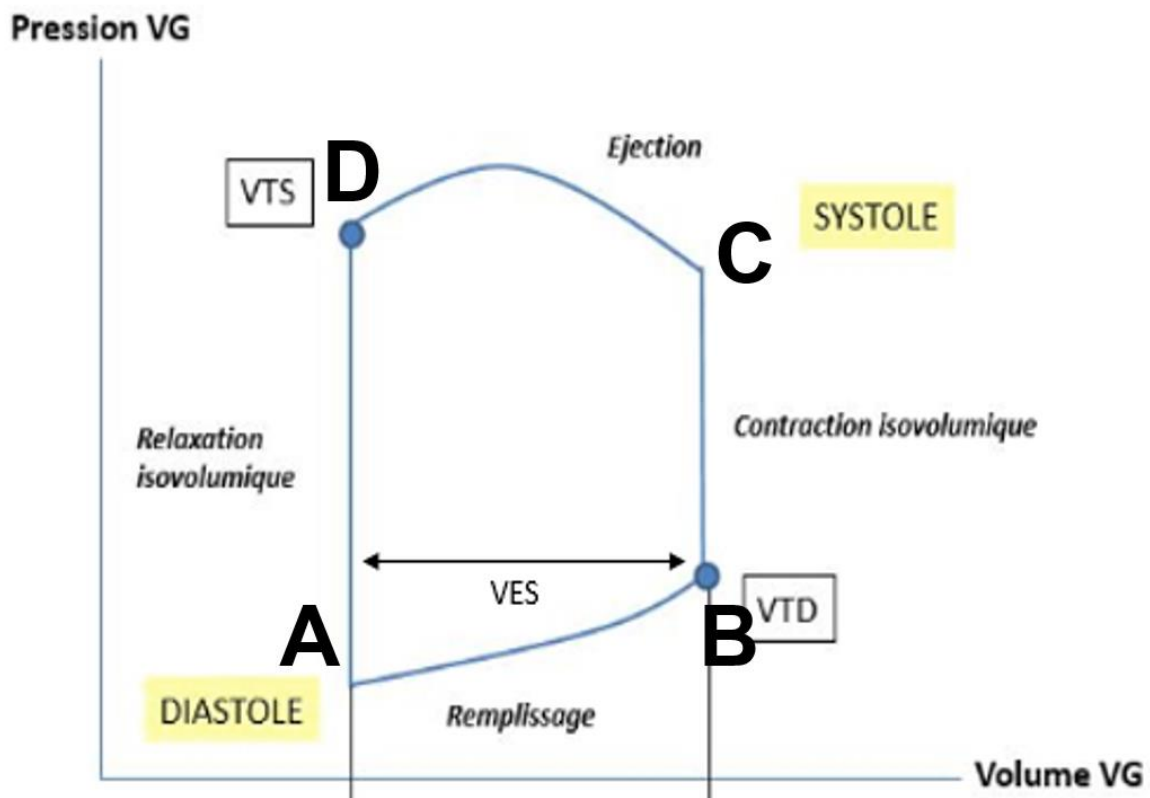


Figure 5 : Courbe Pression - Volume, représentant un cycle cardiaque.

VTS = volume télésystolique, VTD = volume télédiastolique, VES volume d'éjection systolique

Sur la Figure 5 est représentée une courbe Pression - Volume, où, lors d'un cycle cardiaque, chaque point de cette courbe représente la relation entre la pression et le volume dans le ventricule gauche à un moment donné. La surface du quadrilatère ainsi formé représente le travail éjectionnel. Quatre moments clés permettent de délimiter les quatre grandes phases du cycle cardiaque :

- Le point A correspond au début de diastole, à l'ouverture de la valve mitrale.
- Entre A et B se trouve la phase de remplissage ventriculaire avec la valve mitrale est ouverte et la valve aortique, jusqu'au volume maximal en télédiastole (VTDVG)
- Le point B correspond à la fermeture de la valve mitrale.
- Entre B et C se trouve la phase de contraction isovolumique, à valve mitrale fermée et valve aortique fermée. Le ventricule gauche se contracte sans modification de son volume, la pression intra VG augmente ainsi jusqu'à égaliser la pression aortique, permettant l'ouverture de la valve aortique (point C)
- Entre C et D se trouve la systole ventriculaire, avec baisse du volume VG, chassé vers l'aorte.
- Le point D représente la fermeture de la valve aortique, correspondant à la télésystole (VTSVG), où le cœur est contracté au maximum.
- Enfin, entre D et A se trouve la phase de relaxation isovolumique, pendant laquelle le ventricule gauche se relâche, à valve aortique et mitrale fermée, permettant une baisse de la pression intraVG, jusqu'à égalisation avec la pression atriale gauche, permettant l'ouverture de la valve mitrale (point A)

Par convention, le sens de la courbe est anti-horaire.

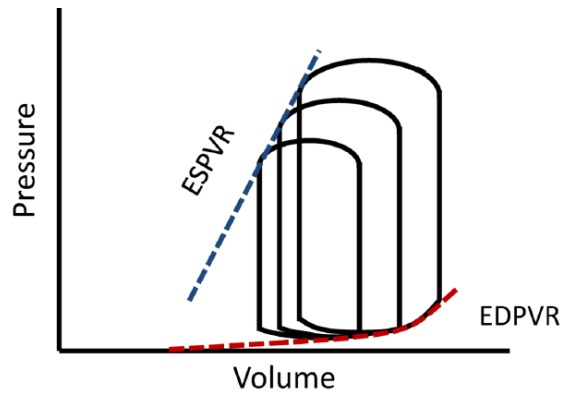


Figure 6 : Courbe Pression - Volume en fonction des variations des conditions de charge (EDPVR = End Diastolic Pressure Volume Relationship, et ESPVR = End Systolic Pressure Volume Relationship)

La ligne bleue de la Figure 6 modélise la relation Pression - Volume en télésystole, qui représente la contractilité intrinsèque myocardique, indépendante des conditions de charge.

Cette courbe Pression - Volume prend en compte les conditions de charge, et permet ainsi de différencier un changement de fonction VG liée à une variation de pré/post charge ou à une modification de la contractilité myocardique intrinsèque.

Au contraire de la FEVG et du Strain, la courbe Pression - Volume est corrélée à la consommation en oxygène myocardique (elle-même mesure indirecte de l'énergie consommée), comme décrit initialement chez le chien par Suga et al. en 1979 et confirmé par Takaoka et al. sur des cœurs humains en 1992. (49,50)

2. Approche invasive du travail myocardique

En partant du postulat physiologique que l'énergie consommée par un système est corrélée au travail fourni par celui-ci, défini au sens physique du terme par $W = F \times d$ (avec W = Travail exprimé en Joules, F = Force exprimée en Newton, d = distance sur laquelle s'applique la force, exprimée en mètre), ce concept a peu à peu été appliqué à la physiologie cardiaque. D'abord en mettant en évidence une corrélation entre la

courbe force-longueur d'un muscle papillaire cardiaque animal ex-vivo et sa consommation en oxygène, par Hisano et Al. en 1987. (51)

En physiologie, la force développée par le système « myocarde » est représentée par la contrainte pariétale, qui d'après la loi de Laplace est proportionnelle à la pression régnant dans la cavité myocardique et au rayon de celle-ci, et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi.

$$T = \frac{P \times r}{2h}$$

Avec T = contrainte pariétale (en dyn.cm⁻² ou N.m⁻² ou en Pa) P = pression VG, r = rayon de la cavité, h = épaisseur pariétale.

Cependant, mesurer de façon précise cette force nécessiterait de monitorer en permanence le rayon de la cavité et l'épaisseur de celle-ci au cours du cycle cardiaque, ce qui est extrêmement difficile en pratique. Par conséquent, afin de simplifier l'équation et rendre l'estimation du travail myocardique applicable au vivant, la force « F » développée par le système « myocarde » représentée par la contrainte pariétale ventriculaire gauche est approchée par la simple pression ventriculaire gauche (en mmHg), et la distance « d » a été approchée par la déformation myocardique, mesurée par le Strain (en %). Le produit s'exprime alors en mmHg%, et, en lien avec les approximations énoncées, n'est plus une mesure de force à proprement parler mais un indice de force.

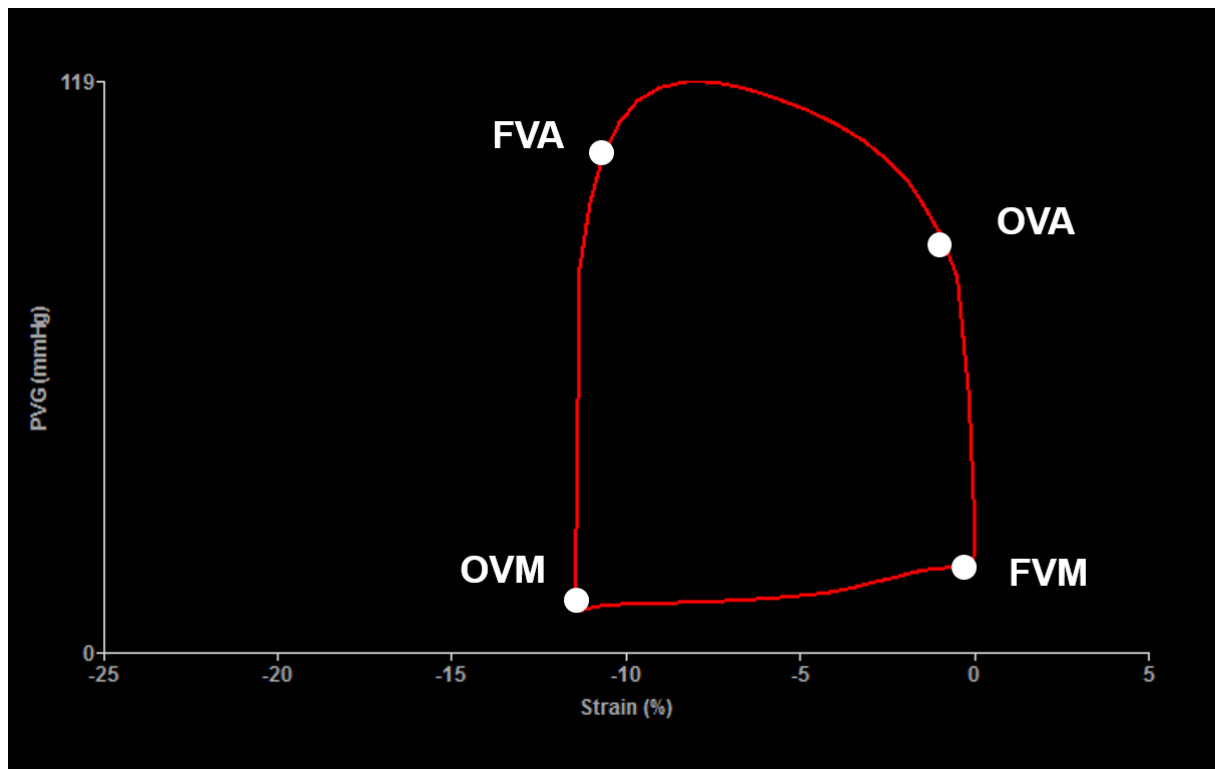


Figure 7 : Courbe Pression - Strain globale chez une patiente avec séquelle apicale, expliquant le strain altéré. Néanmoins la forme de la courbe est préservée. Par convention la courbe se lit en sens anti-horaire.
 OVA = ouverture de valve aortique, FVA = Fermeture de valve aortique, OVM = ouverture de valve mitrale, FVM = Fermeture de valve mitrale

Urheim et al. en 2005 ont validé l'utilisation du strain comme substitut à la distance en comparant les courbes Pression - Strain aux courbes pression-longueur du segment myocardique, considéré comme référence. (52) (Figure 7)

Cette avancée utilisait encore la pression invasive VG, limitant son application large. En 2012 Russell et al. proposent une méthode de construction de courbe Pression - Strain non invasive, permettant à terme une utilisation de son outil en pratique courante.

3. Etude pivot de Russell et al., une approche non invasive pour le début du « Myocardial Work ».

L'objectif de l'équipe de Russell était de construire une courbe Pression – Strain non invasive en utilisant la pression artérielle au brassard comme ersatz de pression ventriculaire gauche. Cependant, la pression artérielle au brassard ne reflète pas la variation de la pression à l'intérieur de la cavité ventriculaire gauche au cours du cycle. Pour ce faire, ils ont construit une courbe théorique de pression ventriculaire gauche à partir de l'observation des courbes de pression ventriculaire gauche mesurée, calibrée sur l'axe des abscisses (temps) par le minutage des événements valvulaires et sur l'axe des ordonnées par le pic de pression intra VG, puis moyenné. On obtient alors une forme de courbe ventriculaire gauche théorique, qui peut être appliquée à un patient, en modifiant horizontalement la courbe pour la faire coïncider avec les événements valvulaires du patient, et verticalement avec la pression artérielle mesurée au brassard. (Figure 8) (53)

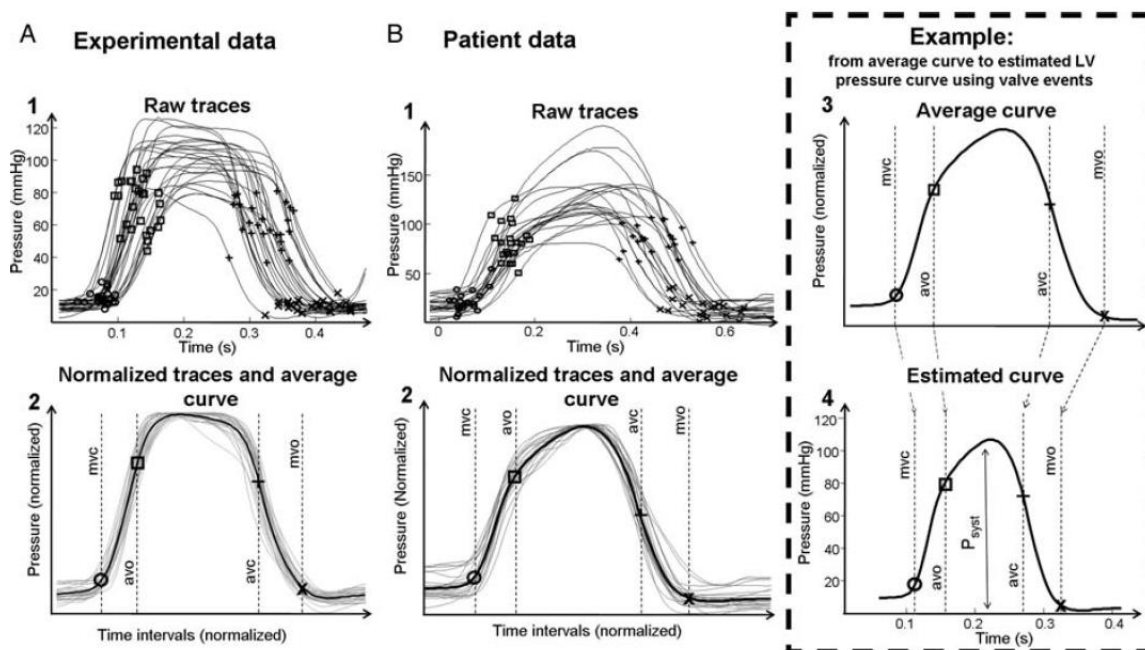


Figure 8 : Modèle de courbe de pression ventriculaire gauche. En A, les données de chez l'animal, et B la courbe estimée chez l'Homme. A droite, exemple d'application de cette courbe théorique chez un patient, en y rentrant le minutage des événements valvulaires et le pic de pression artérielle.

Ils ont ensuite comparé, d'abord chez l'animal et ensuite chez l'Homme, les valeurs de l'AUC de la courbe Pression - Strain obtenues par cette méthode non invasive, aux valeurs obtenues par mesure de pression invasive par cathétérisme. A noter que bien évidemment les courbes théoriques de pression VG de l'animal sont différentes de celles de l'humain.

La corrélation entre l'AUC obtenue par les deux méthodes est excellente avec un coefficient de corrélation de Pearson à 0.99. (Figure 9)

Hubert et al. ont par la suite confirmé la bonne corrélation entre les AUC de courbe Pression - Strain estimée et mesurée invasivement, avec un excellent ICC de 0.975. Plus la pression artérielle est élevée, moins bonne était la précision de l'estimation du myocardial work, en lien avec une moins bonne estimation de la pression ventriculaire.

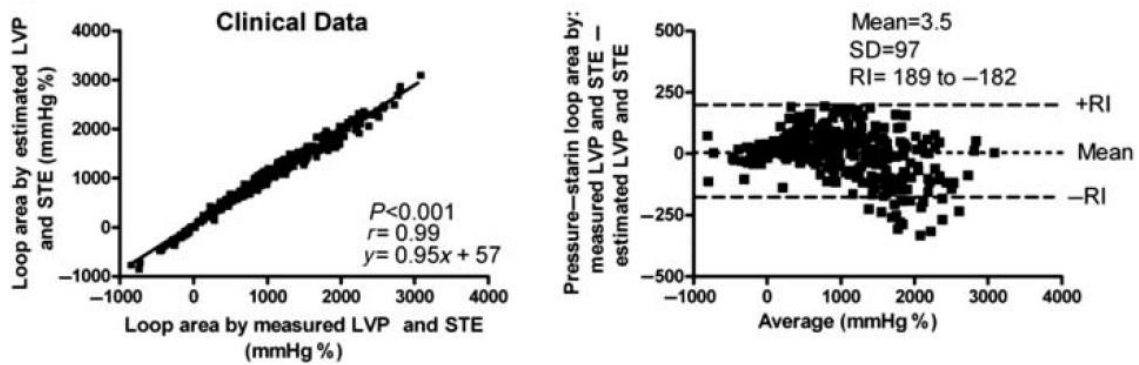


Figure 9 : Corrélation entre l'AUC de la courbe Pression - Strain invasive vs non invasive. A droite : Graphique de Bland et Altman. (53)

Enfin, Russell et al. ont montré une bonne corrélation entre les valeurs de l'AUC de la courbe Pression - Strain segmentale ainsi obtenue avec la consommation du myocarde mesurée par Tomographie par Emission de Positons (TEP) au Fluoro-Desoxy-Glucose (FDG). (coefficient de corrélation de Pearson $r = 0.81$) (53)

Cette méthode a ses limites, dont les auteurs sont conscients. En effet, ils n'utilisent pas de méthode de correction lors de l'estimation du pic de pression ventriculaire gauche, assimilé à la pression artérielle brachiale. De plus, il n'y a pas non plus de méthode de calibration de la courbe Pression – Strain lors de la phase diastolique, amenant à de potentielles erreurs. Cependant l'objectif de leur méthode n'était pas d'avoir les chiffres les plus fiables possibles, mais surtout de comparer les valeurs entre les segments, dans le cadre de l'étude de la prédiction de la réponse à la resynchronisation cardiaque (CRT) par exemple. (53)

4. Myocardial Work en pratique

Notons qu'à l'heure actuelle, le Myocardial Work étant un outil développé par General Electric (GE), il n'est disponible que sur les stations de travail de la marque.

A partir des données de Strain Longitudinal et de la pression brachiale, le logiciel reconstruit les courbes Pression – Strain segment par segment, puis en dérive différents indices segmentaux, moyennés pour donner les indices globaux, à qui on s'intéressera dans cette étude. Ces indices sont :

- Le Global myocardial Work Index (GWI en mmHg%) est l'AUC de la courbe Pression - Strain, correspondant à la moyenne du travail de chaque segment.
- Le Constructive Work (CW en mmHg%) correspond au travail des segments qui se contractent en systole et se relâchent durant la relaxation isovolumique, c'est-à-dire qui dépensent une énergie utile à la fonction pompe myocardique. Cet indice existe aussi en version globale, correspondant à la moyenne des CW segmentaux, il s'écrit GCW.
- Le Wasted Work (WW en mmHg%) correspond au travail des segments qui se relâchent en systole ou se contractent en phase de relaxation isovolumique, c'est-à-dire qui dépensent de l'énergie de façon non productive, non efficace pour assurer la fonction pompe. Cet indice en version globale s'écrit GWW.
- Le Work Efficiency (WE en %) correspond au ratio $\frac{CW}{CW+WW} \times 100$, et représente l'efficacité de la dépense énergétique myocardique. Un cœur sain aura un WE proche de 100%, et plus le cœur est pathologique plus il semble diminuer. (55)

La définition des indices de CW et de WW permettent de mieux comprendre pourquoi il est important de bien définir les événements valvulaires, en effet si ceux-ci ne sont pas définis avec précision, les CW et WW risquent de varier, et on comptabilisera peut être le travail de certains segments comme « gaché » alors qu'il ne l'est pas, ou inversement.

Ces indices peuvent être représentés sous forme d'œil de bœuf. (56) (Figure 10 et 11)

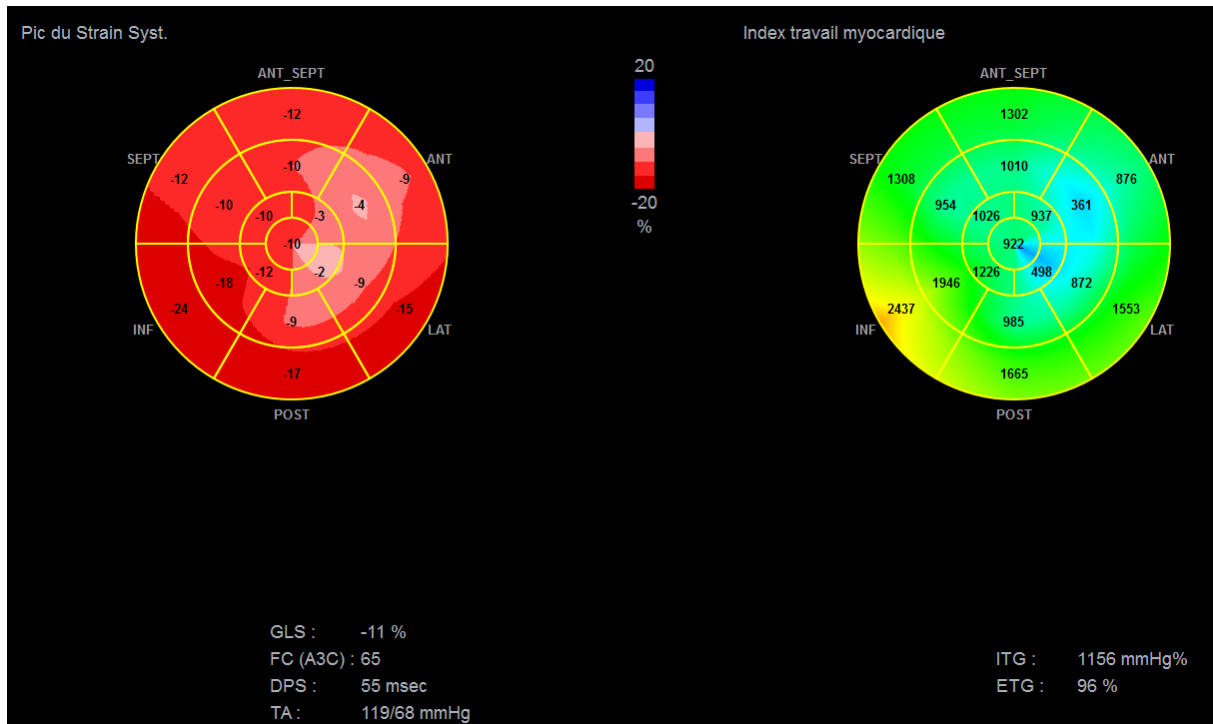


Figure 10 : même patiente qu'en Figure 7. A gauche : Strain Longitudinal Global et à droite Myocardial Work Index, représentés sous forme d'un œil de bœuf. Le trouble de cinétique antérieure et apical explique le strain et le travail myocardique altérés dans ces segments. La valeur globale de ces indices est également altérée.

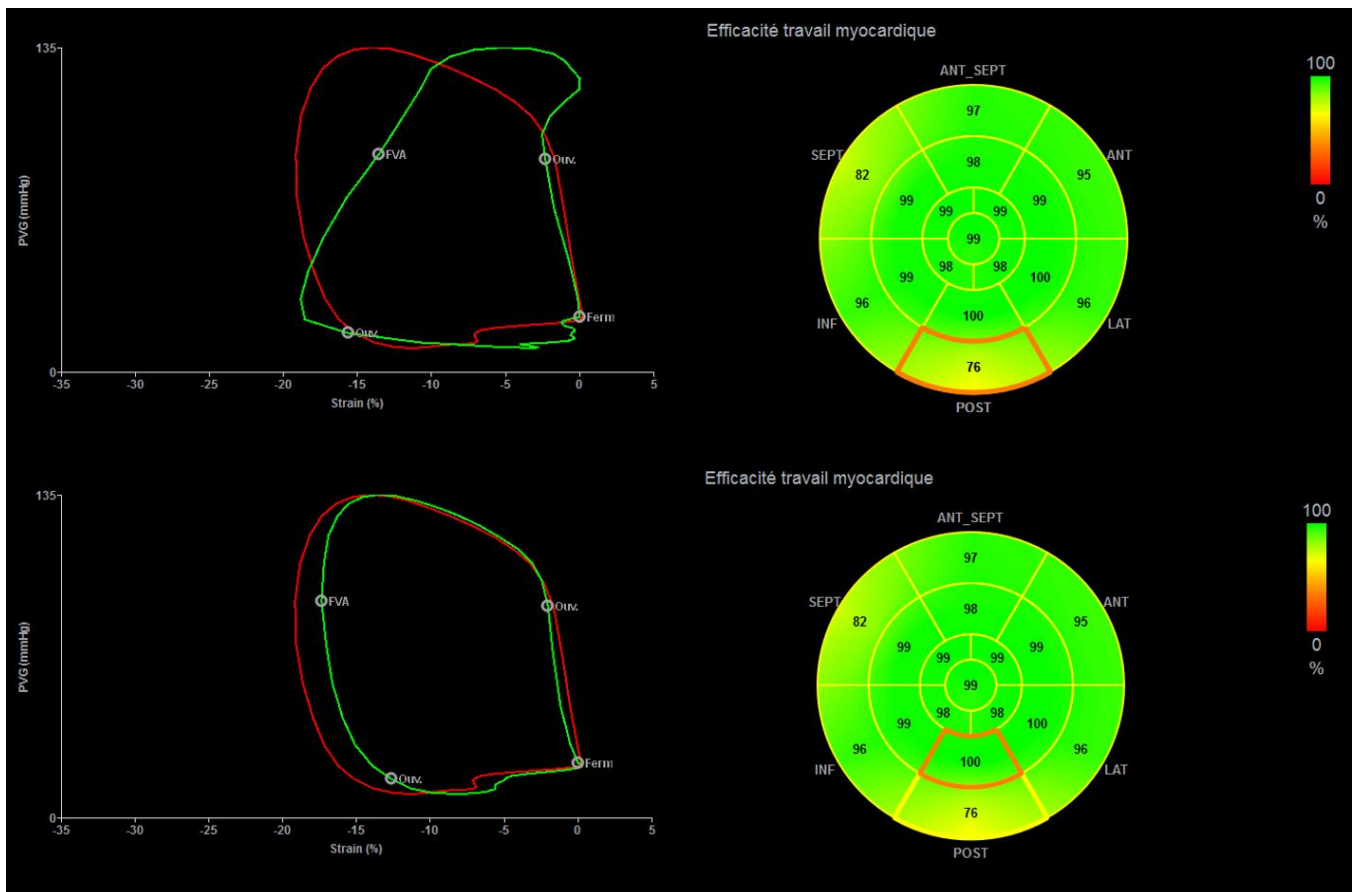


Figure 11 : Courbe Pression - Strain à gauche et Myocardial Work Efficiency sous forme d'œil de boeuf à droite. En haut, représentation d'un segment avec Work Efficiency normal à 100%. En bas, représentation d'un segment avec Work Efficiency altéré, et sa courbe Pression - Strain à gauche : on observe une poursuite de contraction après la fermeture de la valve aortique (FVA) et une poursuite de relaxation en début de systole.

D'après la cohorte de sujets sains caucasiens EACVI NORRE, des valeurs normales de chaque indice ont pu être proposées (Figure 12). On remarque que d'après cette étude la valeur normale peut différer très légèrement selon le sexe, mais cela demeure non pertinent cliniquement, et disparaît en analyse multivariée. Les valeurs de myocardial work ne diffèrent en revanche pas selon les caractéristiques démographiques, notamment l'âge après ajustement sur l'indice de masse corporelle (IMC), la glycémie, le cholestérol total et la pression artérielle. Seule la pression artérielle demeurerait significativement associée aux valeurs de myocardial work, ce qui est attendu car faisant partie de la définition. (57)

	Total, mean \pm SD or median (IQR)	Total, 95% CI or limits of normality \pm SE ^{a,b}	Male, mean \pm SD or median (IQR)	Male, 95% CI or limits of normality \pm SE ^{a,b}	Female, mean \pm SD or median (IQR)	Female, 95% CI or limits of normality \pm SE ^{a,b}	P-value*
GWI (mmHg%)	1896 \pm 308	1292–2505	1849 \pm 295	1270–2428	1924 \pm 313	1310–2538	0.07
GCW (mmHg%)	2232 \pm 331	1582–2881	2228 \pm 295	1650–2807	2234 \pm 352	1543–2924	0.9
GWW (mmHg%)	78.5 (53–122.2)	226 \pm 28 ^a	94 (61.5–130.5)	238 \pm 33 ^a	74 (49.5–111)	239 \pm 39 ^a	0.013
GWE (mmHg%)	96 (94–97)	91 \pm 0.8 ^b	95 (94–97)	90 \pm 1.6 ^b	96 (94–97)	91 \pm 1 ^b	0.026

CI, confidence interval; GCW, global constructive work; GWE, global work efficiency; GWI, global work index; GWW, global work waste; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; SE, standard error.

^aHighest expected value.

^bLowest expected value.

*P-value differences between genders.

Figure 12 : Valeurs normales des indices de myocardial work d'après la cohorte EACVI NORRE

Similaire au Strain, dont il reprend les bases, la reproductibilité du myocardial work est globalement très bonne (58). Dans la littérature, l'ICC pour la variabilité intraobservateur se situe entre 0.904 (IC95% 0.78–0.96) pour Lustosa, 0.91 (IC95% 0.78–0.97) pour Wang, et 0.99 (IC 95% 0.980–0.996) pour Edwards. (18,59,60)

L'ICC pour la variabilité interobservateur est entre 0.916 (IC95% 0.80–0.97) pour Lustosa, 0.94 (IC95% 0.83–0.98) pour Wang et 0.99 (IC95% 0.973–0.995) pour Edwards. Ces données concordantes suggèrent une excellente reproductibilité.

C. Champs d'application du Myocardial Work

Le myocardial work est disponible sur de nombreux appareils depuis un an, et n'est plus réservé à la recherche, mais la place de ce nouvel outil dans la pratique courante n'est pas bien définie.

Il a été initialement conçu pour étudier l'hétérogénéité du travail myocardique entre les segments pour prédire la réponse à la resynchronisation (61) et pour prédire la présence d'une occlusion coronaire lors d'un NSTEMI notamment. (62)

Les indices globaux, qui n'étaient pas vraiment prévus par l'étude pivot de Russell sont de plus en plus étudiés comme reflet du travail myocardique global, et donc marqueur de fonction myocardique et facteur pronostic.

Dans le cadre de la maladie coronaire, le GWI a montré sa supériorité face au SLG pour détecter des lésions coronaires significatives chez des patients adressés pour coronarographie (motivée par angor, dyspnée d'effort ou test d'ischémie non invasif anormal), à FE normale, sans trouble de cinétique, au repos, avec une AUC de 0.786 (contre 0.693). Cette étude mériterait sans doute d'être complétée par une comparaison aux performances des tests d'ischémie non invasif. (60)

Meimoun et al. se sont intéressés au CW pour prédire la récupération après un STEMI, (récupération globale définie par une amélioration de la FEVG de plus de 5% pour une FEVG de base < 50%, ou récupération segmentaire définie par une absence de trouble de cinétique). Le GCW évalué à 24 - 48h du STEMI permettait de prédire la récupération globale et segmentaire (AUC 0.83) avec de meilleures performances que la FEVG et le Strain, mais aussi avec une valeur incrémentale par rapport à ces paramètres (via comparaison du χ^2 du modèle). De dans cette étude, il semblerait qu'un GCW altéré à 24h de la coronarographie prédise les complications pendant l'hospitalisation (surtout de type décompensation cardiaque) (63).

En 2020, Wang et al. ont montré la valeur pronostique du GWI sur 508 patients souffrant d'insuffisance cardiaque à FE altérée $\leq 40\%$, pour prédire la mortalité toute cause et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque à un an. Les auteurs trouvaient que le GWE et le GWI étaient indépendamment associés aux événements avec un HR à 1.18 (IC 95% 1.02 - 1.36) par % de baisse, et 1.16 (1.1 - 1.23) pour chaque 100 mmHg% de baisse respectivement. La FEVG et le SLG étaient associés

également aux événements, mais ne l'étaient plus en analyse multivariée après ajout du myocardial work dans le modèle (59).

Lustosa et al. en 2021 trouvaient que le GWE était associé à la mortalité toute cause après un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, et ce de façon supérieure à la FEVG et au SLG (18). Dans cette étude, HR du GWE était de 1.06 (IC95% 1.03-1.10) pour chaque % de baisse.

Il semblerait d'après ces études que le Myocardial Work et plus particulièrement le GWE est un paramètre pronostique pertinent, plus performant que la FEVG et le SLG.

D. Hypothèse

Notre objectif est de montrer que le Myocardial Work a une valeur pronostique additive par rapport à la FEVG et au Strain Longitudinal Global pour prédire les événements cardiovasculaires majeurs, en post infarctus une fois passée la phase initiale, i.e. avec une évaluation à 1 mois après l'hospitalisation initiale.

III. MATERIEL ET METHODES

Notre étude est une étude observationnelle d'épidémiologie analytique, prospective et monocentrique ayant lieu au CHU de LILLE, entre janvier 2018 et mars 2020, se basant sur la cohorte ROGID MI (NCT04058782).

A. Population

1. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion sont ceux de la cohorte RIGID-MI, ayant pour objectif l'analyse de la rigidité artérielle et des déterminants du pronostic après un infarctus du myocarde. A partir de janvier 2018, nous avons inclus des patients de plus de 18 ans admis à l'Unité de Soins Intensifs Cardiovasculaires (USIC) du Centre Hospitalier Universitaire de LILLE pour un infarctus du myocarde que l'infarctus soit avec ou sans sus décalage du segment ST, inaugural ou non.

L'infarctus devait répondre aux critères de la quatrième définition universelle de l'infarctus de 2018 (64) : il fallait enregistrer une augmentation ou une baisse de la troponinémie (avec au moins une valeur au-dessus du 99^e percentile de la normale) associée à au moins un des signes suivants : symptôme d'ischémie myocardique (le plus souvent douleur thoracique), modification électrocardiographique, perte de myocarde viable en imagerie ou nouvelle anomalie de cinétique segmentaire cardiaque compatible avec une étiologie ischémique, ou encore mise en évidence de thrombus à la coronarographie. Tous les patients ont eu une coronarographie au CHU de Lille.

Les patients ayant présenté un infarctus iatrogène ou d'autres causes de syndrome douloureux thoracique avec élévation de la troponine, de cause

myocarditique, septique ou encore sur une cardiopathie de stress type Tako-Tsubo, souffrants d'une valvulopathie fuyante ou sténosante modérée à sévère, connue ou découverte, les patients décédés pendant l'hospitalisation initiale, ainsi que les patients présentant une fibrillation atriale lors de la consultation à 1 mois, étaient exclus.

2. Chronologie

Les patients étaient recrutés à la sortie d'hospitalisation de l'USIC, puis invités à se rendre à 1 mois de l'hospitalisation initiale dans le service d'Explorations Fonctionnelles CardioVasculaires (EFCV) du CHU de LILLE pour une consultation de réévaluation cardiovasculaire avec Echographie cardiaque Trans-Thoracique. Ce délai d'un mois est le délai nécessaire à la récupération optimale de la FEVG post infarctus liée en partie à la sidération myocardique (20), et permet de se placer dans une situation relativement « stable » après l'IDM.

A leur inclusion dans le protocole de recherche tous les patients ont signé le consentement, après information claire et loyale des modalités de la recherche, du suivi et de la possibilité de retirer à tout moment leur participation à l'étude.

Les inclusions ont débuté en Janvier 2018. Le suivi a été réalisé en Mars 2021 avec actualisation des informations pour tous les patients à ce moment-là par dans l'ordre : consultation du dossier médical du patient sur le logiciel du CHU de LILLE (SillageSM), puis si les données étaient jugées incomplètes ou trop anciennes, appel du cardiologue du patient et récupération des courriers de consultation, puis appel du médecin traitant, puis du patient. En cas d'absence de moyen de contacter le patient, on appelait la mairie de son lieu de naissance afin de déterminer s'il était vivant ou non grâce aux registres d'état civil. Si, malgré ces démarches, aucune information n'était disponible, le patient était déclaré « perdu de vue ».

En cas d'évènement cardiovasculaire suspecté, un courrier ou compte rendu d'hospitalisation en rapport était récupéré et adjoint au dossier.

3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est un critère composite d'évènement cardiovasculaire majeur (MACE, Major Adverse Cardiac Event), défini par :

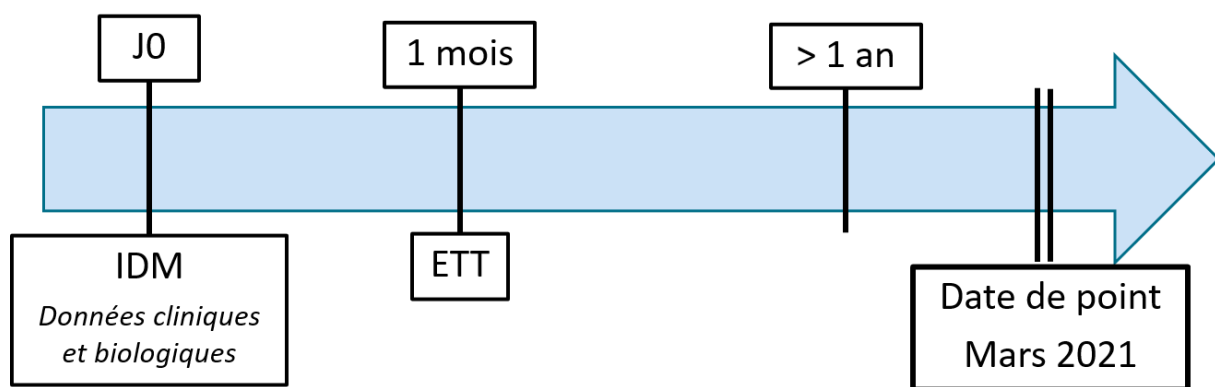
- La mortalité cardiovasculaire
- Une revascularisation coronaire non programmée suite à la phase initiale
- Une hospitalisation pour cause cardiovasculaire

Un patient était considéré comme ayant fait l'évènement « revascularisation coronaire » s'il avait été revascularisé pour un nouvel IDM ou au décours d'une procédure motivée par un test d'ischémie non invasif positif. Les coronarographies prévues pour réévaluation ou angioplastie programmée d'une lésion coronaire découverte lors de la coronarographie initiale n'étaient pas considérées, de même que les coronarographies n'amenant pas à une revascularisation, car sténose estimée non significative (par FFR en cas de sténose douteuse), ou en cas de lésion distale non revascularisable ou sur territoire non viable.

L'évènement « hospitalisation pour cause cardiovasculaire » regroupait des causes variées, mais en lien avec une potentielle atteinte myocardique : hospitalisation pour nouvel infarctus, ou revascularisation guidée par ischémie ou angor, insuffisance cardiaque, cardioversion de fibrillation atriale symptomatique... L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était définie comme une hospitalisation pour symptomatologie d'insuffisance cardiaque (apparition ou majoration d'œdèmes des membres inférieurs ayant nécessité une incrémentation du traitement diurétique, œdème aigu du poumon, dyspnée avec argument clinique, anamnestique ou échocardiographique pour une

insuffisance cardiaque gauche) ou avec un dosage de NT proBNP ou de BNP supérieur au seuil selon l'âge (proposé en Annexe 2).

Afin de diminuer la subjectivité de ce critère, une adjudication par deux opérateurs indépendants a été réalisée. Les événements à type de revascularisation artérielle non coronaire n'étaient pas considérés (par exemple angioplastie ou pontage fémoral).



B. Paramètres Cliniques et Biologiques

Lors de la consultation à 1 mois de l'infarctus, les données d'intérêt étaient collectées à partir de l'analyse du dossier d'hospitalisation initiale sur le logiciel SillageSM d'une part et de l'interrogatoire et l'examen clinique du patient d'autre part. Un ECG était par ailleurs réalisé afin de s'assurer que le patient était en rythme sinusal avant l'ETT. Le traitement médicamenteux reçu par le patient était relevé par consultation de l'ordonnance et par interrogatoire du patient.

D. Paramètres Echocardiographiques

Tous les examens échocardiographiques ont été réalisés sur une machine GE Vivid E9 avec une sonde M5Sc, et le post traitement sur la station de travail EchoPac™ (EchoPAC version 203, General Electric Healthcare, Horton, Norway).

1. ETT « standard »

L'ETT était réalisée en accord avec les recommandations des sociétés savantes américaines et européennes, avec un enregistrement ECG concomitant. (13,65)

Le protocole d'acquisition était standard, avec enregistrement de trois cycles cardiaques par boucle. La mesure des dimensions ventriculaire gauche et droite était réalisée en en parasternal grand axe, les volumes ventriculaires gauche télésystolique (VTSVG) et télédiastolique (VTDVG) en apical 4 et 2 cavités par contourage manuel, et permettaient le calcul de la FEVG par la méthode de Simpson Biplan (avec $FEVG = \frac{VTDVG - VTSVG}{VTDVG}$).

Le volume de l'oreillette gauche (OG) est mesuré en 4 et 2 cavités grâce à la méthode surface – Longueur (S-L), et indexée à la surface corporelle. Une acquisition en Doppler pulsé à l'apex de l'entonnoir mitral permettait d'obtenir le flux mitral, avec la mesure de l'onde E et A. Avec le doppler tissulaire à l'anneau mitral, on obtenait les ondes e' latérale et e' septale, permettant de calculer le rapport E/e' moyenné. La fuite tricuspide était alignée en Doppler continu en coupe apicale ou parasternale béquée de façon à obtenir le meilleur flux d'insuffisance tricuspide pour en mesurer la vitesse maximale (reflet du gradient oreillette droite – ventricule droit)

En cas de FEVG altérée et notamment de trouble de cinétique apical marqué, la réalisation d'une acquisition après injection de produit de contraste échographique

(SonoVue®), afin de dépister un thrombus intra-VG, était laissée à la discrétion de l'opérateur.

2. Strain Longitudinal Global

Le Strain Longitudinal Global était reproduit à partir de coupes apicales 2, 3 et 4 cavités, enregistrées sur au moins deux cycles, centrées sur le ventricule gauche, non tronqué. Il ne devait pas y avoir de changement de profondeur pendant l'enregistrement ni entre les trois différentes vues, sous peine d'impossibilité de réaliser le Strain. Pour les mêmes raisons la fréquence cardiaque devait être similaire entre les trois boucles. La cadence image était ajustée si besoin pour être située entre 40 et 80 images /seconde.

Sur chaque coupe (et sur un seul cycle représentatif), 3 points sont placés manuellement, deux à la base et un à l'apex, le logiciel reconnaît ensuite la région d'intérêt (ROI) située entre les contours endocardique et épicaudique. En cas de contourage non satisfaisant, il était possible de retoucher manuellement les points placés par le logiciel.

Au préalable, et afin de définir précisément les phases du cycle cardiaque, les événements valvulaires étaient repérés sur des acquisitions en doppler pulsé. L'ouverture et fermeture mitrale sont repérés sur le flux mitral positionné à l'apex de la valve ouverte, l'ouverture et fermeture aortique sur le flux sous aortique.

Pour la réalisation du Strain, le logiciel utilise ces événements valvulaires.

Pour l'étude les boucles étaient enregistrées, un opérateur unique (V.F.) relisait l'examen à distance et mesurait le Strain Longitudinal Global. En cas d'échogénicité trop médiocre pour obtenir un Strain de qualité suffisante (au moins un segment non ou mal traqué), et risquant de biaiser les résultats, le patient était exclu de l'analyse.

La valeur du SLG est calculée par le logiciel comme la valeur moyennée du pic de déformation myocardique systolique de chaque vue (2, 3 et 4 cavités). Le Strain est représenté sur un modèle à 17 segments (avec la valeur de déformation de chaque segment), sous forme d'un œil de boeuf. La valeur de Strain est exprimée ici en valeur absolue.

3. Myocardial Work

A partir de la fenêtre de post traitement pour le Strain, en rentrant la pression artérielle systolique et en définissant l'utilisation des événements valvulaires déterminés par les marqueurs valvulaires positionnés au préalable sur les acquisitions en Doppler pulsé (Flux mitral et Flux sous aortique), le logiciel nous donnait les valeurs des différentes composantes du Myocardial Work, ainsi qu'une représentation sous la forme d'un œil de boeuf.

En fait, le logiciel utilise la courbe théorique de pression au cours du cycle cardiaque, qui est ajustée pour chaque patient sur les événements valvulaires et sur le pic de pression artérielle. Nous utilisons pour cela la pression artérielle au brassard mesurée pendant l'échographie, suivant les recommandations.

Le SLG est alors intégré à cette courbe de pression VG reconstruite, ce qui donnait à la fois le myocardial work segmental, représenté sous forme d'un œil d'un boeuf, et les valeurs de myocardial work global.

A noter que Russell utilisait en 2012 le marquage des événements valvulaires par repérage en 2D, ce qui est moins précis, limité par la cadence image et l'échogénicité. (53) En revanche, de nombreuses études sur le myocardial work par la suite ont utilisé le marquage par Doppler pulsé, qui est d'ailleurs recommandé par la société européenne d'imagerie cardiovasculaire (EACVI). (66)

E. Analyse Statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel MedCalc (Version 203). Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne \pm écart-type si leur distribution est normale, sinon par leur médiane, premier et troisième quartile. Les variables qualitatives sont décrites par leur effectif et la fréquence s'y rapportant exprimée en pourcentage.

Pour comparer les caractéristiques de la population ayant présenté ou non un événement cardiovasculaire majeur (MACE), une analyse univariée non appariée a été réalisée, en utilisant un test de Student pour les variables quantitatives à distribution normale ou lognormale, un test de Mann-Whitney pour les variables à distribution non normale, un test du Khi-2 pour les variables qualitatives et du Khi2 « for trend » pour les variables qualitatives ordinales (comme le stade de la NYHA).

L'association des variables d'intérêt échographiques avec le critère de jugement principal a été évalué par un modèle de Cox des risques proportionnels. Dans ce modèle, nous avons inclus uniquement les variables avec un $p < 0.1$, et uniquement les variables échographiques. L'analyse multivariée a été réalisée par la méthode « Stepwise », méthode permettant d'inclure dans le modèle les variables améliorant la performance du modèle, et ne retenant pas les variables sans intérêt.

Ensuite une courbe ROC était réalisé sur le paramètre le plus associé à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs en analyse multivariée, afin de choisir le meilleur seuil pronostique.

La survie cumulative sans événement a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier, et la comparaison entre les groupes (indice de myocardial work $<$ seuil défini par la

courbe ROC, par rapport au groupe indice de myocardial work > seuil) a été réalisée par le test du log-rank.

Pour illustrer la valeur incrémentale du myocardial work par rapport à la FEVG et au SLG, sur la prédiction de survenue de MACE, nous avons calculé la valeur du χ^2 de chaque modèle avec le modèle entrant toutes les variables.

Les analyses sont bilatérales, et un $p < 0.05$ est considéré comme significatif.

F. Reproductibilité Inter et Intra Observateurs

Afin d'analyser la reproductibilité inter et intra observateurs, 20 patients ont été sélectionnés au hasard, et ré-analysés en aveugle des résultats précédents et des résultats de l'autre observateur. Pour la variabilité intra observateur, les deux analyses ont été réalisées à plus de six mois d'intervalle. Pour chaque nouvelle analyse, les boucles à sélectionner (sur le même examen) sont laissées à la discrétion de l'opérateur, celui-ci choisissant celles qui lui paraît de meilleure qualité.

Un coefficient de corrélation intra classe (ICC) a été calculé pour la variabilité intra et inter observateur et celle-ci est illustrée par un graphique de Bland et Altman.

IV. RESULTATS

A. Diagramme de Flux

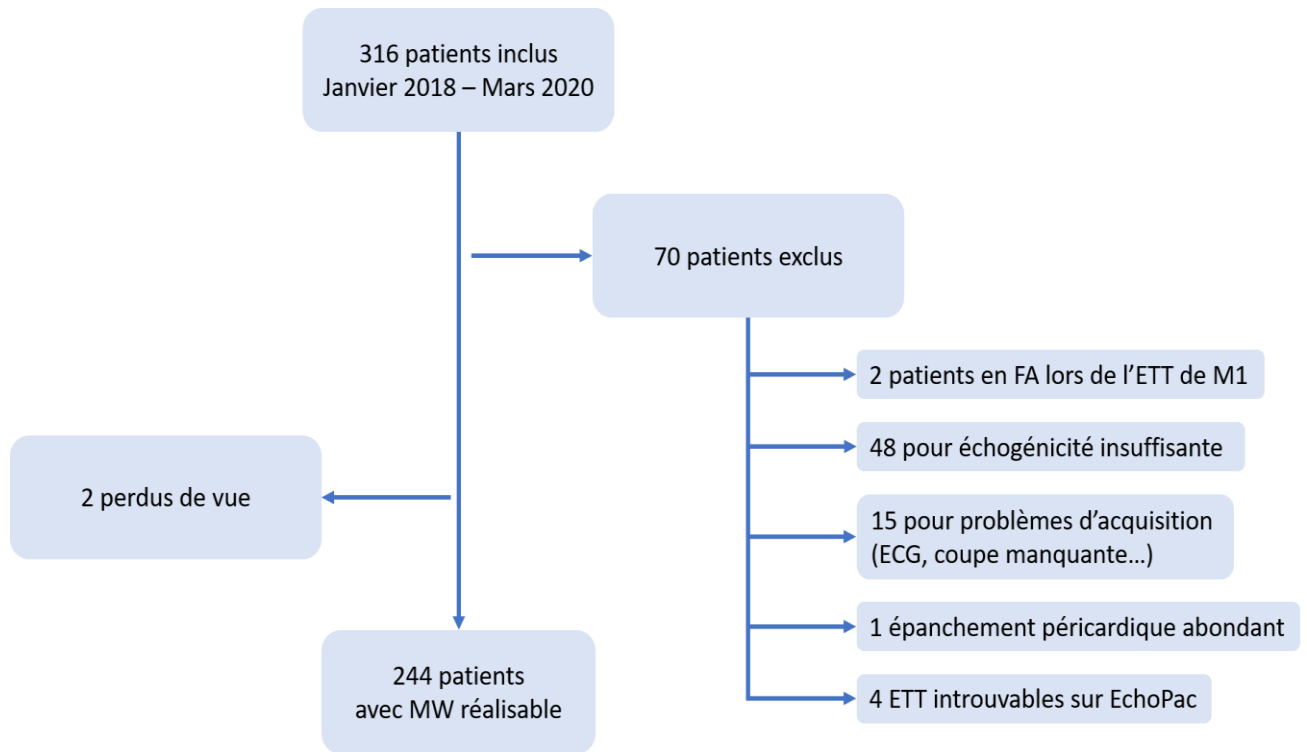


Figure 14 : Diagramme de Flux

Entre Janvier 2018 et Mars 2020, sur 316 patients screenés, 2 ont été exclus car en FA au moment de la consultation à un mois, 48 exclus pour échogénéicité insuffisante ne permettant pas d'obtenir un strain fiable, 15 exclus pour des problèmes techniques liés à l'acquisition (comme un défaut d'ECG empêchant la réalisation du strain, celui-ci devant être corrélé à la phase du cycle cardiaque, comme une coupe manquante ou un changement de profondeur au sein d'une boucle ou entre les boucles), 1 présentait un épanchement péricardique abondant et n'a donc pas été analysé. 4 examens étaient introuvables sur le logiciel de post traitement, et n'étaient plus non plus restés localement sur les échographes. 2 patients étaient perdus de vue, toujours

vivants lors de l'analyse mais sans information concernant les autres critères du critère composite.

Au total, 244 patients ont été analysés.

B. Reproductibilité

1. Variabilité intra-observateur

Les observations répétées du GWE de 20 patients par le même opérateur retrouvait une différence moyenne de 0.4%, l'ICC était de 0.986 (IC95% 0.966 - 0.995), indiquant une excellente reproductibilité. La distribution des écarts entre les observations est représentée par le graphique de Bland et Altman en Figure 15.

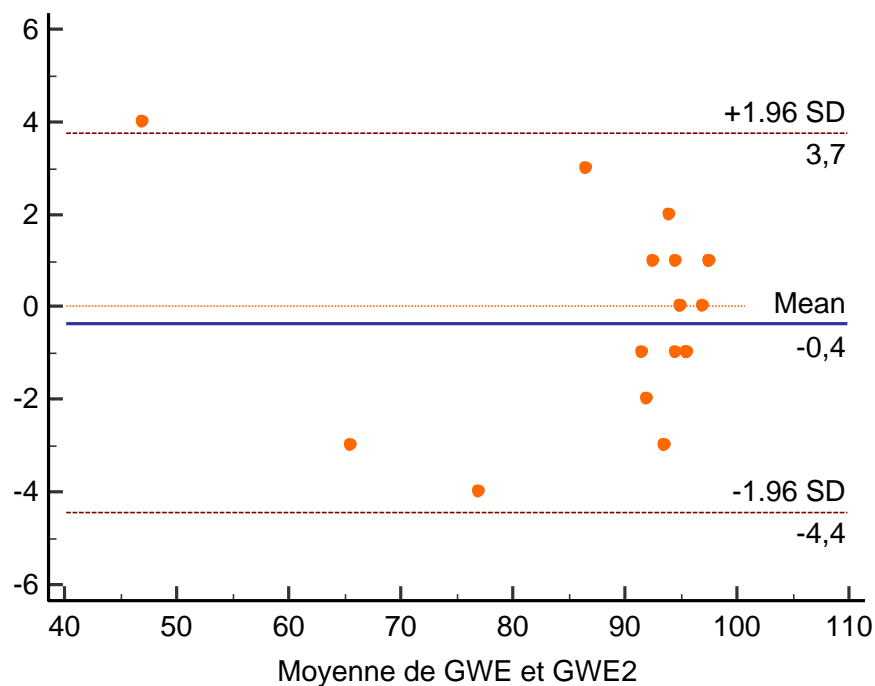


Figure 15 : Graphique de Bland et Altman représentant la variabilité intra observateur du GWE (Global Work Efficiency)

La variabilité intra observateur du SLG était également excellente, avec une différence moyenne de 0.13%, pour un ICC de 0.993 (0.982 – 0.997).

Les données de variabilité des autres indices de myocardial work étaient également excellents, représentés en Annexe 3.

2. Variabilité inter – observateur

Les observations répétées du GWE de 20 patients par deux observateurs indépendants retrouvaient une différence moyenne de 1%, l'ICC était de 0.983 (0.935 – 0.990), ce qui indique une excellente reproductibilité.

La distribution des écarts entre les observations est représentée par le graphique de Bland et Altman en Figure 16.

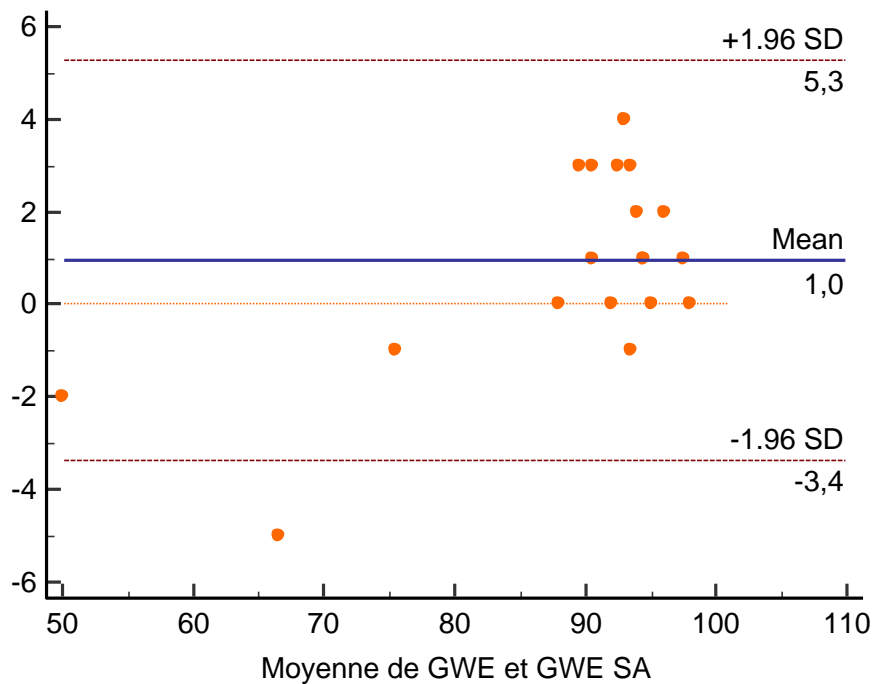


Figure 16 : Graphique de Bland et Altman représentant la variabilité inter - observateur du GWE (Global Work Efficiency)

La variabilité inter observateur du SLG était également excellente, avec une différence moyenne de 0 %, pour un ICC de 0.993 (0.982 – 0.997).

Les données de variabilité inter – observateur des autres indices est en Annexe 4.

C. Caractéristiques Patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau 1.

Sur 244 patients, 197 patients étaient des hommes, soit 80.7%. L'âge moyen était de 58.8 ± 12.6 ans. Les patients étaient plutôt non diabétiques (12.7 % de diabète), fumeurs (71.7%), en léger surpoids (IMC moyen à 27.4 ± 4.5 kg/m²). 39.3% des patients étaient hypertendus.

Les variables biologiques étaient de distribution lognormales. La fonction rénale était globalement normale à l'admission, avec une créatininémie à 9 mg/L. Le pic de troponinémie était à 2016 ng/L. L'HbA1c à 5.6% [5.4 – 6] confirme nos constatations concernant les patients diabétiques.

A un mois, les patients étaient majoritairement a- ou pauci symptomatiques (50.8% des patients en stade 1 de la NYHA et 29.1% en stade 2). Les patients étaient globalement traités de manière optimale sur le plan de l'insuffisance cardiaque avec 95.5% sous IEC, 96.3% sous bêtabloquants, et 97.1% sous statines.

La FEVG était de $54.4\% \pm 0.09\%$. En effet 176 patients (soit 72.1%) avaient une FEVG préservée définie comme $\geq 50\%$. Le SLG était globalement altéré, en moyenne à $15.8 \pm 3.7\%$ (exprimé en valeur absolue). L'oreillette gauche était dilatée à 37.7 ± 10.4 mL/m². La fonction ventriculaire droite était normale avec un TAPSE à 23.3 ± 4.4 mm.

Tableau 1 : Caractéristiques des Patients

Cliniques					Biologie				
	Tous n=244	Pas de MACE n = 217 (88.9%)	MACE n = 27 (11.1%)	p		Tous n=244	Pas de MACE n = 217 (88.9%)	MACE n = 27 (11. 1)	p
Age (ans)	58.8 ± 12.6	58.0 ± 12.1	66.0 ± 14.2	0.0016	Hémoglobine (g/dL)	14.3 [13.2 ; 15.3]	14.4 [13.4 ; 15.3]	13.5 [12.7 ; 15]	0.015
Sexe masculin, n (%)	197 (80.7)	175 (80.6)	22 (81.5)	0.92	HbA1c (%)	5.6 [5.4 ; 6]	5.6 [5.4 ; 5.9]	5.9 [5.5 ; 6.5]	0.20
IMC (kg/m ²)	27.4 ± 4.5	26.9 ± 5.5	27.2 ± 7.2	0.79	Créatinine (mg/L)	9 [7 ; 10]	9 [7 ; 10]	9 [7.8 ; 11.8]	0.049
Diabète de type 2, n (%)	31 (12.7)	26 (12.0)	5 (18.5)	0.34	Pic de Troponine T hs (ng/L)	2016 [669 ; 4786]	2110 [687 ; 4857]	825 [499 ; 4171]	0.33
HTA, n (%)	96 (39.3)	79 (36.4)	17 (63.0)	0.008					
Classe NYHA, n (%)				0.06					
I	124 (50.8)	112 (51.6)	12 (44.4)		Traitement				
II	71 (29.1)	66 (30.4)	5 (18.5)		IEC ou ARA2, n (%)	233 (95.5)	209 (96.3)	24 (88.9)	0.08
III	43 (17.6)	35 (16.1)	8 (29.6)		ARM, n (%)	31 (12.8)	26 (12.0)	5 (18.5)	0.34
IV	6 (2.5)	4 (1.8)	2 (7.4)		Beta Bloquants, n (%)	235 (96.3)	210 (96.8)	25 (92.6)	0.28
Classe Killip, n (%)				0.045	Statines, n (%)	237 (97.1)	210 (96.8)	27 (100)	0.34
I	213 (87.0)	194 (89.4)	19 (70.4)						
II	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (3.7)						
III	5 (2.0)	1 (0.5)	4 (14.8)		PAS brachiale (mmHg)	125.7 ± 18.4	125.6 ± 18.5	125.9 ± 17.9	0.94
IV	23 (9.4)	20 (9.2)	3 (11.1)		Fc (bpm)	63.3 ± 12.3	63.0 ± 12.1	66.4 ± 13.6	0.18
Tabagisme actif, n (%)	175 (71.7)	155 (71.4)	20 (74.1)	0.77					

ETT									
	Tous n=244	Pas de MACE n = 217 (88.9%)	MACE n = 27 (11. 1)	p		Tous n=244	Pas de MACE n = 217 (88.9%)	MACE n = 27 (11. 1)	p
VTDVGi (mL/m ²)	65.1 ± 14.8	64.3 ± 14.2	71.5 ± 17.8	0.015	FEVG (%)	54.4 ± 0.09	54.9 ± 8.2	50.4 ± 12.1	0.012
VTSVGi (mL/m ²)	29.2 ± 12.5	28.3 ± 11.2	36.2 ± 18.7	0.002	Strain Longitudinal Global (%)	15.8 ± 3.7	16.1 ± 3.4	14.0 ± 4.9	0.005
Volume OG (mL/m ²)	37.7 ± 10.4	37.2 ± 10.1	42.2 ± 11.8	0.019	GWI (mmHg%)	1731 ± 509	1758 ± 478	1515 ± 683	0.019
Vmax IT (m/s)	2.59 ± 0.35	2.58 ± 0.34	2.63 ± 0.39	0.69	GCW (mmHg%)	1844 ± 510	1869 ± 487	1642 ± 645	0.029
E/e'	8.8 ± 3.4	8.6 ± 3.3	10.2 ± 4.1	0.019	GWW (mmHg%)	131 ± 73	129 ± 71	151 ± 82	0.126
TAPSE (mm)	23.3 ± 4.4	23.3 ± 4.6	23.4 ± 4.2	0.95	GWE (mmHg%)	91.2 ± 6.6	91.7 ± 5.4	86.6 ± 11.8	0.0001

MACE = Major Adverse Cardiac Event, IMC = Indice de Masse Corporelle, Fc = Fréquence Cardiaque, FEVG = Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche, PAS Pression Artérielle Systolique, GWI = Global Work Index, GCW = Global Constructive Work, GWW = Global Wasted Work, GWE = Global Work Efficiency, VTDVGi = Volume Télédiastolique du Ventricule Gauche indexé à la surface corporelle, VTSVGi = Volume Télésystolique du Ventricule Gauche indexé, Volume OG = Volume de l'Oreillette Gauche, Vmax IT = Vitesse maximale de l'Insuffisance Tricuspidale, IEC = Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARA2 = Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2, ARM = Antagoniste du récepteur des Minéralocorticoïdes.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients, en fonction du critère de jugement principal (MACE)

D. Analyse de Survie

1. Modèle de Cox

Sur un suivi moyen de 707 (\pm 278 jours), 27 patients ont présenté un événement cardio vasculaire majeur (MACE) soit 11.1%.

Parmi ces événements, on comptait 4 décès de cause cardiovasculaire (mort subite ou sur récurrence d'infarctus), 7 hospitalisations pour insuffisance cardiaque, 2 AVC (un ischémique, un hémorragique), 9 revascularisations coronaires non programmées lors de la phase initiale (dont 4 pour récurrence d'infarctus, 2 pour angor instable, 3 après test d'ischémie invasif positif suite à une récurrence de symptômes plus à distance de l'infarctus). 5 patients ont été hospitalisé pour une autre cause cardiovasculaire.

(Tableau 2)

Composition du critère de jugement MACE	
	Nombre (% du total)
Mortalité cardio-vasculaire	4 (1.6)
AVC	2 (0.8)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	7 (2.9)
Revascularisation coronaire non programmée	9 (3.7)
Autres causes d'hospitalisation cardio-vasculaire	5 (2.1)
Total	27 (11.1)

Tableau 2 : Composition du critère de jugement principal « événement cardiovasculaire majeur » (MACE)

Les patients ayant présenté un MACE sont significativement plus âgés en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'évènement lors du suivi (66.0 ans \pm 14.2 vs 58.0 \pm 12.1, $p = 0.0016$), ont plus d'hypertension artérielle (17 soit 63% vs 79 soit 36.4%, $p = 0.008$), avaient une présentation initiale plus sévère, évalué grâce au

score de Killip (p de tendance à 0.045) (Tableau 1). Les patients ayant présenté un MACE avaient tendance à être plus symptomatiques, exprimée par la classe NYHA (p de tendance à 0.06). Il y avait autant d'hommes dans les deux groupes (22 soit 81.5% vs 175 soit 80.6%, p = 0.92), de diabétiques (5 soit 18.5% vs 26 soit 12%, p = 0.34) , l'IMC était similaire ($27.2 \text{ kg/m}^2 \pm 7.2$ vs 26.9 ± 5.5 , p = 0.79). Les patients fumeurs n'étaient pas plus fréquemment représentés parmi les patients ayant présenté un MACE (20 soit 74.1% vs 155 soit 71.4%, p = 0.77).

Sur le plan biologique, les patients présentant un MACE lors du suivi ont un taux d'hémoglobine à la phase initiale plus bas (13.5 g/dL vs 14.4 g/dL, p = 0.015), un taux de créatinine à l'admission plus élevé (9 mg/L [7.8 - 11.8] vs 9 [7 - 10], p = 0.049). En revanche, le pic de troponine à l'admission, reflet de la taille de l'infarctus ne semblait pas plus élevé parmi les patients ayant présenté un MACE (médiane à 825 ng/L [499 ; 4171] dans le groupe MACE contre 2110 ng/L [687 ; 4857] dans le groupe sans MACE, p = 0.33).

Lors de l'analyse univariée avec un modèle de Cox, et comme attendu, la FEVG, le SLG, le volume de l'OG indexé, les volumes ventriculaires indexés étaient significativement associés à la survenue de MACE, de même que le rapport E/e'. Le TAPSE et la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide ne l'étaient par contre pas. Parmi les indices de myocardial work, tous sauf le GWW étaient associés au pronostic. (Tableau 3)

En analyse multivariée « stepwise », le modèle ne retenait que le GWE et le volume de l'OG pour prédire la survenue de MACE, de façon très significative.

Nous avons donc choisi le GWE comme indice de myocardial work le plus performant.

Tableau 3 : Analyse de Survie (MACE)				
	Analyse univariée		Analyse Multivariée	
	p	$\beta \pm SE$	p	$\beta \pm SE$
FEVG (%)	0.0062	-0.056 \pm 0.020	-	-
SLG (%) *	0.0026	- 0.146 \pm 0.048	-	-
GWI (mmHg%)	0.010	- 0.001 \pm 0.00038	-	-
GCW (mmHg%)	0.018	- 0.0009 \pm 0.00038	-	-
GWW (mmHg%)	0.12	-		
GWE (%)	<0.0001	- 0.068 \pm 0.017	0.0002	-0.063 \pm 0.017
Volume OG (mL/m ²)	0.011	0.040 \pm 0.016	0.030	0.036 \pm 0.016
E/e'	0.013	0.076 \pm 0.031	-	-
TAPSE (mm)	0.97	-		
Vmax IT (m/s)	0.66	-		
VTDBGi (mL/m ²) **	0.012	0.028 \pm 0.011	-	-
VTSVGi (mL/m ²) **	0.0009	0.038 \pm 0.012	-	-

* Strain Longitudinal Global, en valeur absolue

** En Simpson Biplan

Tableau 3 : Analyse de survie uni et multivariée selon le modèle de Cox, pour la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (MACE), pour les variables échographiques uniquement.

Tableau 4 : Analyse de Survie (MACE) Variables ETT + Clinique						
	Analyse univariée			Analyse Multivariée		
	p	HR (IC95%)	$\beta \pm SE$	p	HR (IC95%)	$\beta \pm SE$
Âge	0.0016		0.047 \pm 0.015	-		-
Créatinine (mg/L)	0.026		0.088 \pm 0.040	-		-
Hémoglobine (g/dL)	0.0094		- 0.23 \pm 0.09	-		-
HTA	0.0096	2.81 (1.29 - 6.13)		0.012	2.73 (1.25 - 5.97)	
IEC ou ARA2	0.096	0.36 (0.11 - 1.20)		-		-
FEVG (%)	0.0062		-0.056 \pm 0.020	-		-
SLG (%) *	0.0026		- 0.146 \pm 0.048	-		-
GWI (mmHg%)	0.010		- 0.001 \pm 0.00038	-		-
GCW (mmHg%)	0.018		- 0.0009 \pm 0.00038	-		-
GWE (%)	<0.0001		- 0.068 \pm 0.017	0.0001		-0.068 \pm 0.017
Volume OG (mL/m ²)	0.011		0.040 \pm 0.016	-		-
E/e'	0.013		0.076 \pm 0.031	-		-
VTDVGi (mL/m ²) **	0.012		0.028 \pm 0.011	-		-
VTSVGi (mL/m ²) **	0.0009		0.038 \pm 0.012	-		-

* Strain Longitudinal Global, en valeur absolue

** En Simpson Biplan

Tableau 4 : Analyse de survie uni et multivariée selon le modèle de Cox, pour la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (MACE), avec les variables cliniques et échographiques.

Nous avons mené une analyse complémentaire multivariée stepwise avec les variables cliniques, biologiques et échographiques identifiées avec un $p < 0.1$ en univarié, présentée en Tableau 4. La encore, le GWE est le seul facteur associé à la survenue de MACE, avec la présence ou non d'une HTA au diagnostic d'infarctus. Le volume d'OG n'est alors plus retenu dans le modèle. Le GWE semble être le paramètre associé de façon la plus stable avec la survenue de MACE.

2. Choix du seuil de GWE

A l'aide d'une courbe ROC, nous avons pu identifier que le seuil de GWE de 90% était le plus performant pour prédire les événements cardiovasculaires, avec une sensibilité de 55.6% (IC95% 35.3 – 74.5) et une spécificité de 72.8% (IC95% 66.4 – 78.6) (Figure 17)

L'AUC du GWE était de 0.664 ($p = 0.005$).

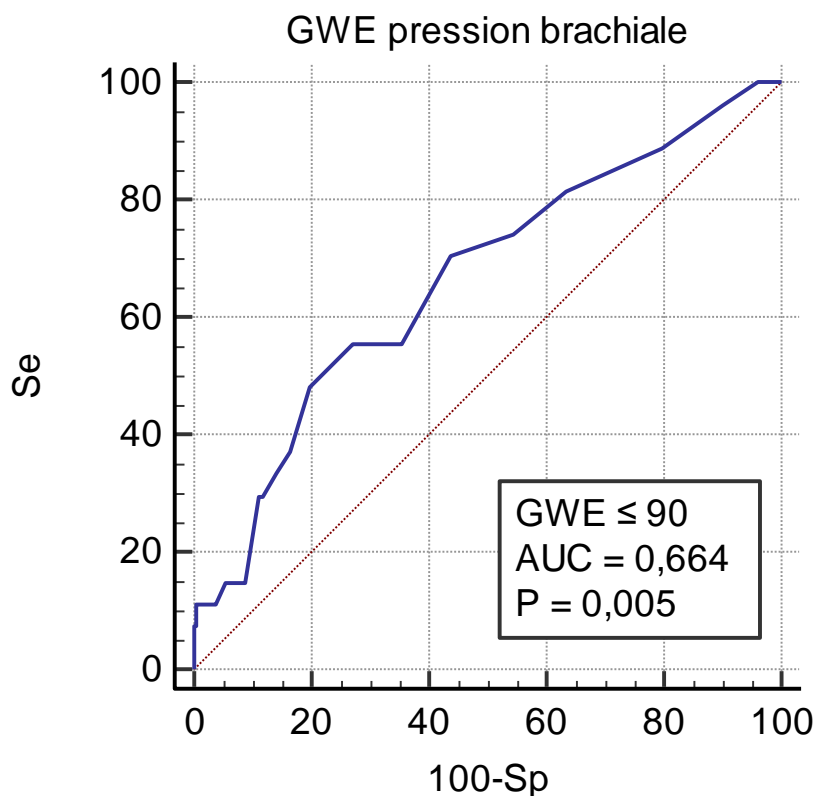


Figure 17 : Courbe ROC du Global Work Efficiency (pression brachiale)

3. Courbe de survie de Kaplan – Meier

Nous avons construit la courbe de survie selon Kaplan Meier avec le seuil de GWE de 90%. (Figure 18)

La survie est significativement différente entre les groupes, le test du log rank donne un HR de MACE pour un GWE \leq 90% de 5.2 (IC 95% 2.0 – 13.0)($p = 0.0005$).

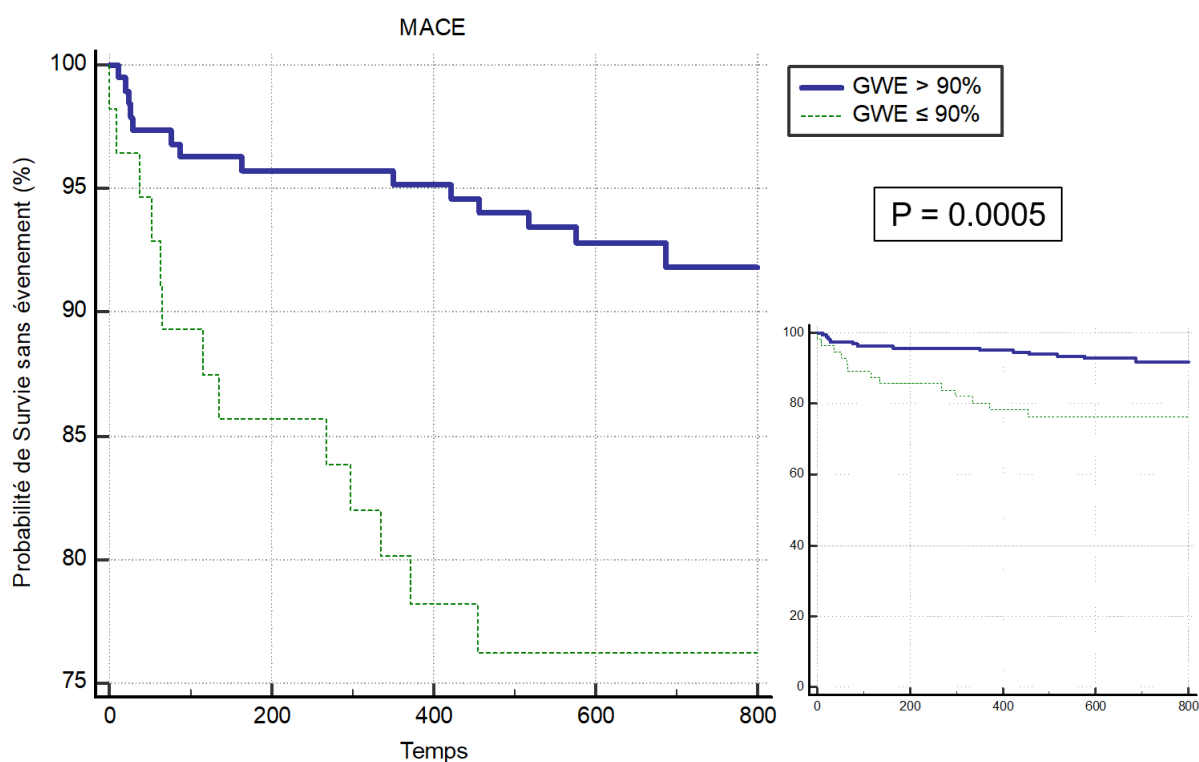


Figure 18 : Courbe de Kaplan Meier illustrant la survie sans MACE, en fonction du Global Work Efficiency (GWE) (à droite à l'échelle)

4. Valeur incrémentale du GWE.

Le modèle de Cox avec méthode de gestion des variables « stepwise » a mis en évidence la valeur pronostic supérieure du GWE par rapport à la FEVG et au SLG. Pour illustrer, nous avons représenté en Figure 19 la valeur de chaque modèle, représentée par le χ^2 . Ajouter la FEVG au SLG n'améliore pas les performances du

modèle, et la méthode stepwise ne retient donc au final que le GWE parmi ces trois variables.

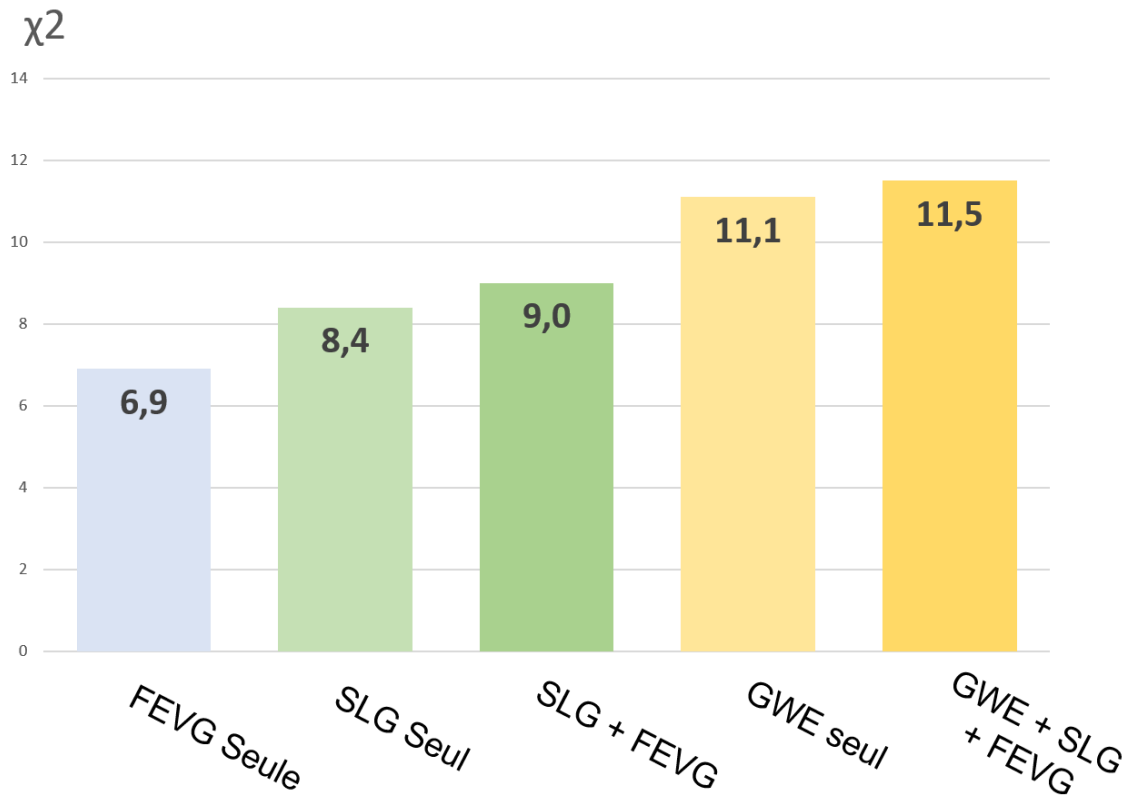


Figure 19 : Graphique en barres représentant la valeur du χ^2 de chaque modèle pour la prédiction de MACE, en analyse de survie selon Cox (FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire Gauche, SLG = Strain Longitudinal Global, GWE = Global Work Efficiency)

V. DISCUSSION

Nous avons montré que le myocardial work, et plus précisément le Global Work Efficiency, évalué en échographie cardiaque à un mois d'un infarctus du myocarde était un facteur pronostique de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs. Sa valeur pronostique était supérieure aux autres paramètres de fonction systolique, notamment au SLG et à la FEVG. Un seuil de $GWE \leq 90\%$ permettait d'identifier les

patients les plus à risque. De plus le GWE a une excellente reproductibilité inter et intra observateur.

A l'heure actuelle, grâce aux progrès technologiques des constructeurs d'échographes, l'échogénicité n'a jamais été aussi bonne. En ce sens, la FEVG et le Strain sont plus souvent réalisables qu'à leurs débuts, et avec une fiabilité accrue. La mise en évidence d'un intérêt du myocardial work dans l'évaluation du pronostic, de façon plus performante que le SLG et la FEVG est une étape franchie pour l'application en pratique courante de cet outil.

A. Forces

Ces résultats sont en accord avec les résultats des études évaluant la valeur pronostique du myocardial work, Lustosa et al. et Wang et al. notamment. (18,59)

Lustosa et al. se sont intéressés à la valeur pronostique additive du GWE par rapport à la FEVG et au SLG, lors d'une échographie réalisée précocement après un STEMI (<48h). Les critères de non-inclusion étaient similaires (sans précision cependant quant au statut vis-à-vis de la FA). Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause. Sur 507 patients inclus avec analyse rétrospective des données, 40 (soit 8% des patients) sont décédés lors du suivi, avec une médiane de suivi de 80 mois de suivi. Le GWE était associé à la mortalité toute cause, avec un HR de 1.06 (IC95% 1.03-1.10) pour chaque % de baisse. Les auteurs ont trouvé que le seuil de GWE de 86% semblait meilleur pour prédire la mortalité toute cause après un STEMI, avec un HR de 4.1 (IC95% 2.2 - 7.7), et ce de façon plus puissante que la FEVG et le SLG. En effet, ajouter le GWE < 86% dans un modèle statistique comprenant les données biologiques (score GRACE et diabète) et la FEVG améliorait

significativement la pertinence de celui-ci (χ^2 53.6 vs 43.0). Ajouter le GWE < 86% à un modèle statistique comprenant les données biologiques améliorerait significativement plus le modèle que d'ajouter le SLG (χ^2 52.3 vs 41.7). (Figure 20)

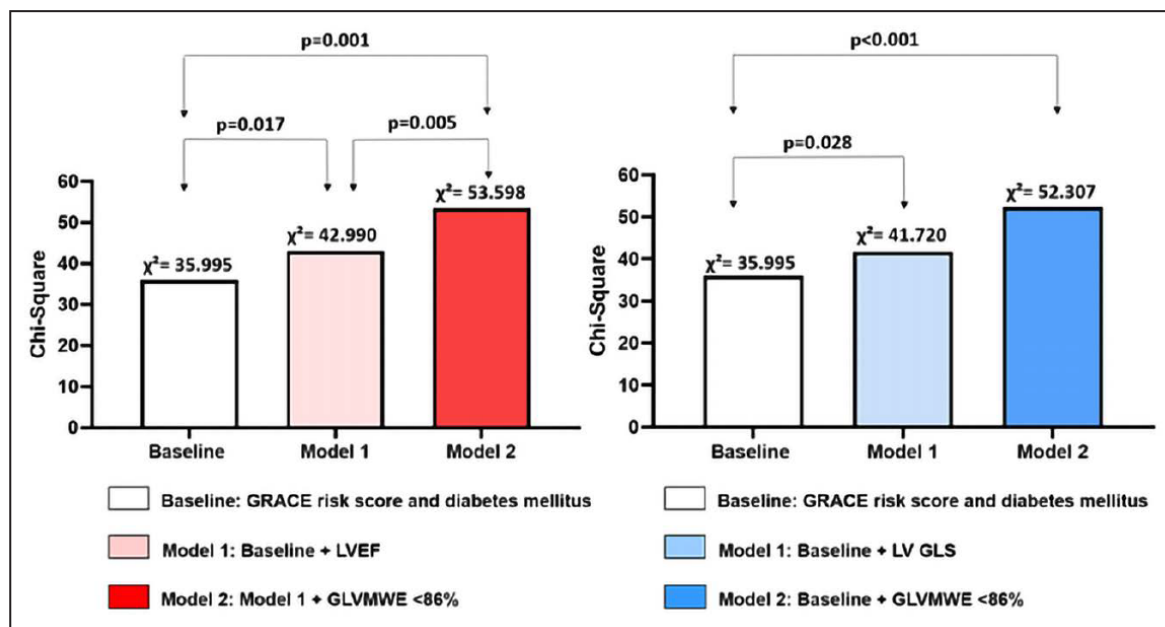


Figure 20 : Valeur additive du GWE avec un seuil à 86% par rapport à le FEVG et au SLG dans un modèle comprenant le score GRACE et le diabète, pour prédire la mortalité après un STEMI. D'après Lustosa et al. (18)

Le seuil pronostic de GWE proposé par Lustosa et al. est plus bas, à 86%, mais l'évaluation a été réalisée de façon très précoce après l'infarctus. Dans notre étude, il est possible que le GWE soit moins altéré car le myocarde a pu partiellement récupérer. Se placer à un mois permet de se situer en phase stable, de s'affranchir des complications de phase aiguë notamment intra-hospitalière qui peuvent être liées à la gravité initiale, ou à des complications de procédure, et qui ne peuvent pas forcément être prévenues par une intensification des thérapeutiques. En étant à un mois, on se met un peu en situation du cardiologue voyant le patient en consultation post-infarctus, qui se pose la question de quel patient risque de faire des complications

et doit être vu peut-être plus fréquemment ou devant faire prêter une attention particulière aux thérapeutiques de celui-ci. Ce décalage peut aussi expliquer au moins en partie l'écart entre le taux de mortalité (toute cause) observé chez Lustosa et al. de 8% contre 3.3% dans notre étude.

En comparaison à Lustosa et Al, qui a inclus uniquement des STEMI, nous avons inclus STEMI et NSTEMI indifféremment, permettant une meilleure extrapolabilité de nos résultats.

Wang et al. se sont intéressés à des patients avec FEVG \leq 40% avec déjà une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les critères d'exclusion étaient semblables à notre étude (FA, valvulopathie modérée à sévère, échogénicité insuffisante, ou encore rythme électroentrainé). Le critère de jugement principal était un critère composite MACE (Major Cardiac Adverse Event) comprenant mortalité toutes causes et hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an.

Pour réaliser le myocardial work, les auteurs ont marqué les évènements valvulaires à l'aide du Doppler pulsé comme recommandé, à la différence de Lustosa et al, qui ont utilisé le repérage visuel en 2D.

L'étude a été menée sur 508 patients rétrospectivement sur des ETT de 2011 à 2016, avec 183 évènements, soit 36% des patients. Les auteurs trouvaient que le GWE et le GWI étaient indépendamment associés aux événements avec un HR à 1.18 (IC 95% 1.02-1.36) par % de baisse, et 1.16 (1.1-1.23) pour chaque 100 mmHg% de baisse respectivement. La FEVG et le SLG étaient associés également aux événements, mais ne l'étaient plus en analyse multivarié après ajout du myocardial work dans le modèle. Les auteurs ont trouvé que le GWI était le facteur apportant le plus d'information, et ce de façon additive par rapport à la FEVG et au SLG, en utilisant la méthode de concordance du modèle. Un seuil de 750 mmHg% semblait le plus

performant pour séparer la population à haut risque d'évènements de celle à bas risque (HR 3.33 (IC95% 2.31 – 4.80))

A noter que dans leur modèle le plus complet à 7 variables (Age, taux d'hémoglobine, E/e', Pression Artérielle Pulmonaire Systolique (PAPS), FEVG, SLG, et GWI), seuls l'âge, le taux d'hémoglobine, la PAPS, et le GWI restaient significatifs.

Dans notre étude, le GWI était également significativement associé aux événements cardiovasculaires, mais était moins performant que le GWE.

L'indice de travail myocardique « brut » GWI est peut-être moins performant que le GWE car il est une moyenne des indices segmentaux de travail « brut » ; à ce titre, des segments dysfonctionnants en petit nombre et/ou un travail augmenté à titre compensatoire d'autres segments peut masquer une réelle altération du travail myocardique, alors que le GWE prend en compte le travail « gâché », la dépense d'énergie inutile, des segments, tout en la rapportant au travail constructif. En effet le GWW n'est pas un facteur pronostique significatif dans notre étude, ce qui laisse penser que le travail gâché n'est pronostique que s'il est rapporté au travail constructif. Autrement dit, si la dépense énergétique « constructive » est très importante, une petite dépense énergétique inefficace est acceptable.

Nos valeurs de myocardial work sont plus basses que les valeurs normales décrites par Manganaro et al. en 2020 sur population saine, ce qui est attendue, et se situe aux alentours des bornes de la normalité. Le GWI dans notre étude était à 1431 ± 417 pour une borne inférieure de la normale à 1292 mmHg%, le GCW était à 1523 ± 416 pour une borne inférieure de la normale à 1582 mmHg%, et le GWE était à 91.2 ± 6.6 pour une borne inférieure de la normale à $91 \pm 0.8\%$ (57). En effet, notre

population ayant déjà présenté un infarctus, il est possible que le myocardial work soit un peu altéré par des séquelles de celui-ci, même si non évidentes visuellement. Cette hypothèse est corroborée par l'étude d'El Mahdiui et al. qui retrouvaient un GWE à distance d'un STEMI à 93%, contre 96% chez le sujet sain. (55)

La meilleure valeur pronostique du myocardial work par rapport à la FEVG et au SLG tient sans doute à la meilleure évaluation de la mécanique énergétique ventriculaire gauche. En effet, il a déjà été montré que le myocardial work est corrélé à la consommation myocardique en 18FDG en TEP scan. (53) De plus, le myocardial work inclut la post charge sous forme de la pression artérielle, ainsi que le timing des contractions par rapport aux événements valvulaires, permettant d'évaluer l'efficacité de celui-ci, c'est à dire quand les contractions (i.e. déformation myocardique identifiée par le strain) interviennent, et si elles participent à l'expulsion de sang de la cavité ou si elles sont une dépense « inutile ».

La variabilité intra et inter observateur était similaire à celle décrite par Wang et al. (ainsi que Lustosa et al.), qui retrouvait une différence moyenne intra observateur de 1.8%, pour un ICC à 0.94 (IC95% 0.83 – 0.98) contre 0.4% et un ICC à 0.990 (0.973 - 0.996) dans notre étude. (18,59) La différence moyenne inter observateur était de 2.2%, pour un ICC à 0.91 (IC95% 0.78 – 0.97) chez Wang et al. contre 1% et un ICC à 0.983 (0.935 – 0.990) dans notre étude.

B. Limites

La principale limite de notre étude est le peu d'événements (26 soit 11.1%) sur un suivi médian de 707 jours, dont 7 hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Ces chiffres

restent un peu en deçà des chiffres du registre suédois (2.1% à 1 an pour les patients de moins de 65 ans) et du registre CORONOR (1.8 pour 100 patient-années). (5,10)

Notre analyse principale n'a pas porté sur les variables cliniques et biologiques, à cause du faible nombre d'événements, mais sont explorées en analyse secondaire.

Nous avons cependant comparé les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ayant présenté le critère de jugement principal par rapport à ceux ne l'ayant pas présenté. A ce sujet, le NT proBNP n'était disponible que chez très peu de patients à 1 mois, et il nous paraissait peu pertinent d'utiliser un marqueur d'activation neurohormonale très variable dans le temps dosé à la phase initiale. Il aurait été très intéressant de pouvoir inclure le NT proBNP dosé à un mois dans un modèle de prédiction d'évènements cardiovasculaires. De façon plus générale, il serait intéressant de replacer les performances pronostiques du GWE par rapport à l'ensemble des variables pronostiques identifiées en post infarctus, notamment le score de GRACE.

Nous avons prévu de faire une analyse de sous-groupe sur les performances du Myocardial Work dans une population de patients à FEVG préservée et à FEVG altérée, mais le peu d'événements lors du suivi (27 soit 11.1% des patients) n'a pas permis de mener à bien cette idée. Pour la même raison, nous n'avons pas pu évaluer la performance pronostique du GWE sur des critères de jugement tels que la mortalité cardiovasculaire isolément, mais nous pourrions évaluer ce paramètre lorsque nous aurons plus de patients, la cohorte RIGID MI étant toujours active.

Concernant notre critère de jugement principal composite, comprenant mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, revascularisation coronaire non programmée et hospitalisation pour cause cardiovasculaire (adjudiquée systématiquement en commission), il est probablement un peu moins robuste qu'un

critère dur comme la mortalité toutes causes employé par Lustosa, et se rapproche un peu plus du critère composite mortalité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque de Wang. Cependant, la mortalité toute cause peut paraître un peu inadaptée quant à l'objectif du myocardial work d'identifier un dysfonctionnement du travail myocardique. En effet, il paraît moins pertinent d'essayer de prédire la mortalité par cancer en utilisant le myocardial work plutôt qu'une cause cardiovasculaire par exemple. (18,59)

Le myocardial work n'est pas tout à fait exempt d'assertion sur la géométrie ventriculaire gauche, car d'après loi de Laplace, la contrainte pariétale est fonction, outre de la pression, mais aussi du rayon de la cavité et de l'épaisseur de la paroi de celle-ci, non prise en compte dans l'équation. Le myocardial work ne prend pas non plus en compte l'apport de l'orientation différentes des couches de fibres myocardiques. Cet outil doit donc être utilisé avec prudence dans l'évaluation d'un ventricule gauche hypertrophié, comme dans la cardiomyopathie hypertrophique, ou dans les cardiopathies dilatées. Dans ces populations éloignées de la normale, il convient d'étudier les performances du myocardial work par des études dédiées avant de songer à l'utiliser à des fins pronostiques.

Pour évaluer un VG de RAo, outre la considération de l'épaisseur de la paroi VG pouvant être augmentée, il convient de rappeler que le myocardial work en tant qu'outil échographique utilise la pression artérielle brachiale comme ersatz de pression téléstolique ventriculaire gauche, et donc ne tient pas compte du gradient de pression lié à l'obstacle du rétrécissement aortique, et par la même sous-estime la pression ventriculaire gauche. Plusieurs études s'intéressent à l'évaluation du myocardial work dans le RAo, en ajoutant le gradient moyen à la pression artérielle brachiale et en utilisant le modèle de courbe de Russell et al, comme Fortuni et al.

ainsi que Jain et al. (53,67,68). Owashi et al. quant à eux suggèrent une nouvelle méthode plus complexe prenant en compte la surface valvulaire et l'élastance du ventricule gauche entre autres. (69)

Dans notre étude, les patients avec RAo modéré et serré étaient exclus, et nous n'avions pas de patients avec gradient d'obstruction significatif ce qui limite cette problématique.

L'évaluation du myocardial work utilise une approximation qui consiste à considérer que le pic de pression artérielle systolique brachiale est équivalent au pic de pression ventriculaire gauche, ce qui est inexact. Une étude de 2018 menée par Hubert et al. retrouvait une bonne corrélation entre les indices mesurés de manière invasive et ceux estimés avec la méthode de Russell et al, avec cependant un biais systématique qui augmentait avec la valeur des indices. Les auteurs concluaient à une évaluation imprécise de la pression ventriculaire, mais avec une évaluation correcte des courbes Pression – Strain, grâce à la meilleure précision lors de la phase systolique (entre l'ouverture et la fermeture de la valve aortique), qui est la phase avec les plus grandes valeurs de strain, et qui contribue le plus aux indices de myocardial work. (53,54) Il peut cependant être intéressant de comparer la précision de l'évaluation du myocardial work en utilisant la pression ventriculaire gauche estimée par des appareils dédiés tels que le SphygmoCor®.

VI. CONCLUSION

Lors d'une évaluation en échographie cardiaque à un mois d'un infarctus du myocarde, le GWE est un facteur pronostique indépendant de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, de manière plus puissante que les indices conventionnels

de fonction systolique (FEVG et SLG). Un seuil de GWE $\leq 90\%$ permettait d'identifier les patients les plus à risque dans cette population.

VIII. ANNEXES

The image shows the GRACE ACS Risk Model calculator interface. The header features the GRACE logo (Global Registry of Acute Coronary Events) and the title 'ACS Risk Model'. Below the header, there are two tabs: 'At Admission (in-hospital/to 6 months)' and 'At Discharge (to 6 months)'. The 'At Admission' tab is active. The form includes input fields for Age (Years), HR (bpm), SBP (mmHg), and Creat. (mg/dL), each with a dropdown menu. There is a checkbox for 'Congestive heart failure' and a button for 'SI Units'. On the right side, there are checkboxes for 'In-hospital PCI', 'In-hospital CABG', 'Past history of MI', 'ST-segment depression', and 'Elevated cardiac enzymes/markers'. Below these, there is a box showing the 'Probability of Discharge to 6 months' with two columns: 'Death' and 'Death or MI', both containing '--'. At the bottom, there are buttons for 'Reset' and 'Display Score'.

Annexe 1 : Score GRACE pour prédire le risque de mortalité à 6 mois après un infarctus du myocarde. (70)

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque

3 situations sont possibles : **3.1 OU 3.2 OU 3.3**

3.1 Hospitalisation non programmée pour insuffisance cardiaque ;

3.2 Hospitalisation pour apparition ou aggravation d'une dyspnée (ou d'œdèmes périphériques), **AVEC** élévation du NT-Pro BNP ou du BNP définie selon l'âge ou la fonction rénale de la manière suivante :

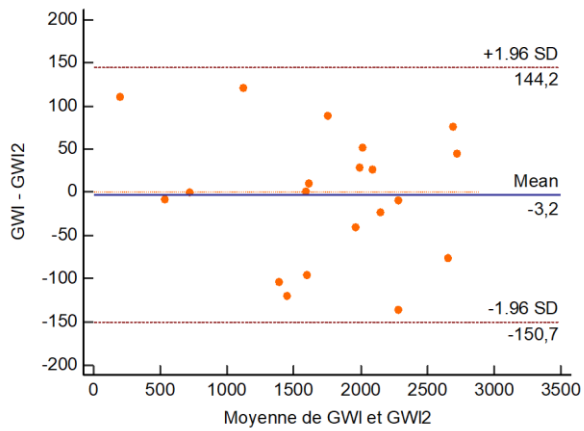
	élévation du NT-Pro BNP en ng/L †[3- 6]	élévation du BNP† en ng/L
Age < 50 ans :	> 450	>100
Age entre 50-74 ans	> 900	>200
Age ≥ 75 ans	> 1800	>400
MDRD < 30 ml/min/1,73m ²	> 2000	>500

3.3 Hospitalisation durant laquelle apparaissent ou s'aggravent (au moins 1 des 2 critères suivants) :

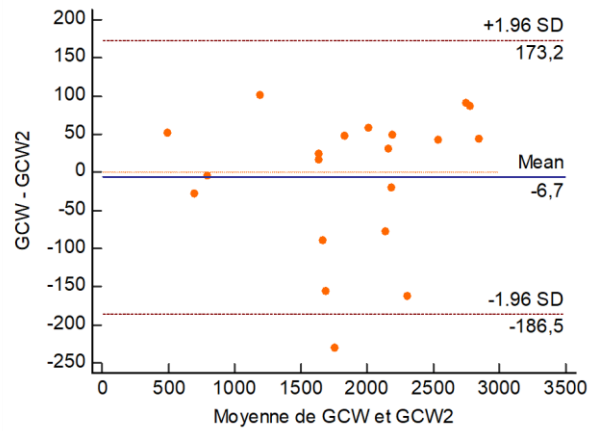
- A. des signes liés à une insuffisance cardiaque ;
- B. une dyspnée (ou des œdèmes périphériques) **AVEC** élévation du NT-Pro BNP ou du BNP comme précisé ci-dessus.

Annexe 2 : critères diagnostiques pour l'évènement « hospitalisation pour insuffisance cardiaque)

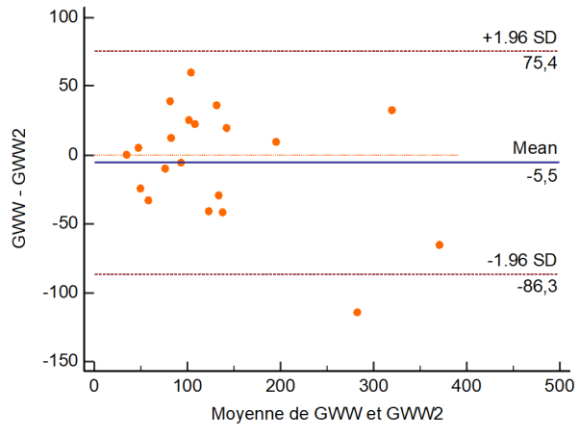
GWI ICC 0.994 (0.986 – 0.998)



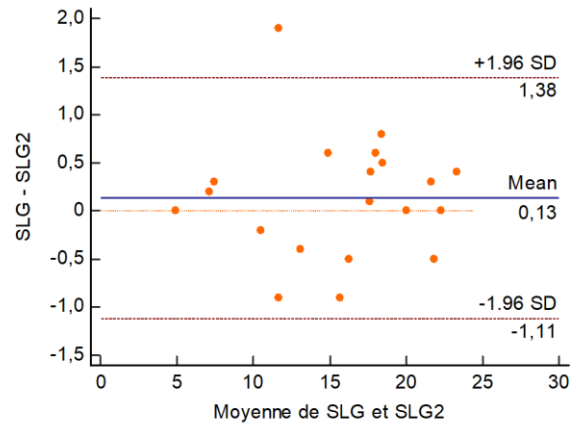
GCW ICC 0.991 (0.977 – 0.996)



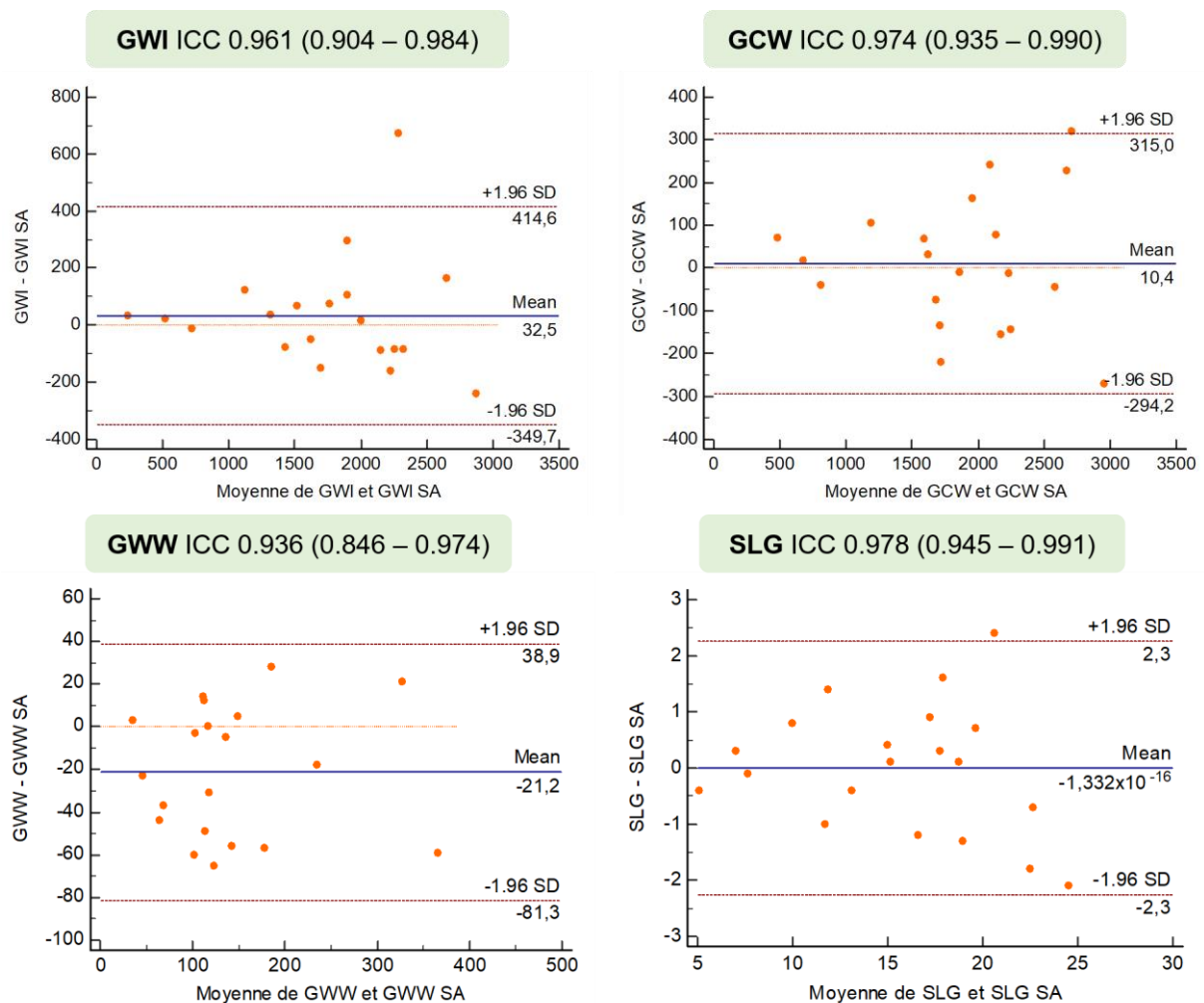
GWW ICC 0.904 (0.770 – 0.960)



SLG ICC 0.993 (0.982 – 0.997)



Annexe 3 : Graphique de Bland et Altman représentant la variabilité intra observateur du Global Constructive Work (GCW), Global Work Index (GWI), Global Wasted Work (GWW) et du Strain longitudinal Global (SLG), avec les coefficients de corrélation Intraclasse (ICC)



Annexe 4 : Graphique de Bland et Altman représentant la variabilité inter observateur du Global Constructive Work (GCW), Global Work Index (GWI), Global Wasted Work (GWW) et du Strain longitudinal Global (SLG), avec les coefficients de corrélation Intraclasse (ICC)

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Infarctus du myocarde [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde
2. Puymirat E, Schiele F, Steg PG, Blanchard D, Isorni M-A, Silvain J, et al. Determinants of improved one-year survival in non-ST-segment elevation myocardial

infarction patients: insights from the French FAST-MI program over 15 years. *Int J Cardiol.* 15 nov 2014;177(1):281-6.

3. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N, CORONOR Investigators. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Am J Cardiol.* 1 avr 2014;113(7):1142-5.

4. Wang EY, Dixon J, Schiller NB, Whooley MA. Causes and Predictors of Death in Patients With Coronary Heart Disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 1 janv 2017;119(1):27-34.

5. Shafazand M, Rosengren A, Lappas G, Swedberg K, Schaufelberger M. Decreasing trends in the incidence of heart failure after acute myocardial infarction from 1993–2004: a study of 175 216 patients with a first acute myocardial infarction in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):135-41.

6. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 25 nov 2006;333(7578):1091.

7. Antoni ML, Hoogslag GE, Boden H, Liem SS, Boersma E, Fox K, et al. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (Data from the Leiden MISSION! Infarct Registry). *Am J Cardiol.* 15 janv 2012;109(2):187-94.

8. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 12 avr 2016;67(14):1674-83.

9. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail.* juin 2005;11(5 Suppl):S15-20.
10. Bauters C, Tricot O, Meurice T, Lamblin N, CORONOR Investigators. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: the CORONOR study. *Coron Artery Dis.* déc 2017;28(8):636-41.
11. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 6 mai 2003;107(17):2207-12.
12. Prasad SB, Lin AK, Guppy-Coles KB, Stanton T, Krishnasamy R, Whalley GA, et al. Diastolic Dysfunction Assessed Using Contemporary Guidelines and Prognosis Following Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* oct 2018;31(10):1127-36.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* avr 2016;29(4):277-314.
14. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1 févr 2006;151(2):419-25.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 14 juill 2016;37(27):2129-200.

16. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. J Am Coll Cardiol. avr 1996;27(5):1119-27.

17. Halkin A, Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Tcheng JE, Cox DA, et al. Impact and Determinants of Left Ventricular Function in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 1 août 2005;96(3):325-31.

18. Lustosa RP, Butcher SC, van der Bijl P, El Mahdiui M, Montero-Cabezas JM, Kostyukevich MV, et al. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency and Long-Term Prognosis in Patients After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Imaging. mars 2021;14(3):e012072.

19. Solomon Scott D., Anavekar Nagesh, Skali Hicham, McMurray John J.V., Swedberg Karl, Yusuf Salim, et al. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. Circulation. 13 déc 2005;112(24):3738-44.

20. Sjöblom Johanna, Muhrbeck Josephine, Witt Nils, Alam Mahbubul, Frykman-Kull Viveka. Evolution of Left Ventricular Ejection Fraction After Acute Myocardial Infarction. Circulation. 26 août 2014;130(9):743-8.

21. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* mars 2007;20(3):234-43.
22. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 21 sept 2016;37(36):2768-801.
23. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* juin 2016;15(2):155-63.
24. Munk K, Andersen NH, Nielsen SS, Bibby BM, Bøtker HE, Nielsen TT, et al. Global longitudinal strain by speckle tracking for infarct size estimation. *Eur J Echocardiogr.* 1 févr 2011;12(2):156-65.
25. Kouris NT, Kostopoulos VS, Psarrou GA, Kostakou PM, Tzavara C, Olympios CD. Left ventricular ejection fraction and Global Longitudinal Strain variability between methodology and experience. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 11 mars 2021;
26. Frikha Z, Girerd N, Huttin O, Courand PY, Bozec E, Olivier A, et al. Reproducibility in echocardiographic assessment of diastolic function in a population based study (the STANISLAS Cohort study). *PloS One.* 2015;10(4):e0122336.
27. Costa SP, Beaver TA, Rollor JL, Vanichakarn P, Magnus PC, Palac RT. Quantification of the variability associated with repeat measurements of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real-world setting. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* janv 2014;27(1):50-4.

28. Sjøli B, Ørn S, Grenne B, Vartdal T, Smiseth OA, Edvardsen T, et al. Comparison of Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Global Strain as Determinants of Infarct Size in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 nov 2009;22(11):1232-8.
29. Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, Bibby BM, Johnsen SP, Bøtker HE, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. juin 2012;25(6):644-51.
30. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJW, Boersma E, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. juill 2010;31(13):1640-7.
31. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 1 nov 2014;100(21):1673-80.
32. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 11 févr 2014;63(5):447-56.
33. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 4 août 2015;132(5):402-14.
34. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21 oct 2019;40(40):3297-317.

35. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 6 nov 2018;72(19):2360-79.
36. Rodrigues JCL, Rohan S, Dastidar AG, Trickey A, Szanthy G, Ratcliffe LEK, et al. The Relationship Between Left Ventricular Wall Thickness, Myocardial Shortening, and Ejection Fraction in Hypertensive Heart Disease: Insights From Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. nov 2016;18(11):1119-27.
37. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-Dimensional Echocardiography in Measuring Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 15 mai 2012;59(20):1799-808.
38. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 1 janv 2009;30(1):98-106.
39. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 mars 2018;31(3):241-74.
40. Su H-M, Lin T-H, Hsu P-C, Lee W-H, Chu C-Y, Lee C-S, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain as a major predictor of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. nov 2013;99(21):1588-96.
41. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for

the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. avr 2016;17(4):355-83.

42. Gordon EP, Schnittger I, Fitzgerald PJ, Williams P, Popp RL. Reproducibility of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. sept 1983;2(3):506-13.

43. Nagata Y, Kado Y, Onoue T, Otani K, Nakazono A, Otsuji Y, et al. Impact of image quality on reliability of the measurements of left ventricular systolic function and global longitudinal strain in 2D echocardiography. *Echo Res Pract*. 15 janv 2018;5(1):27-39.

44. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound*. 2 sept 2019;17(1):18.

45. Reant P, Metras A, Detaille D, Reynaud A, Diolez P, Jaspard-Vinassa B, et al. Impact of Afterload Increase on Left Ventricular Myocardial Deformation Indices. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. déc 2016;29(12):1217-28.

46. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. déc 2009;10(8):914-21.

47. Burns AT, La Gerche A, D'hooge J, Maclsaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. avr 2010;11(3):283-9.

48. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 6 nov 2018;72(19):2360-79.
49. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol*. mars 1979;236(3):H498-505.
50. Takaoka H, Takeuchi M, Odake M, Yokoyama M. Assessment of myocardial oxygen consumption (Vo₂) and systolic pressure-volume area (PVA) in human hearts. *Eur Heart J*. nov 1992;13 Suppl E:85-90.
51. Hisano R, Cooper G. Correlation of force-length area with oxygen consumption in ferret papillary muscle. *Circ Res*. sept 1987;61(3):318-28.
52. Urheim S, Rabben SI, Skulstad H, Lyseggen E, Ihlen H, Smiseth OA. Regional myocardial work by strain Doppler echocardiography and LV pressure: a new method for quantifying myocardial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. mai 2005;288(5):H2375-2380.
53. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. mars 2012;33(6):724-33.
54. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C, et al. Estimation of myocardial work from pressure–strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 déc 2018;19(12):1372-9.
55. El Mahdiui M, van der Bijl P, Abou R, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency in Healthy Individuals and Patients with Cardiovascular Disease. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. sept 2019;32(9):1120-7.

56. Smiseth OA, Donal E, Penicka M, Sletten OJ. How to measure left ventricular myocardial work by pressure-strain loops. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 22 févr 2021;22(3):259-61.
57. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 mai 2019;20(5):582-90.
58. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 01 2019;20(1):31-9.
59. Wang C-L, Chan Y-H, Wu VC-C, Lee H-F, Hsiao F-C, Chu P-H. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 21 août 2020;
60. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. août 2019;32(8):947-57.
61. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P, et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 01 2018;19(9):1010-8.

62. Boe E, Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA, et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 nov 2015;16(11):1247-55.
63. Meimoun P, Abdani S, Stracchi V, Elmkies F, Boulanger J, Botoro T, et al. Usefulness of Noninvasive Myocardial Work to Predict Left Ventricular Recovery and Acute Complications after Acute Anterior Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. oct 2020;33(10):1180-90.
64. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 30 oct 2018;72(18):2231-64.
65. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. janv 2015;28(1):1-39.e14.
66. Lancellotti P, Badano LP, Lang RM, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. avr 2013;14(4):303-8.
67. Fortuni F, Butcher SC, van der Kley F, Lustosa RP, Karalis I, de Weger A, et al. Left Ventricular Myocardial Work in Patients with Severe Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. mars 2021;34(3):257-66.

68. Jain R, Bajwa T, Roemer S, Huisheree H, Allaqaband SQ, Kroboth S, et al. Myocardial work assessment in severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 27 oct 2020;
69. Owashi KP, Hubert A, Galli E, Donal E, Hernández AI, Le Rolle V. Model-based estimation of left ventricular pressure and myocardial work in aortic stenosis. *PloS One*. 2020;15(3):e0229609.
70. GRACE ACS Risk Model [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk.aspx

AUTEUR : Nom : FOURDINIER

Prénom : Victor

Date de soutenance : 5 mai 2021

Titre de la thèse : Apport pronostique du travail myocardique, évalué en échographie cardiaque, en post infarctus du myocarde.

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : *Cardiologie*

DES + spécialité : *Médecine Cardiovasculaire, option Imagerie Cardiaque d'Expertise*

Mots-clés : infarctus du myocarde ; syndrome coronarien aigu ; échocardiographie ; pronostic ; myocardial work ; travail myocardique

Contexte : L'infarctus du myocarde reste un enjeu de santé publique, à l'origine de complications à moyen et long terme, telles que décès et insuffisance cardiaque, prédits de façon imparfaite en ETT par la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) et le Strain Longitudinal Global (SLG). L'objectif de notre travail était d'évaluer l'apport pronostique d'un nouvel outil échographique appelé myocardial work, dérivé des courbes Pression – Strain.

Méthode : De Janvier 2018 à Mars 2020, nous avons inclus prospectivement 244 patients admis pour infarctus du myocarde, avec échographie cardiaque à un mois. En plus des différents paramètres échographiques conventionnels, nous avons obtenu les indices de myocardial work, dont le Global Work Efficiency (GWE), défini comme le ratio du travail constructif sur la somme du travail constructif et non constructif, à partir du SLG et de la pression artérielle mesurée pendant l'examen

Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (MACE) défini par la mortalité cardiovasculaire, une revascularisation coronaire non programmée ou une hospitalisation cardiovasculaire. Les analyses ont été menées par un modèle de Cox des risques proportionnels avec une méthode stepwise.

Résultats : Sur un suivi moyen de 707 (\pm 278 jours), 27 patients (11.1%) ont présenté un MACE. Parmi les variables échographiques, seuls le GWE et le volume de l'OG étaient retenus comme variable pronostique. La FEVG et le SLG étaient associés aux MACE en univarié, mais ne l'étaient plus après ajustement multivarié, montrant la valeur supérieure du GWE par rapport au SLG et à la FEVG pour prédire les événements. Le seuil de GWE à 90% était identifié avec une courbe ROC, avec une sensibilité de 55.6% (IC95% 35.3 – 74.5) et une spécificité de 72.8% (IC95% 66.4 – 78.6). La comparaison des courbes de Kaplan Meier retrouvait un risque d'événements significativement plus élevé lorsque le GWE est \leq 90%, avec un HR à 5.2 (IC 95% 2.0 – 13.0) ($p = 0.0005$).

Conclusion : Lors d'une évaluation en échographie cardiaque à un mois d'un infarctus du myocarde, le GWE est un facteur pronostique indépendant de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs de manière plus puissante que les indices conventionnels de fonction systolique (FEVG et SLG). Un seuil de GWE \leq 90% permettait d'identifier les patients les plus à risque dans cette population

Composition du Jury :

Président : Pr Christophe BAUTERS

Assesseurs : Pr David MONTAIGNE, Pr Gilles LEMESLE

Directeur de thèse : Dr Augustin COISNE