



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG** Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact pronostique de l'évolution de la fonction ventriculaire droite  
évaluée en ventriculographie isotopique dans la dysfonction  
systolique stable du ventricule gauche.**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 16 juin 2022 à 16 heures  
au Pôle Formation  
par **Clara FLOURENS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN**

**Madame le Docteur Hélène LAHOUSSE**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE**

---

## **AVERTISSEMENT**

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



## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	1
<b>INTRODUCTION</b> .....	3
<b>I – Définitions et épidémiologie de l’insuffisance cardiaque</b> .....	3
<i>A – Définitions</i> .....	3
<i>B – Epidémiologie</i> .....	5
<b>II – Les marqueurs pronostiques reconnus de l’insuffisance cardiaque</b> .....	6
<i>A – Les facteurs cliniques et biologiques</i> .....	6
<i>B – Les facteurs hémodynamiques et fonctionnels</i> .....	7
<i>C – Les scores pronostiques</i> .....	8
<b>III – Evaluation et impact de la fonction ventriculaire droite</b> .....	9
<i>A – Méthode d’évaluation du ventricule droit</i> .....	9
<i>B – Dysfonction ventriculaire droite et pronostic</i> .....	10
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	11
<b>I – Population de l’étude</b> .....	11
<i>A – Critères d’inclusion</i> .....	11
<i>B - Critères d'exclusion</i> .....	12
<b>II – Objectifs de l’étude</b> .....	12
<i>A – Objectif principal</i> .....	12
<i>B – Objectif secondaire</i> .....	13
<b>III – Méthodes</b> .....	13
<i>A – Recueil des données</i> .....	13
1. Données cliniques.....	13

2. Données biologiques.....	14
3. L'échographie.....	14
4. L'épreuve d'effort métabolique.....	15
5. La ventriculographie isotopique.....	16
<i>B – Analyse du suivi.....</i>	<i>17</i>
<i>C – Analyse statistique.....</i>	<i>17</i>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>19</b>
<b>I – Description de la population d'étude.....</b>	<b>19</b>
<b>II – Suivi des patients.....</b>	<b>23</b>
<i>A – Critère de jugement principal.....</i>	<i>23</i>
<i>B – Comparaison des deux groupes.....</i>	<i>24</i>
<i>C – Critères de jugement secondaires.....</i>	<i>25</i>
<b>III – Facteurs prédictifs de la mortalité cardiovasculaire.....</b>	<b>25</b>
<i>A – Analyse univariée.....</i>	<i>25</i>
<i>B – Courbes de survie cardiovasculaire selon les paramètres prédictifs.....</i>	<i>27</i>
<i>C – Analyse multivariée.....</i>	<i>31</i>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>33</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>44</b>

## **Abréviations**

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

ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes

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

ARP : activité rénine plasmatique

AVK : anti vitamine K

BBG : bloc de branche gauche

BNP : brain natriuretic peptide

BPM : battement par minute

CHU : centre hospitalier universitaire

DAI : défibrillateur automatique implantable

DCCV : décès d'origine cardiovasculaire

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche

DTSVG : diamètre télésystolique du ventricule gauche

ECG : électrocardiogramme

ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle

ESC : European Society of Cardiology (société européenne de cardiologie)

FC : fréquence cardiaque

FEVD : fraction d'éjection ventriculaire droite

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

HFSS : heart failure survival score

HTA : hypertension artérielle

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

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

ITV : intégrale temps vitesse

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

kg : kilogramme

min : minute

ml : millilitre

mm : millimètre

ms : milliseconde

NYHA : New York Heart Association

O<sub>2</sub> : oxygène

OD : oreillette droite

OG : oreillette gauche

PAD : pression artérielle diastolique

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PAS : pression artérielle systolique

POD : pression de l'oreillette droite

ROC : « receiver operating characteristic »

RR : risque relatif

SGLT2 : sodium-glucose cotransporter 2

SHFM: Seattle heart failure model

SRA : système rénine angiotensine

TAP : temps d'accélération pulmonaire

TAPSE : excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide

TRIV : temps de relaxation isovolumétrique

VCO2 : débit en dioxyde de carbone

VD : ventricule droit

VE : débit ventilatoire

VEMS : volume expiratoire maximum seconde

VG : ventricule gauche

VO2 : consommation ou débit en oxygène

VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche



## RESUME

**Contexte :** l'insuffisance cardiaque reste aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. Notre rôle est d'optimiser la prise en charge des patients pour limiter le risque de décès et d'hospitalisation à répétition. La stratification du pronostic de ces patients apparaît donc fondamentale pour remplir ces objectifs. Notre rôle est également de sélectionner en temps et en heure les patients qui devront relever de la transplantation ou des techniques d'assistance cardiaque. L'objectif de cette étude était de rechercher l'impact pronostique de l'évolution de la fonction ventriculaire droite évaluée en ventriculographie isotopique dans la dysfonction systolique stable du ventricule gauche.

**Méthode :** nous avons inclus les patients insuffisants cardiaque à FEVG altérée qui ont bénéficiée, entre janvier 2000 et décembre 2018 au CHU de Lille, de deux bilans pronostiques réalisés à un an d'intervalle. L'inclusion a été réalisée en rétrospectif, de même que l'analyse de la survie. Chaque patient avait reçu deux évaluations cliniques, biologiques, morphologiques et fonctionnelles. Une ventriculographie isotopique avait été réalisée pour tous lors de chacun des deux bilans. Le critère de jugement principal était la mortalité cardiovasculaire, en incluant la transplantation cardiaque et l'assistance circulatoire en urgence.

**Résultats :** 1036 patients ont été inclus. 414 décès cardiovasculaires ont été recensés, après un suivi médian de 7.1 années. La variation de la FEVD évaluée en ventriculographie isotopique n'était pas significativement associée à une augmentation du risque de décès cardiovasculaire. L'altération de la FEVD était prédictive de la mortalité cardiovasculaire en analyse univariée, et en analyse multivariée sous la forme d'une valeur dichotomisée avec seuil déterminé par la courbe ROC. De plus, on

retrouvait les autres paramètres indépendants prédictifs de la mortalité cardiovasculaire, connus, comme le BNP, la classification NYHA ou les capacités fonctionnelles en épreuve d'effort métabolique.

**Conclusion :** chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique, il existe un grand intérêt à l'évaluation de la fonction ventriculaire droite.

# INTRODUCTION

## I – Définitions et épidémiologie de l'insuffisance cardiaque

### *A – Définitions*

L'insuffisance cardiaque ne se définit pas de façon précise comme une simple maladie. Elle correspond à un champ large du domaine de la cardiologie, regroupant de nombreuses entités. Il s'agit d'un syndrome clinique constitué d'un ensemble de symptômes cardinaux, tels que l'essoufflement, la fatigue, le gonflement des pieds et des jambes, la prise de poids. Ces symptômes sont plus ou moins associés à des signes patents que sont les œdèmes des membres inférieurs, la turgescence jugulaire ou la perception de crépitants à l'auscultation pulmonaire, entre autres. Ce syndrome résulte d'une anomalie de fonction ou de structure du cœur, qui n'exerce alors plus correctement son rôle de pompe. Cela entraîne une élévation des pressions intracardiaques et une altération du débit, qui aboutissent à une inadéquation entre la demande des différents organes et ce que le cœur est en capacité de leur apporter, à l'effort ou au repos.

Il est primordial d'identifier une étiologie à l'insuffisance cardiaque car certaines pathologies peuvent prétendre à un traitement spécifique. Les différentes structures cardiaques comme l'endocarde, le péricarde, les valves, le rythme cardiaque ou la conduction électrique, peuvent être en cause mais on retrouve le plus fréquemment une atteinte du myocarde, le muscle cardiaque en lui-même.

Classiquement, on distingue plusieurs phénotypes d'insuffisance cardiaque, basés sur la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), reflet de la

bonne fonction contractile du ventricule gauche. Cette classification tient son origine des grands essais thérapeutiques qui prouvaient un bénéfice au traitement de l'insuffisance cardiaque dans la catégorie des patients présentant une FEVG inférieure à 40%. La Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology – ESC) confirme les différentes classes en fonction de la FEVG dans les recommandations émises en 2021 (1), tout en soulignant que l'insuffisance cardiaque inclut l'éventail entier des valeurs de FEVG.

On définit donc : - l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée où la FEVG est inférieure à 40% ;

- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément altérée, correspondant à une FEVG entre 40 et 49%.

- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, où la FEVG est supérieure ou égale à 50%, et où doivent s'associer des signes et des symptômes avec une élévation du brain natriuretic peptide (BNP) et la mise en évidence d'une anomalie structurelle du cœur ou d'une dysfonction diastolique.

Pour ce travail, nous nous sommes intéressés aux phénotypes à FEVG altérée ou modérément altérée, qui représente environ 80% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (2). Malgré l'abondance de connaissances sur les facteurs de risque cardiovasculaires responsables de la maladie coronaire ou des infarctus du myocarde, et malgré les stratégies de prévention primaire et secondaire, l'étiologie principale de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée reste la cardiopathie ischémique, comptant pour environ deux tiers. Les étiologies retrouvées dans le dernier tiers sont variées : il existe des cardiomyopathies primitives, idiopathiques ou d'origine génétique, des cardiopathies toxiques, carencielles ou inflammatoires.

Le traitement médicamenteux est au centre de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque. Plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité, certaines de longue date et d'autres plus récemment. Les objectifs principaux des traitements sont de réduire la mortalité, de prévenir le risque d'hospitalisation récurrente et bien sûr d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie. Nous disposons de l'utilisation des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (ARAII), des antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (ARM). Plus récemment, également en première intention, nous pouvons prescrire des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II associés à un inhibiteur de la néprilysine (ARNI) ainsi que des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Il existe également le traitement par la resynchronisation cardiaque via les dispositifs implantables, disponibles pour certains patients sélectionnés (1).

## ***B – Epidémiologie***

Selon la Société européenne de cardiologie, la prévalence de l'insuffisance cardiaque en population générale est d'environ 2%. Elle devient supérieure à 10% dans la population âgée de plus de 70 ans. On estime à plus de 70 000 le nombre de décès associés à une insuffisance cardiaque chaque année, et à 160 000 le nombre d'hospitalisations (3). Les taux de réadmission à court et moyen terme et la mortalité dans l'année suivant une hospitalisation pour décompensation cardiaque, sont toujours élevés (4). En dépit d'un arsenal thérapeutique qui ne cesse de s'étoffer, le pronostic de l'insuffisance cardiaque reste globalement sombre. La stratification de ces risques d'hospitalisation et de décès est un enjeu primordial de la prise en charge globale et du processus de sélection des candidats à la greffe cardiaque. Le but est

de déceler les patients les plus sévères pour les orienter en temps et en heure vers la transplantation cardiaque et les techniques d'assistance circulatoire. Chez les patients ne relevant pas de ces stratégies, l'évaluation du pronostic permet de sélectionner ceux qui nécessiteront un suivi plus rapproché.

## **II – Les marqueurs pronostiques reconnus de l'insuffisance cardiaque**

Nous avons déjà à notre connaissance, grâce à différentes études, un certain nombre de paramètres ayant une valeur pronostique établie. La stratification du risque repose aujourd'hui sur une évaluation multi modale comprenant des données cliniques, biologiques, échographiques et hémodynamiques, pouvant être regroupées sous la forme de score.

### ***A – Les facteurs cliniques et biologiques***

Il est bien établi que le genre masculin et l'avancée en âge sont des facteurs de mauvais pronostic (5, 6) dans l'insuffisance cardiaque, de même que la présence d'une pression artérielle basse (7, 8). L'étiologie de la cardiopathie a également démontré son impact pronostique, avec notamment une surmortalité dans les origines ischémiques (9). L'altération de la fonction rénale, représentée par une augmentation de l'urée ou de la créatinine, est fortement liée à une augmentation de la mortalité. L'hyponatrémie, l'hyperuricémie, l'hypocholestérolémie et le diabète (10), sont également associés à la mortalité. En ce qui concerne l'anémie, très fréquente chez les patients insuffisants cardiaques, après des études discordantes, il semble qu'elle soit bien prédictive de la mortalité sur une méta analyse menée en 2008 (11). Les peptides natriurétiques et les autres neurohormones (endothéline, noradrénaline, adrénaline) représentent des facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque

systolique. On retrouve plus particulièrement dans l'élévation du brain natriuretic peptide (BNP) et du NTproBNP une association puissante à un pronostic péjoratif (12).

### ***B – Les facteurs hémodynamiques et fonctionnels***

Il est bien établi que l'importance de la dysfonction systolique du ventricule gauche, exprimée par la FEVG, est un puissant paramètre de mauvais pronostic. L'augmentation de la mortalité chez les sujets avec FEVG altérée, avec une valeur seuil entre 35 et 45% selon les études, est en partie expliquée par un risque accru de mort subite (13).

L'épreuve d'effort métabolique, classiquement réalisée dans les bilans pronostiques de l'insuffisance cardiaque, permet l'obtention de nombreuses données, dont la consommation maximale d'oxygène (VO<sub>2</sub> max). Quand il est bas, il représente un facteur pronostique péjoratif reconnu et exploité dans les indications à la greffe cardiaque. On peut rechercher une chute de la pression artérielle à l'effort ainsi qu'une augmentation de la pente du débit ventilatoire (VE) sur la production de gaz carbonique (VCO<sub>2</sub>), considérées toutes deux comme de mauvais pronostic. Une faible distance parcourue au test de marche de six minutes est aussi corrélée à un pronostic plus sombre.

<b>Facteurs cliniques</b>
<b>Age</b>
<b>Sexe</b>
<b>Pression artérielle basse</b>
Stade NYHA de la dyspnée
Signes de décompensation cardiaque
Fréquence cardiaque de repos élevée
<b>Diabète</b>
<b>Insuffisance rénale</b>
Indice de masse corporelle
<b>Facteurs biologiques</b>
<b>Hémoglobinémie</b>
<b>Créatininémie et urée plasmatique</b>

Natrémie
Uricémie
Leucocytémie et taux de lymphocytes
Albuminémie
<b>Cholestérolémie et triglycéridémie</b>
Fonction hépatique
Peptides natriurétiques : <b>BNP, NT-proBNP</b>
Catécholamines plasmatiques
Aldostérone
Activité rénine plasmatique (ARP)
Angiotensine II
Endothéline-I
<b>Paramètres en imagerie</b>
Fraction d'éjection ventriculaire
Diamètre du ventricule gauche
Taille de l'oreillette gauche
Fonction ventriculaire droite
Diamètre du ventricule droit
Pressions pulmonaires
<b>Paramètres fonctionnels</b>
Pic de VO <sub>2</sub> en épreuve d'effort métabolique
Pression artérielle à l'effort
Test de marche de 6 minutes
Index cardiaque et pressions pulmonaires au cathétérisme cardiaque droit

**Tableau 1 – Récapitulatif des principaux marqueurs pronostiques reconnus**

### ***C – Les scores pronostiques***

Plusieurs scores de risque ont été élaborés. Le Heart Failure Survival Score (HFSS) fait office d'un des plus anciens et des plus simples et prend en compte la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la durée des QRS, la natrémie, le VO<sub>2</sub> à l'effort, la FEVG et l'origine ischémique (14). Ce score a néanmoins été établi et validé sur des cohortes assez anciennes, dans lesquelles les patients ne recevaient pas le traitement optimal d'aujourd'hui. Le Seattle Heart Failure Model (SHFM) prend en compte un plus grand nombre de paramètres (15), notamment l'effet pronostique des traitements, permettant d'intégrer l'impact des prises en charge sur la mortalité prédite. Plus récemment, à partir des données de plusieurs cohortes, regroupant plus de 39 000 patients, la Méta-analyse Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) a



permis de développer un score, facilement accessible en ligne, aboutissant au calcul du risque de décès à un et trois ans (16). L'impact pronostique de la dysfonction ventriculaire droite n'est cependant pas inclus dans ces différents scores.

### **III – Evaluation et impact de la fonction ventriculaire droite**

#### ***A – Méthode d'évaluation du ventricule droit***

La contractilité du ventricule droit n'est pas évidente à appréhender du fait de sa morphologie. Il a la forme d'une pyramide tronquée dont les volumes sont difficiles à apprécier en échographie transthoracique. Le gold standard pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD) est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mais cette méthode présente plusieurs limites. Son accessibilité est parfois insuffisante. Les indications à l'IRM cardiaque se sont élargies ces dernières années, pouvant rendre sa disponibilité limitée dans certains centres. Elle peut être contre-indiquée chez les patients porteurs de matériels endocavitaires ou bien leur présence peut engendrer des artefacts. Il peut exister des difficultés d'interprétation en cas de trouble du rythme. L'échographie transthoracique permet une analyse indirecte de la contractilité longitudinale, notamment via l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE) et la vitesse de l'onde S en échodoppler tissulaire (17, 18). Elle a également l'avantage d'estimer certaines données hémodynamiques. Il s'agit d'un examen facilement accessible et performant, mais pouvant être opérateur-dépendant et parfois inexploitable chez les patients peu échogènes.

Enfin, la FEVD peut être déterminée de façon fiable par la ventriculographie isotopique, qui a l'avantage d'être reproductible et qui a prouvé sa puissance dans la stratification du risque (19).

## ***B – Dysfonction ventriculaire droite et pronostic***

De nombreux travaux ont prouvés l'importance de la fonction ventriculaire droite dans le pronostic des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, et ce indépendamment de la méthode d'évaluation utilisée (20-24). Une dysfonction ventriculaire droite est un facteur prédictif de mortalité établi, qu'elle soit intrinsèque ou qu'elle traduise le retentissement de la cardiopathie gauche.

Bien que la dysfonction ventriculaire droite soit un marqueur pronostique reconnu, il n'a pas été étudié, à notre connaissance, l'effet de son évolution dans le temps sur la mortalité des patients insuffisants cardiaques. Notre étude a donc pour but d'analyser l'impact pronostique de l'évolution de la fonction ventriculaire droite, évaluée en ventriculographie isotopique, chez des sujets issus d'une cohorte lilloise d'insuffisants cardiaques chroniques stables. L'hypothèse étant que l'aggravation ou l'absence d'amélioration de la fonction ventriculaire droite seraient associées à un pronostic plus sombre.

## MATERIELS ET METHODES

L'étude que nous avons réalisée est observationnelle. Elle a été menée en recueillant rétrospectivement le suivi d'une cohorte de patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche, sous traitement optimal, ayant été hospitalisé pour un bilan pronostique de leur maladie à la Clinique de Cardiologie, ou son équivalent précédemment, du CHRU de Lille entre Janvier 2000 et Décembre 2018.

### **I – Population de l'étude**

#### ***A – Critères d'inclusion***

Les patients inclus dans l'étude étaient atteints d'une altération de la fonction systolique du ventricule gauche. Celle-ci était définie par une FEVG inférieure ou égale à 45%, et/ou une dilatation du ventricule gauche, exprimée par un volume télédiastolique du ventricule gauche supérieur à 90 mL/m<sup>2</sup> ou un diamètre télédiastolique (DTDVG) supérieur à 32mm/m<sup>2</sup>. En cas de discordance entre les méthodes d'évaluation de la FEVG, nous retenions, si l'échogénicité était considérée comme bonne, la valeur de l'échographie cardiaque, sinon c'était la valeur en ventriculographie angioscintigraphique qui était retenue. L'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche pouvait être de n'importe quelle étiologie, ischémique ou non ischémique (toxique, génétique, infectieuse) ou mixte.

Les patients devaient avoir eu au moins deux bilans pronostiques de leur insuffisance cardiaque comprenant chacun une évaluation angioscintigraphique afin que nous puissions comparer l'évolution de la fraction d'éjection isotopique droite. Pour la réalisation de ces bilans, les patients étaient hospitalisés dans le service de cardiologie du CRHU de Lille. Ils se déroulaient en ambulatoire ou lors d'une courte hospitalisation

(48-72 heures). Les bilans pronostiques comportaient de manière standardisée : un interrogatoire, un examen clinique, un électrocardiogramme, un bilan biologique avec dosage des neuro-hormones, une échographie transthoracique, une épreuve d'effort métabolique, un enregistrement Holter-ECG de 24 heures et une angioscintigraphie isotopique.

Les patients inclus étaient en phase chronique stable : ils devaient être à distance d'au moins trois mois d'un épisode de décompensation cardiaque. Le traitement de l'insuffisance cardiaque comprenait au minimum un bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas d'intolérance, ou un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine). Il pouvait également être associé d'autres thérapeutiques couramment utilisés dans l'insuffisance cardiaque, comme les antiminéralocorticoïdes, l'ivabradine ou la digoxine. Certains patients étaient porteurs d'un défibrillateur automatique implantable et/ou d'une stimulation biventriculaire à visée de resynchronisation cardiaque.

### ***B - Critères d'exclusion***

Les patients pour lesquels les données de l'évaluation en angioscintigraphie étaient manquantes étaient exclus de l'étude.

## **II – Objectifs de l'étude**

### ***A – Objectif principal***

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact pronostique de l'évolution de la fonction ventriculaire droite évaluée en ventriculographie isotopique en s'intéressant à la mortalité cardiovasculaire et au recours à la transplantation cardiaque en urgence et/ou à l'assistance cardiaque. Il s'agissait donc d'un critère de

jugement principal composite où la mortalité cardiovasculaire regroupait : la survenue d'un décès suite à un choc cardiogénique, à une décompensation cardiaque, à un syndrome coronarien aigu, à un orage rythmique ; ou la survenue d'une mort subite, définie par un arrêt cardio-circulatoire inopiné chez un patient antérieurement stable. L'assistance ventriculaire pouvait être la mise en place en urgence d'une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO pour extracorporeal membrane oxygenation) ou d'un dispositif de longue durée mono ou bi ventriculaire. Les décès de cause inconnue étaient intégrés à la mortalité cardiovasculaire.

### ***B – Objectif secondaire***

L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact pronostique de l'évolution de la fonction ventriculaire droite sur la mortalité totale.

## **III – Méthodes**

### ***A – Recueil des données***

#### **1. Données cliniques**

Pour chaque patient, la date du diagnostic de l'insuffisance cardiaque était rapportée, tout comme la valeur de la FEVG initiale et le nombre d'épisodes de décompensation cardiaque, en précisant le dernier en date. Les antécédents dans leur ensemble, et de façon plus détaillée ceux d'origine cardiovasculaire, étaient notifiés. L'étiologie de la cardiopathie était précisée, ainsi que la présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaires. Le traitement médical avec les posologies était renseigné. Nous interrogeons les patients sur les symptômes qu'ils présentaient et notamment la dyspnée, cotée selon la classification de la New York Heart Association (NYHA). La pression artérielle était mesurée lors du séjour et un examen clinique était réalisé pour

chaque patient, permettant de déceler des signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche.

Sur l'électrocardiogramme systématiquement réalisé : la fréquence cardiaque, le caractère sinusal du rythme, la mesure de l'espace PR, la largeur et la morphologie des QRS étaient rapportés.

## **2. Données biologiques**

Le bilan biologique comprenait : la numération formule sanguine, la fonction rénale (urée, créatinine et calcul de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD simplifiée), l'ionogramme sanguin, la protidémie, l'albuminémie, l'uricémie, le bilan hépatique, le bilan phosphocalcique, le bilan martial, l'hémoglobine glyquée, le bilan lipidique, la natriurèse, l'activité rénine plasmatique, l'aldostéronémie, l'endothélinémie et la norépinéphrine plasmatique. A cela s'ajoutait le dosage systématique du peptide cérébral natriurétique (BNP), dont les techniques étaient différentes en fonction de l'année de réalisation du bilan pronostique. Au départ, la technique était radio-immunologique (Shionoria), puis depuis avril 2002 par chemoluminescence (Triage). Depuis juin 2007, le dosage était réalisé par chemoluminescence Centaur Bayer.

## **3. L'échographie**

Un cardiologue référent en insuffisance cardiaque réalisait l'échographie cardiaque systématiquement au cours des bilans pronostiques. On mesurait notamment le diamètre télédiastolique, les volumes télésystolique et télédiastolique, l'épaisseur des parois et la masse ventriculaire gauche. La fraction d'éjection était évaluée par la méthode de Simpson biplan et visuellement. L'évaluation des pressions de remplissage du ventricule gauche combinait l'analyse du flux mitral (rapport E/A et

temps de décélération de l'onde E mitrale), de la mesure du temps de relaxation isovolumique, du rapport E/E' et de l'analyse en écho-doppler tissulaire, du flux veineux pulmonaire et de la taille de l'oreillette gauche. L'intégrale temps-vitesse sous aortique permettait de calculer le volume d'éjection systolique et d'estimer le débit cardiaque. La fonction ventriculaire droite était évaluée par la mesure du diamètre du ventricule droit, l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide mesuré en temps-mouvement, le pic de vélocité de l'onde S en échodoppler tissulaire sur l'anneau tricuspide. On estimait la pression artérielle pulmonaire par la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide et la mesure du flux antérograde pulmonaire.

#### **4. L'épreuve d'effort métabolique**

Tous les patients réalisaient une épreuve d'effort métabolique sur bicyclette ergonomique. La charge initiale était de 10 watts avec une incrémentation de la charge de 10 watts par minute. La pression artérielle était relevée au repos, pendant et au pic de l'effort. Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettaient d'obtenir le volume expiratoire maximal par seconde, la capacité vitale forcée, la ventilation maximale minute, le débit ventilatoire et la réserve ventilatoire. Le calcul du seuil anaérobie se faisait par la méthode de la courbe en V et l'évolution du VE/VO<sub>2</sub>. Les autres paramètres relevés étaient le pic de consommation en oxygène (VO<sub>2</sub>) et la production de dioxyde carbone (VCO<sub>2</sub>). Le pouls d'O<sub>2</sub>, le quotient respiratoire VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>, le pic de VE/VCO<sub>2</sub> et la mesure de la pente de VE/VCO<sub>2</sub> étaient également mesurés.

## 5. La ventriculographie isotopique

Les ventriculographies isotopiques étaient réalisées dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Salengro du CHU de Lille. L'examen se déroulait en injectant, dans un premier temps, 1 mg de pyrophosphate stanneux par voie intraveineuse afin de modifier la conformation de l'hème des hématies, puis dans un second temps, à un point d'injection différent, le pertechnetate  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , s'accumulant dans la chaîne Bêta de l'hémoglobine. La dose injectée était conforme aux recommandations de la société européenne de médecine nucléaire. Les images étaient acquises grâce à une gamma caméra. L'incidence planaire était définie sur une acquisition tomoscintigraphie afin d'obtenir le meilleur angle perpendiculaire au septum pour délimiter au mieux le ventricule gauche du ventricule droit et pouvoir étudier leur contractilité, leur phase et leur amplitude. Le détecteur était généralement placé en oblique antérieur gauche à  $45^\circ$  avec une inclinaison crânio-caudale entre  $10^\circ$  et  $15^\circ$ , avec des variations dépendantes de l'orientation du cœur et du morphotype du patient sur les acquisitions avant 2018. L'acquisition était synchronisée à l'ECG, avec une attention particulière portée à sa qualité. Une région d'intérêt était délimitée manuellement en utilisant les images de phases pour les parois libres du ventricule gauche et du ventricule droit ; et de seconde dérivée pour le septum, permettant ainsi d'obtenir une courbe temps-activité. La fraction d'éjection était estimée par la formule 
$$\frac{((\text{activité télédiastolique} - \text{bruit de fond}) - (\text{activité systolique} - \text{bruit de fond}))}{(\text{activité télédiastolique} - \text{bruit de fond})}$$
. Une évaluation visuelle était réalisée systématiquement pour s'assurer de l'absence de valeur aberrante calculée en corrélant l'impression visuelle aux valeurs de fraction d'éjection. Il était considéré comme normal une mesure de la fraction d'éjection isotopique du ventricule gauche à  $60 \pm 10\%$  et du ventricule droit à  $50 \pm 10\%$ . La reproductibilité interobservateur avait



déjà été évaluée dans un travail précédent (19). Sur 50 analyses, la moyenne des différences était de 0.388%, avec 95% des valeurs comprises entre -6.1% et 6.9%.

### ***B – Analyse du suivi***

Le suivi des patients a été réalisé entre janvier et mars 2022. Pour déterminer la survie des patients, il était consulté dans un premier temps le fichier national des décès enregistrés par l'INSEE via le moteur de recherche matchID, accessible en ligne. En cas de décès, la cause était recherchée en consultant le dossier médical informatisé du patient via le logiciel Sillage utilisé au CHRU de Lille. En l'absence de donnée disponible, nous contactons par téléphone le médecin traitant, le cardiologue ou un autre spécialiste référent. Quand l'origine du décès n'était pas déterminée après ces premières investigations, nous appelions les proches du patient.

En l'absence de décès, le dossier médical informatisé du patient était systématiquement consulté pour rechercher un antécédent de transplantation cardiaque ou d'assistance. Les patients étaient considérés perdus de vue quand la date des dernières informations disponibles était supérieure à un an.

### ***C – Analyse statistique***

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne et écart-type lorsque la distribution est normale, après vérification de la normalité par le test de Shapiro-Wilk, ou en médiane et premier et troisième quartile lorsque la distribution est non normale. Les variables quantitatives de distribution normale étaient comparées par le test t de Student après vérification, si nécessaire, de l'homogénéité des variances par un test de Levene. Les variables quantitatives de distribution « non normale » étaient comparées par le test de Mann et Whitney, ou le test de Wilcoxon pour les variables à

distribution « non normale », après vérification, si besoin, de l'homogénéité des variances par un test de Kruskal-Wallis. Quant aux variables qualitatives, elles sont exprimées en chiffres absolus et en pourcentages et étaient comparées par un test du Chi2 ou un test de Fisher.

L'analyse de survie était réalisée grâce à la méthode Kaplan-Meier, en considérant les patients bénéficiant d'une transplantation urgente ou d'une assistance circulatoire comme décédés. Les différences entre les groupes étaient évaluées par un test de log-rank. Les patients transplantés ou assistés de façon programmée étaient censurés le jour du geste et les patients perdus de vue étaient censurés à la date des dernières nouvelles.

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

## RESULTATS

### I – Description de la population d'étude

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2018, 1036 patients ont été reçus au CHRU de Lille pour la réalisation de deux bilans pronostiques de leur insuffisance cardiaque, à en moyenne 301 jours d'intervalle [203-593 jours]. Les caractéristiques cliniques de la population de l'étude lors du deuxième bilan pronostique sont rapportées dans le tableau 2, et celles lors du premier bilan se trouvent en annexe. C'est à partir des données du deuxième bilan qu'ont été réalisées les analyses multivariées. Dans cette population, les hommes étaient majoritaires (79.4%) et l'âge moyen était de 53,7 ans  $\pm$  11,6 ans. Le tabagisme, qu'il soit actif ou sevré, était très représenté avec respectivement 46.5% et 29.5%. Un diabète était présent dans 27.2% des cas. L'indice de masse corporel moyen était à 28.5 kg/m<sup>2</sup>, indiquant une tendance au surpoids chez les patients. La dyspnée était rarement cotée à plus de deux sur l'échelle NYHA, avec seulement 15.3% rapportant un stade III ou IV. L'étiologie principale était la cardiopathie ischémique (44% de la population totale). La majorité des patients étaient en rythme sinusal (86.6%). Ils présentaient pour 28.5% un aspect de bloc de branche gauche et la durée moyenne des QRS étaient à 126.7 ms. Un défibrillateur automatique avait été implanté pour 61.5% d'entre eux.

En terme de traitement, on retrouvait des thérapeutiques optimales chez un très grand nombre de patient. 914 patients (88.2%) recevaient un bêtabloquant lors du premier bilan puis 1008 (97.3%) lors du second. 1007, soit 97.2% étaient traités initialement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine, c'est-à-dire un IEC, un ARAII ou un ARNI, pour atteindre 98.6% lors de la réévaluation. De plus, les traitements étaient reçus à bonnes doses avec en moyenne 8.9 mg par jour pour les

446 patients sous RAMIPRIL et 8.8 mg par jour pour les 702 sous BISOPROLOL (dose optimale à 10 mg par jour pour chaque molécule). Le traitement diurétique était également largement prescrit. Les autres thérapeutiques sont répertoriées dans le tableau 4. La proportion de patients prenant un inhibiteur du système rénine-angiotensine, un antagoniste aux récepteurs aux minéralocorticoïdes, un ARNI, un bêtabloquant ou un diurétique, a été comparée entre les deux bilans pronostiques, retrouvant une différence significative pour chaque classe (tableau 7). Les doses de RAMIPRIL et de BISOPROLOL reçues étaient significativement plus élevées lors du deuxième bilan pronostique.

Concernant les données échographiques du deuxième bilan pronostique, la FEVG en Simpson biplan (SBP) était abaissée en moyenne à  $35.1 \pm 11.8\%$ , avec un diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) à  $63.5 \pm 9.6$ . Le volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG) était également augmenté avec en moyenne  $197 \pm 83.8$  mL. Le diamètre du ventricule droit était à  $29.7 \pm 6.5$  mm, le TAPSE à  $19.7 \pm 4.9$  mm et l'onde S à l'anneau tricuspide à  $10.4 \pm 2.8$ . La FEVG évaluée en médecine nucléaire était à  $35.8 \pm 12.1\%$  et la FEVD à  $41.1 \pm 11\%$ . L'épreuve d'effort métabolique n'avait pu être réalisée pour 33 patients la première fois et pour 38 patients la deuxième fois. Le pic de VO<sub>2</sub> était à  $16.6 \pm 5.7$  ml/min/kg, ce qui correspondait à  $63.4 \pm 19\%$  de la valeur du pic théorique. La pente VE/VCO<sub>2</sub> était en moyenne à  $35 \pm 9.4$ . Ces différents paramètres sont répertoriés dans le tableau 5.

Les données du premier et du deuxième bilan pronostique sont comparées dans les tableau 6 et 7.

Caractéristiques cliniques lors du deuxième bilan pronostique	Population totale (n=1036)	Patients décédés d'une origine CV à 10 ans (n=346)	Patients vivants à 10 ans (n = 690)	p
Age – années (n=1036)	53.7±11.6	56.3±11.5	52.4±11.5	<0.0001
Sexe				0.009
Homme	823 (79.4%)	291 (84.1%)	532 (77.1%)	
Femme	213 (20.6%)	55 (15.9%)	158 (22.9%)	
IMC – kg/m <sup>2</sup> (n=1036)	28.5 ± 7.6	28.4 ± 5.7	28.5 ± 8.5	0.77
Tabagisme				< 0.0001
Actif	482 (46.5%)	142 (41%)	340 (49.3%)	
Sevré	306 (29.5%)	133 (38.4%)	173 (25.1%)	
Diabète de type 1 ou 2	282 (27.2%)	120 (34.7%)	162 (23.5%)	< 0.0001
Etiologie ischémique	457 (44.1%)	179 (51.7%)	278 (40%)	0.001
Fréquence cardiaque – bpm (n=1036)	66.7 ± 12	67.8 ± 12	66.2 ± 12	0.33
PAS – mmHg (n=1036)	109.7 ± 16.3	106.6 ± 15.8	111.3 ± 16.3	< 0.0001
PAD – mmHg (n=1036)	65.6 ± 11.1	64.2 ± 10.5	66.4 ± 11.4	0.003
Dyspnée				< 0.0001
NYHA I-II	875 (84.4%)	258 (74.6%)	617 (89.5%)	
NYHA III-IV	161 (15.5%)	88 (25.4%)	73 (10.6%)	
Rythme sinusal	897 (86.6%)	286 (82.7%)	611 (88.6%)	0.009
PR – ms (n= 909)	179 ± 34	189 ± 38	176 ± 32	< 0.0001
QRS – ms (n=1035)	126.7 ± 34	135 ± 35	122 ± 33	< 0.0001
Bloc de branche gauche (> 130 ms)	295 (28.5%)	113 (32.7%)	182 (26.4%)	0.071
Défibrillateur automatique implantable – no. (%)	635 (61.3%)	230 (66.5%)	405 (58.7%)	0.015
Resynchronisation cardiaque – no. (%)	242 (23.4%)	90 (26%)	152 (22%)	0.229

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients lors du deuxième bilan pronostique**

Caractéristiques biologiques lors du deuxième bilan pronostique	Population totale (n=1036)	Patients décédés d'une origine CV à 10 ans (n=346)	Patients vivants à 10 ans (n=690)	p
Natrémie – mEq/L	138.6 ± 3	138.2 ± 3.3	138.8 ± 3	0.003
Kaliémie – mEq/L	4.2 ± 0.45	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.4	0.205
Urémie – g/L	0.55 ± 0.37	0.7 ± 0.5	0.48 ± 0.3	< 0.0001
Créatininémie – mg/L	12.6 ± 10.3	14.1 ± 9.1	12 ± 10.8	0.002
Uricémie– mg/L	78.1 ± 25.2	85.8 ± 26	74 ± 23	< 0.0001
Hémoglobine – g/dL	13.6 ± 4.5	13.2 ± 1.5	13.7 ± 1.9	< 0.0001
Cholestérol – g/L	1.70 ± 0.45	1.64 ± 0.47	1.72 ± 0.43	0.01
Cholestérol HDL– g/L	0.42 ± 0.14	0.41 ± 0.14	0.43 ± 0.14	0.191
Cholestérol LDL– g/L	0.96 ± 0.36	0.94 ± 0.38	0.97 ± 0.35	0.12
Triglycérides – g/L	1.59 ± 1.2	1.55 ± 1.19	1.6 ± 1.16	0.598
Hb1AC - %	6.2 ± 1.2	6.5 ± 1.4	6.1 ± 1.1	< 0.0001
BNP Shionoria – pg/mL	23.7 [5.7-84.8]	29.3 [13.8-90.4]	7.2 [3.5– 66.1]	0.012
BNP Triage – pg/mL	118 [40.3-329.8]	251.5 [87,3-513.8]	69 [20.5-161.5]	< 0.0001
BNP CENTAUR – pg/mL	165 [62-442.5]	393 [146-733]	115.5 [43-278]	< 0.0001

**Tableau 3 : Caractéristiques biologiques des patients lors du deuxième bilan pronostique**

Thérapeutiques lors du deuxième bilan pronostique	Population totale (n=1036)	Patients décédés d'une origine CV à 10 ans (n=346)	Patients vivants à 10 ans (n=690)	p
Bétabloquant	1008 (97.3%)	338 (97.7%)	670 (97.1%)	0.583
IEC	818 (79%)	275 (79.5%)	543 (78.7%)	0.77
ARA 2	142 (13.7%)	49 (14.2%)	93 (13.5%)	0.763
ARNI	68 (6.6%)	18 (5.2%)	50 (7.2%)	0.210
ANTISRA	1022 (98.6%)	340 (98.3%)	678 (98.2%)	0.254
ARM	614 (59.3%)	209 (60.4%)	405 (58.7%)	0.597
Diurétiques	895 (86.4%)	319 (92.3%)	576 (83.4%)	< 0.0001
Digoxine	106 (10.2%)	47 (13.6%)	59 (8.6%)	0.012
Amiodarone	164 (15.8%)	71 (20.5%)	93 (13.5%)	0.003
Ivabradine	31 (3%)	8 (0.77%)	23 (2.2%)	0.36
Dérivés nitrés	119 (11.5%)	50 (14.5%)	69 (10%)	0.034
AAP				0.079
1	429 (41.4%)	160 (46.2%)	269 (39%)	
2	104 (10%)	33 (9.5%)	71 (10.3%)	
Anti vitamines K	416 (40.2%)	175 (50.6%)	241 (34.9%)	< 0.0001
AOD*	29 (2.8%)	8 (2.3%)	21 (3%)	0.501
Anti thrombotiques				0.111
0	478 (46.1%)	146 (42.2%)	332 (48.1%)	
1	450 (43.4%)	166 (48%)	284 (41.2%)	
2	108 (10.4%)	34 (9.8%)	74 (10.7%)	
Statines	636 (61.4%)	220 (63.6%)	416 (60.3%)	0.304

**Tableau 4 : Caractéristiques des thérapeutiques prescrites aux patients lors du deuxième bilan pronostique.**

*ANTISRA = IEC ou ARA2 ou SACUBITRIL/VALSARTAN ; AAP = antiagrégant plaquettaire ; AOD = anticoagulant oral direct ; Anti thrombotique = anticoagulant ou antiagrégant.*

	Population totale (n=1036)	Patients décédés d'une origine CV à 10 ans (n=346)	Patients vivants à 10 ans (n=690)	p
<b>Paramètres échographiques lors du deuxième bilan pronostique</b>				
FEVG (Simpson) - % (n=964)	35.1 ± 11.8	30.8 ± 11.3	37.2 ± 11.5	< 0.0001
Diamètre OG – mm (n=1017)	45.3 ± 8.1	48 ± 8.3	44 ± 7.7	< 0.0001
Surface OG – cm <sup>2</sup> (n=996)	27.3 ± 8.3	30 ± 8.5	25.6 ± 7.8	< 0.0001
DTDVG – mm (n=1024)	63.5 ± 9.6	66.4 ± 10.2	62.1 ± 8.9	< 0.0001
DTSVG – mm (n=967)	53.2 ± 11.5	57 ± 11.7	51.2 ± 10.9	< 0.0001
VTDVG – mL (n=986)	197 ± 83.8	224.9 ± 96	183 ± 74	< 0.0001
Diamètre VD – mm (n=1008)	29.7 ± 6.5	31.3 ± 7.3	29 ± 6	< 0.0001
TAPSE – mm (n=870)	19.7 ± 4.9	18.4 ± 5	20.6 ± 4.7	< 0.0001
Onde S tricuspide – cm/s (n=850)	10.4 ± 2.8	10.4 ± 2.7	10.4 ± 2.8	0.870
<b>Epreuve d'effort métabolique au deuxième bilan pronostique</b>				
Pic de VO <sub>2</sub> , ml/min/kg (n=998)	16.6 ± 5.7	14 ± 4.4	17.8 ± 5.8	< 0.0001
% pic de VO <sub>2</sub> théorique (n=998)	63.4 ± 19	55 ± 17.3	67.4 ± 18.4	< 0.0001
Pente VE/VCO <sub>2</sub> (n=998)	35 ± 9.4	38.6 ± 10.1	33.2 ± 8.5	< 0.0001
<b>Fraction d'éjection isotopique au deuxième bilan pronostique</b>				
FEVG – % (n=1036)	35.8 ± 12.1	30.1 ± 11.2	38.3 ± 11.7	< 0.0001
FEVD – % (n=1036)	41.1 ± 11	37.3 ± 11.6	43 ± 10.2	< 0.0001

**Tableau 5 : Caractéristiques échographiques, fonctionnelles et isotopiques lors du deuxième bilan pronostique.**

	1 <sup>er</sup> bilan	2 <sup>ème</sup> bilan	Différence moyenne [95%IC]	p
Fréquence cardiaque – bpm	70.5 ± 14.6	66.7 ± 12	3.7 [2.8 ; 4.6]	< 0.0001
Espace PR – ms	177.9 ± 33.1	179.4 ± 33.7	-1.5 [-3.6 ; 0.45]	0.128
QRS – ms	124.5 ± 34.2	126.7 ± 34.4	-2.204 [-3.5 ; -0.98]	< 0.0001
PAS – mmHg	110.2 ± 16.5	109.7 ± 11.1	0.45 [-0.5 ; 1.4]	0.364
PAD – mmHg	66.5 ± 10.6	65.6 ± 11.1	0.85 [0.4 ; 1.6]	0.026
Pic de VO <sub>2</sub> , ml/min/kg	16.9 ± 5.6	16.6 ± 5.7	0.24 [0.01 ; 0.46]	0.038
% pic de VO <sub>2</sub> théorique	62.5 ± 18.4	63.4 ± 19	-0.97 [-1.89 ; -0.05]	0.038
Pente VE/VCO <sub>2</sub>	35.1 ± 8.7	35 ± 9.4	0.25 [-0.48 ; 0.53]	0.922
FEVG isotopique	33 ± 10.8	35.8 ± 12.1	-2.7 [-3.3 ; -2.2]	< 0.0001
FEVD isotopique	40 ± 12	41.1 ± 11	-1 [-1.6 ; -0.4]	0.001
DTDVG – mm	64.8 ± 9.7	63.5 ± 9.6	1.25 [0.84 ; 1.66]	< 0.0001
Diamètre OG – mm	45.2 ± 8.2	45.3 ± 8.1	-0.14 [-0.87 ; 0.26]	0.483
Surface OG – cm <sup>2</sup>	26.8 ± 7.8	27.3 ± 8.3	-0.49 [-0.87 ; -0.11]	0.011
TAPSE – mm	19.6 ± 5.1	19.7 ± 4.9	-0.14 [-0.49 ; 0.21]	0.436
Onde S tricuspide – cm/s	10.3 ± 3	10.4 ± 2.8	-0.14 [-0.44 ; 0.16]	0.354
Diamètre VD – mm	29.6 ± 6.4	29.7 ± 6.5	-0.10 [-0.5 ; 0.3]	0.619
Natrémie – mmol/L	138.8 ± 3	138.6 ± 3.1	0.25 [0.05 ; 0.46]	0.015
Créatininémie – mg/L	12.1 ± 9.9	12.7 ± 10.4	-0.59 [-0.98 ; -0.25]	0.001

Uricémie – mg/L	78.5 ± 23.8	78.1 ± 25.2	0.32 [-0.98 ; 1.63]	0.626
Hémoglobine g/dL	13.6 ± 1.8	13.6 ± 4.5	-0.04 [-0.32 ; 0.23]	0.763

**Tableau 6 : Comparaison des données dans la population globale entre le premier et le deuxième bilan pronostique.**

	Population totale (n=1036) au 1 <sup>er</sup> bilan	Population totale (n=1036) au 2 <sup>ème</sup> bilan	p
ANTISRA	1007 (97.2%)	1014 (97.9%)	< 0.0001
Dose moyenne de ramipril en mg (n=446)	8.9 ± 2.4	9.3 ± 2	< 0.0001
ARM	566 (54.6%)	614 (59.3%)	< 0.0001
ARNI	38 (3.7%)	68 (6.6%)	< 0.0001
Bétabloquant	914 (88.2%)	1008 (97.3%)	< 0.0001
Dose moyenne de bisoprolol en mg (n=702)	8.8 ± 5.6	9.4 ± 3.2	0.01
Diurétiques	776 (74.9%)	793 (76.5%)	< 0.0001

**Tableau 7 : Evolution des traitements entre le premier et le deuxième bilan pronostique.**

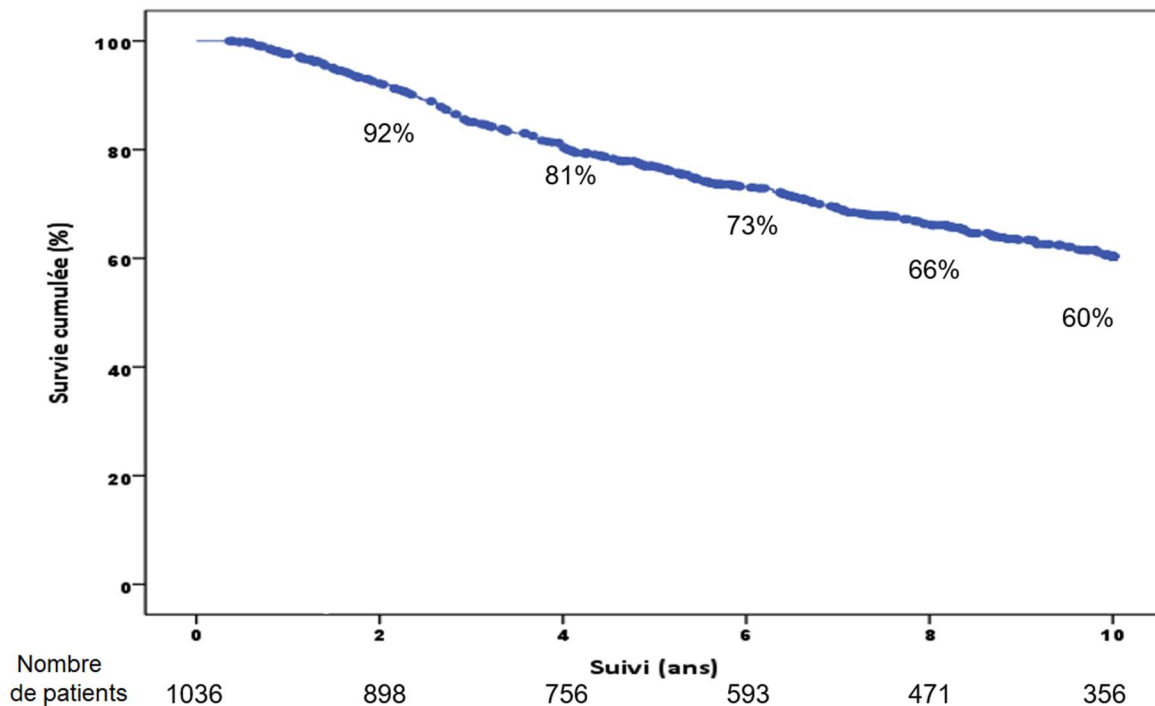
## **II – Suivi des patients**

### ***A – Critère de jugement principal***

414 décès d'origine cardiovasculaire ont été répertoriés au terme d'un suivi médian de 7.1 années [3.7-11.9]. 4 patients ont été perdus de vue. Sur les 414 décès, 231 faisaient suite à une insuffisance cardiaque terminale, 90 à une mort subite, 8 à une mort subite indéterminée (c'est-à-dire chez un patient stable au préalable) et 7 à un infarctus du myocarde. La cause de décès n'a pas pu être déterminée chez 50 patients.

La figure 1 représente la courbe de survie de la population globale de l'étude. La mortalité d'origine cardiovasculaire s'élève à 8% à deux ans, 27% à six ans et 40% après dix ans de suivi.





**Figure 1 :** Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal (décès d'origine cardiovasculaire) dans la population globale de l'étude.

### ***B – Comparaison des deux groupes***

Il existait des différences significatives entre le groupe de patients décédés d'une cause cardiovasculaire et le reste de la cohorte. Les patients décédés étaient en moyenne plus âgés (56,3 ans contre 52,4,  $p < 0.0001$ ). La proportion de patients diabétiques était plus importante. L'étiologie ischémique était plus représentée chez les patients décédés (51,7% contre 40%,  $p$  à 0,001). La dyspnée était plus souvent cotée supérieure ou égale à III sur l'échelle de la NYHA. La durée des QRS était significativement plus longue dans le groupe des patients morts de cause cardiovasculaire.

Dans les deux populations, les patients étaient bien traités. Il existait une différence portant sur les prescriptions d'AVK et d'amiodarone, plus importantes dans le groupe décès. En ce qui concerne les paramètres biologiques, la plus grosse différence

s'observait au niveau des taux de BNP. On remarquait que la fonction rénale était meilleure dans le groupe des patients vivants. Les paramètres échographiques étaient globalement plus mauvais chez les patients décédés, avec notamment une FEVG significativement plus basse, un diamètre du ventricule gauche plus grand, une oreillette gauche plus dilatée et une fonction ventriculaire droite plus altérée. Ces tendances s'observaient également sur les fractions d'éjection isotopiques. D'un point de vue fonctionnel, les paramètres relevés en épreuve d'effort métabolique étaient moins bons en cas de décès cardiovasculaire (pic de VO<sub>2</sub> moyen à 14 ml/min/kg contre 17,8 ml/min/kg,  $p < 0,0001$ ). Ces données comparatives sont représentées dans leur ensemble dans les tableaux 2 à 5.

### ***C – Critères de jugement secondaires***

On recensait 33 transplantations en urgence, 84 transplantations sans urgence, 22 assistances ventriculaires gauche de type Heart Mate et deux assistances biventriculaires. Le nombre de décès d'origine non cardiovasculaire s'élevait à 84, dont 50 par cancer.

## **III – Facteurs prédictifs de la mortalité cardiovasculaire**

### ***A – Analyse univariée***

En analyse univariée, présentée dans le tableau 8, les éléments apparaissant prédictifs du décès d'origine cardiovasculaire étaient nombreux. Le stade sur l'échelle NYHA, la durée des QRS, la présence d'un bloc de branche gauche étaient tous prédictifs du décès d'origine cardiovasculaire. C'était également le cas pour les

paramètres biologiques comme la natrémie, l'urée et la créatininémie. En terme fonctionnel, les données de l'épreuve d'effort métabolique étaient prédictives de la mortalité cardiovasculaire.

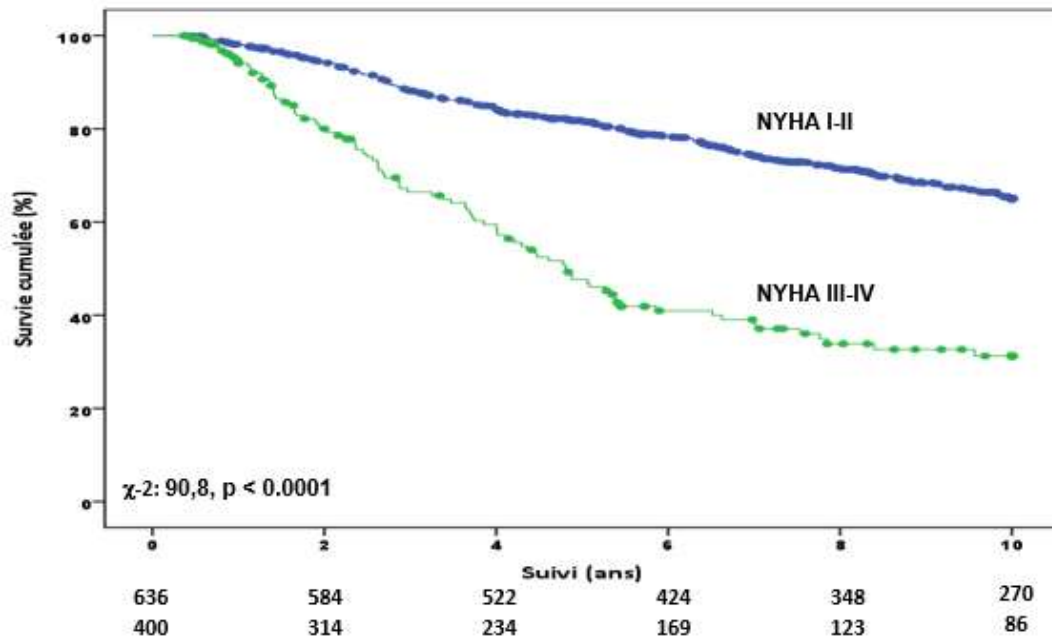
	DCCV à 10 ans	
	Bilan 1	Bilan 2
<b>Paramètres cliniques</b>		
Age	< 0.0001	< 0.0001
Sexe	0.01	
HTA	0.03	
Diabète	0.003	
IMC	0.36	0.58
Etiologie ischémique	0.39	
Fibrillation atriale	< 0.0001	< 0.0001
BBG complet	0.002	0.04
Stade NYHA	< 0.0001	< 0.0001
Espace PR	< 0.0001	< 0.0001
Durée QRS	< 0.0001	< 0.0001
FC repos	0.195	0.003
PAS repos	< 0.0001	< 0.0001
PAD repos	< 0.0001	< 0.0001
<b>Paramètres isotopiques</b>		
FEVG	< 0.0001	< 0.0001
FEVD	< 0.0001	< 0.0001
Delta FEVD		0.14
% Delta FEVD		0.88
<b>Paramètres échographiques</b>		
Diamètre OG	< 0.0001	< 0.0001
Surface OG	< 0.0001	< 0.0001
DTDBG	< 0.0001	< 0.0001
Volume VG	< 0.0001	< 0.0001
Diamètre VD	< 0.0001	< 0.0001
Diamètre OD	< 0.0001	< 0.0001
TAPSE	< 0.0001	< 0.0001
Onde s tricuspide	0.08	0.67
TDM	< 0.0001	< 0.0001
TRIV	< 0.0001	< 0.0001
TAP	< 0.0001	< 0.0001
VTI sous aortique	< 0.0001	< 0.0001
<b>Paramètres fonctionnels</b>		
FC max	< 0.0001	0.078
PAS max	< 0.0001	< 0.0001
Pic de VO <sub>2</sub> , ml/min/kg	< 0.0001	< 0.0001
% pic de VO <sub>2</sub> théorique	< 0.0001	< 0.0001
Pente de VE/VCO <sub>2</sub>	< 0.0001	< 0.0001
<b>Paramètres biologiques</b>		
Natrémie	< 0.0001	< 0.0001

Urée	< 0.0001	< 0.0001
Créatininémie	0.03	0.006
Hémoglobine	0.007	0.80
Uricémie	< 0.0001	< 0.0001
BNP	< 0.0001	< 0.0001

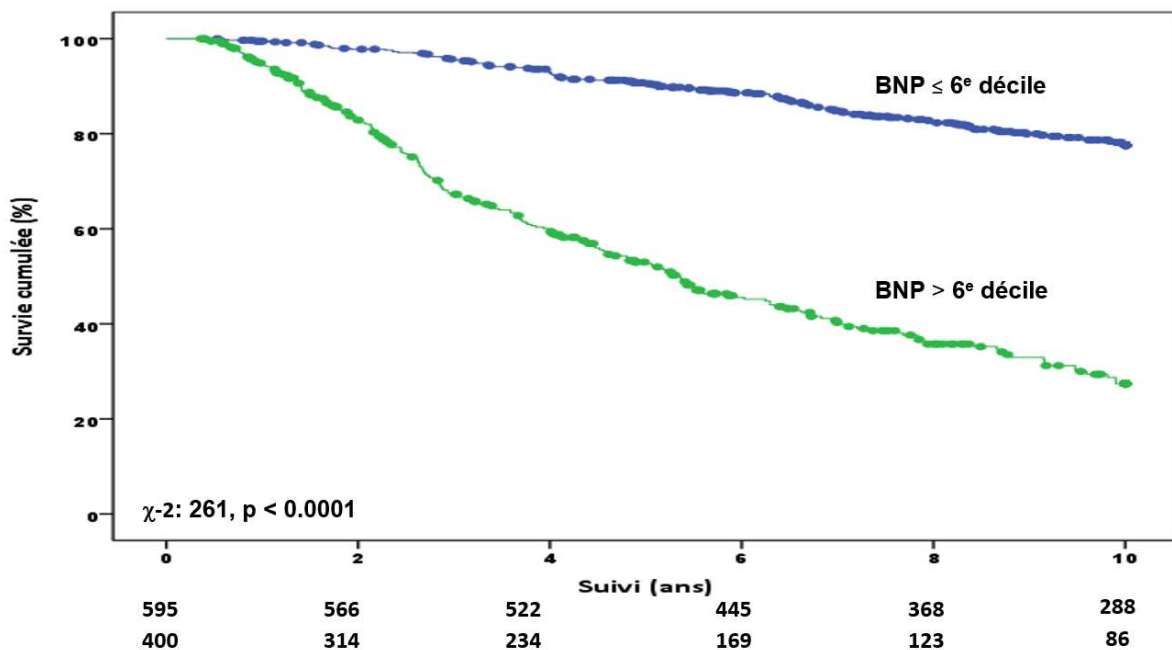
**Tableau 8 : Paramètres prédictifs de décès cardiovasculaires selon l'analyse univariée de Cox**

### ***B – Courbes de survie cardiovasculaire selon les paramètres prédictifs***

Nous avons réalisé des courbes de survie de Kaplan Meier en fonction des paramètres prédictifs de décès cardiovasculaire. Pour les paramètres quantitatifs, les seuils de chaque variable étaient déterminés grâce à la réalisation de courbes ROC, obtenant ainsi les meilleures sensibilités et spécificités. Pour rappel, pour le BNP les données ont été transformées en décile et fusionnées pour ne faire qu'une seule variable. Les patients présentant, lors du deuxième bilan pronostique, un stade NYHA supérieur à deux, un taux de BNP supérieur au 6<sup>ème</sup> décile, une FEVG inférieure à 30%, un pourcentage de la VO<sub>2</sub> théorique inférieur ou égal à 50% ou une FEVG inférieure à 38%, présentaient un risque plus élevé de décéder d'une cause cardiovasculaire. Ces résultats sont représentés par les figures 2 à 6. En revanche, la variation de la FEVD, en valeur absolue ou en pourcentage, entre le premier et le deuxième bilan pronostique, ne représentait pas un facteur prédictif de mortalité.

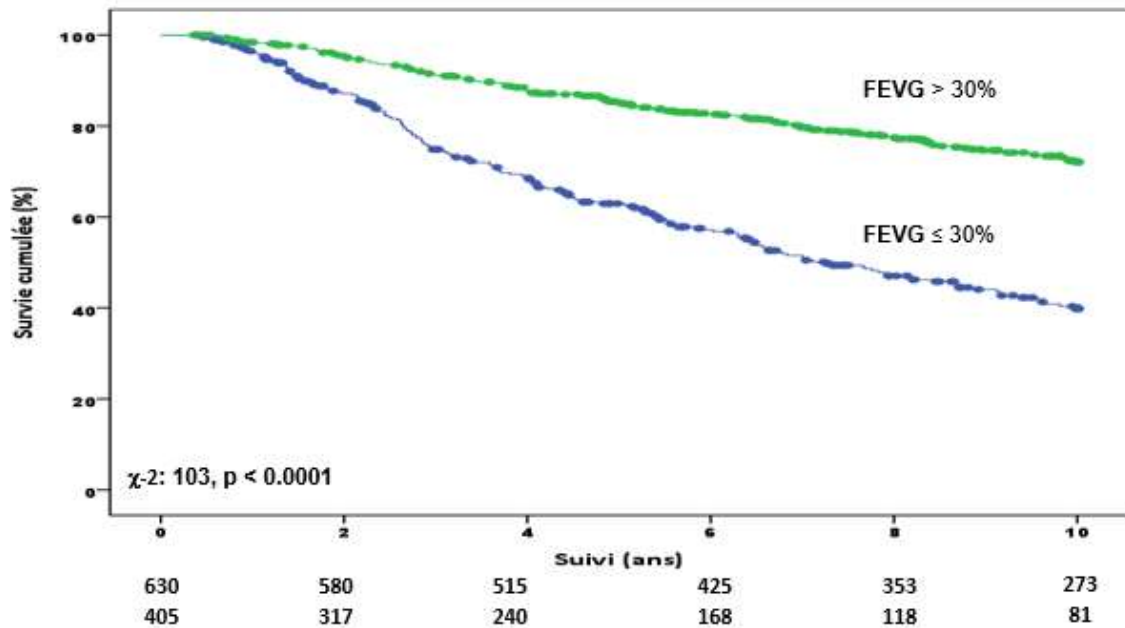


**Figure 2 :** Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal (décès d'origine cardiovasculaire) en fonction du stade de la NYHA.

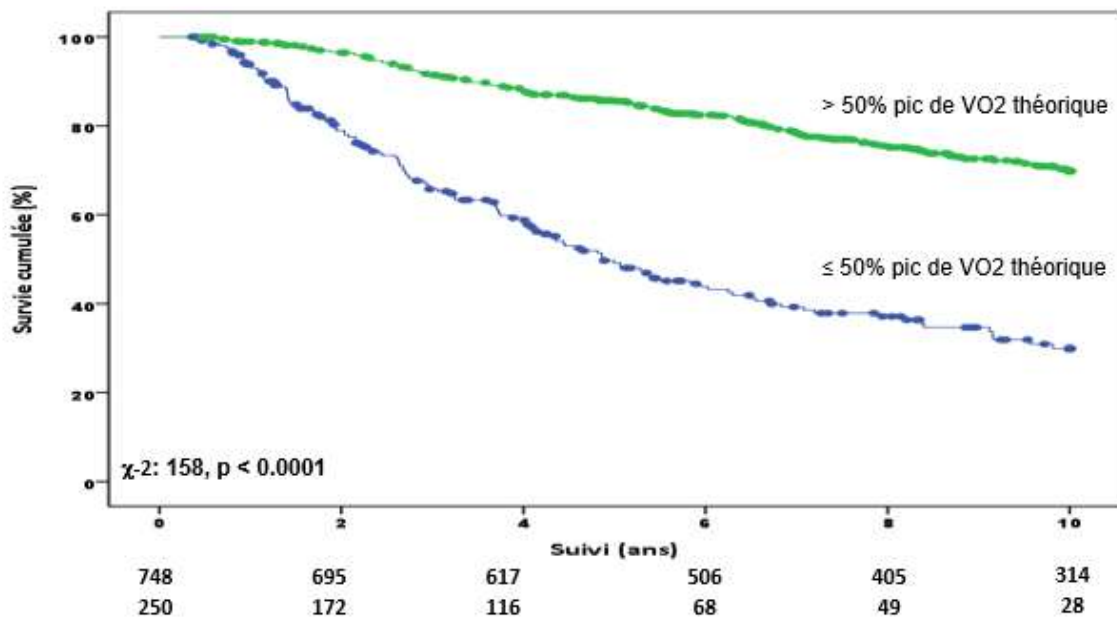


**Figure 3 :** Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal (décès d'origine cardiovasculaire) en fonction du taux de BNP.

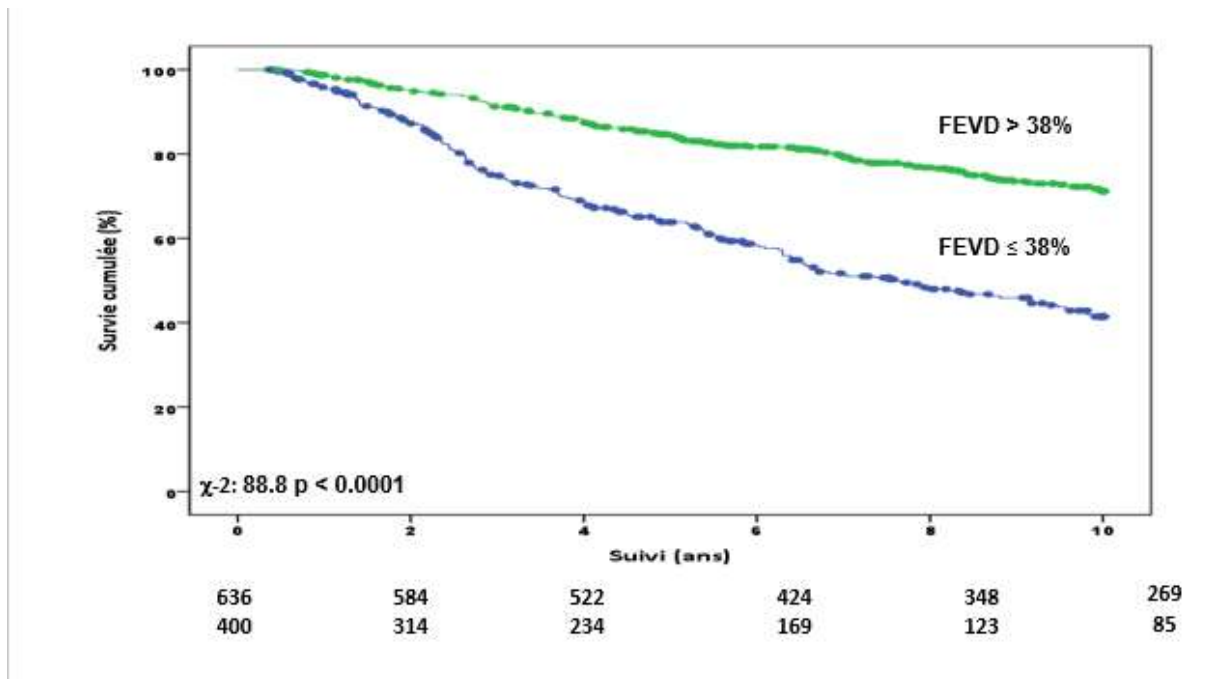
*En raison de 3 méthodes différentes de dosage, les données ont été transformées en décile et sommées pour ne faire qu'une seule variable (BNP RI : >29 ; BNP Triage : 180 ; BNP centaur 244)*



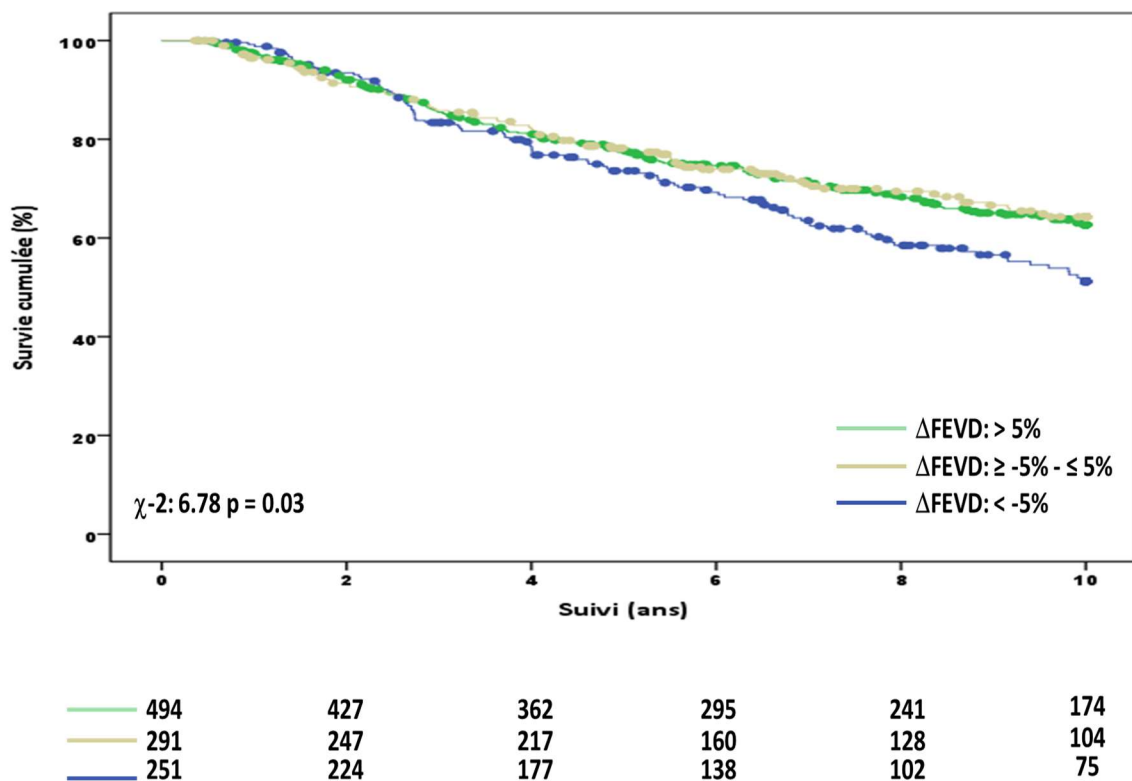
**Figure 4 :** Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal (décès d'origine cardiovasculaire) en fonction de la FEVG.



**Figure 5 :** Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal (décès d'origine cardiovasculaire) en fonction du % pic de VO2 théorique.



**Figure 6 :** Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal (décès d'origine cardiovasculaire) en fonction de la FEVD.



**Figure 7 :** Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal (décès d'origine cardiovasculaire) de la variation de FEVD.

## C – Analyse multivariée

Pour la réaliser, nous avons d'abord défini les seuils de chaque variable grâce à la réalisation de courbes ROC. Nous avons ensuite effectué une analyse de corrélation pour éliminer des valeurs colinéaires. Par exemple, la FEVG et le volume télédiastolique sont corrélés entre eux, de même que l'urée et la créatinine. En cas de corrélation entre deux paramètres, nous prenions celui avec le modèle le plus puissant. L'analyse multivariée a été réalisée pour le décès cardiovasculaire à dix ans et pour la mortalité totale à dix ans. Pour chaque, une analyse a été faite avec et sans les paramètres de la VO<sub>2</sub>, certains patients n'étant pas capables de pédaler. Les facteurs prédictifs de décès cardiovasculaire indépendants en analyse multivariée sont présentés dans les tableaux 9 à 12 pour la mortalité cardiovasculaire, et en annexe pour la mortalité totale. La réalisation de l'analyse multivariée ne permet pas de sélectionner la variation de la FEVD isotopique en tant que paramètre pronostique indépendant, que ce soit en effectuant une analyse continue ou avec des données dichotomisées. Le stade NYHA III-IV, le dosage du BNP et de l'urée, le pic de VO<sub>2</sub> exprimé en pourcentage de la théorique et la pente VE sur VCO<sub>2</sub>, la pression artérielle maximale à l'exercice, la FEVG et la FEVD, la durée du PR et des QRS, étaient des facteurs prédictifs de décès d'origine cardiovasculaire.

Paramètres	Wald	RR [IC 95%]	p
Pic de VO <sub>2</sub> < 50% théorique	20,198	1.98 [1.47-2.67]	< 0.0001
BNP > 6 <sup>e</sup> décile	18.273	2.22 [1.54-3.23]	< 0.0001
Urée ≥ 0.5 g/L	15.739	1.85 [0.39- 0.73]	< 0.0001
FEVG ≤ 30%	12.518	1.75 [1.29- 2.38]	< 0.0001
FEVD ≤ 38%	10.012	1.64 [1.21- 2.23]	0.002
QRS ≥ 120 ms	7.326	1.52 [1.12- 2.04]	0.007
PAS max <140 mmHg	6.702	1.57 [1.12- 2.22]	0.01
Pente VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 33	4.071	1.41 [1.01- 1.96]	0.044

**Tableau 9 : Paramètres (issus du deuxième bilan pronostique) liés indépendamment à la mortalité cardiovasculaire en analyse qualitative multivariée, avec les données de l'épreuve d'effort métabolique**



*PAS max* : pression artérielle systolique maximale lors de l'épreuve d'effort métabolique.

Paramètres	Wald	RR [IC 95%]	p
Urée ≥ 0.5 g/L	21.906	2.04 [1.52- 2.7]	< 0.0001
BNP > 6 <sup>e</sup> décile	18.273	3.03 [2.22- 4.35]	< 0.0001
FEVG < 30%	16.717	1.86 [1.38- 2.5]	< 0.0001
FEVD < 38%	9.047	1.57 [1.17-2.09]	0.003
NYHA > II	6.506	1.52 [1.1- 2.08]	0.011
QRS ≥ 120 ms	4.89	1.39 [1.04- 1.85]	0.027
PR ≥ 120 ms	3.949	1.31 [1.004- 1.72]	0.047

**Tableau 10** : Paramètres (issus du deuxième bilan pronostique) liés indépendamment à la mortalité cardiovasculaire en analyse qualitative multivariée, sans les données de l'épreuve d'effort métabolique

Paramètres	Wald	RR [IC 95%]	p
BNP	57.738	1.30 [1.21- 1.39]	< 0.0001
FEVG	24.029	1.04 [1.02-1.06]	< 0.0001
Pic de VO <sub>2</sub>	15.944	1.02 [1.01- 1.03]	< 0.0001
Urée	6.990	1.51 [1.13- 2.058]	0.008

**Tableau 11** : Paramètres (issus du deuxième bilan pronostique) liés indépendamment à la mortalité cardiovasculaire en analyse quantitative multivariée, avec les données de l'épreuve d'effort métabolique

Paramètres	Wald	RR [IC 95%]	p
BNP	73.172	1.32 [1.24- 1.41]	< 0.0001
FEVG	29.795	1.04 [1.03-1.06]	< 0.0001
Urée	23.127	1.99 [1.50- 2.63]	< 0.0001
Tps d'accélération pulm	5.591	1.006 [1.001- 1.01]	0.018

**Tableau 12** : Paramètres (issus du deuxième bilan pronostique) liés indépendamment à la mortalité cardiovasculaire en analyse quantitative multivariée, sans les données de l'épreuve d'effort métabolique.

## DISCUSSION

Notre étude était élaborée pour évaluer l'impact pronostique de la fonction ventriculaire droite, en particulier son évolution dans le temps, dans une population suivie pour une insuffisance cardiaque à FEVG réduite. Nous avons inclus rétrospectivement 1036 patients qui avaient bénéficié de deux bilans pronostiques à environ un an d'intervalle. Nous avons observé très peu de perdus de vue, avec seulement quatre patients. Un grand nombre d'évènements a été enregistré au cours du suivi. La mortalité totale s'élevait à 38.9%. Ceci est proche du taux de mortalité retrouvé à 35.8% dans l'étude PRAISE (25).

Nos patients recevaient un traitement optimisé de l'insuffisance cardiaque, avec des taux de prescription comparables aux essais thérapeutiques les plus récents. Dans l'étude DAPA-HF, s'intéressant aux effets de la Dapagliflozine, inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), le taux de prescription de bêtabloquant s'élevait à 96% et celui des inhibiteurs du système rénine angiotensine était de 94% (26, 27). Dans EMPEROR-Reduced, qui s'intéressait à l'empagliflozine, le taux de traitement reçu était également superposable (28). Nos patients étaient néanmoins mieux traités que dans de précédents registres, où le taux de prescription d'IEC et de bêtabloquant étaient respectivement à 70% et 68% (29, 30). Dans une récente étude américaine, s'intéressant au contrôle de la fréquence cardiaque des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, il était constaté que, malgré une large prescription de bêtabloquant (85%), la posologie reçue restait globalement sous optimale (31). Seulement, 13%, 3%, et 17% des patients étaient aux doses cibles maximales, respectivement de carvedilol, métoprolol, et bisoprolol. Dans notre cohorte, les patients atteignaient une posologie moyenne de bisoprolol à plus de

9 mg par jour, montrant chez eux une bonne optimisation du traitement, très proche des doses cibles recommandées.

Concernant le traitement non médicamenteux, 61.3% des patients étaient porteurs d'un DAI et 23.4% d'une resynchronisation cardiaque. Ceci est bien supérieur à ce qui était observés dans DAPA-HF, où 26% des patients avaient un DAI, associé dans 8% des cas à une resynchronisation (26). Dans PARADIGM-HF, 15% des patients portaient un DAI et 6.9% une resynchronisation (32).

Dans notre étude, le BNP, la dyspnée cotée par la NYHA, la FEVG, le pourcentage de la VO<sub>2</sub> théorique ou encore la pression artérielle systolique à l'effort, étaient des marqueurs pronostiques indépendants de mortalité cardiovasculaire. Ces données sont retrouvées dans la littérature et nous permettent d'être rassurés quant à la validité de notre cohorte (33-36).

Les résultats ne nous ont pas permis d'établir que la variation de la FEVD entre les deux bilans pronostiques est un paramètre indépendant lié à la mortalité cardiovasculaire. Cela peut s'expliquer par le fait que cette variation était très modeste avec une différence moyenne d'1% seulement entre les deux mesures en ventriculographie isotopique. Même en analyse qualitative avec 3 groupes (baisse de plus de 5% de la FEVD, FEVD stable et amélioration de plus de 5% de la FEVD), cette variation de FEVD n'est pas prédictive de survie (Figure 7). En revanche, la FEVD isotopique en analyse univariée était un marqueur pronostique de mortalité cardiovasculaire. C'était également le cas en analyse multivariée : la FEVD alors traitée en variable dichotomisée, était un facteur prédictif indépendant de décès d'origine cardiovasculaire. Ils corroborent avec la tendance depuis une vingtaine d'années à souligner l'importance du ventricule droit. En effet, il est maintenant bien établi que la fonction ventriculaire droite est un puissant prédicteur de mortalité, non

seulement dans l'insuffisance cardiaque mais aussi dans l'hypertension pulmonaire, les cardiopathies congénitales et la chirurgie cardiothoracique (37, 38).

Le ventricule droit n'est plus considéré comme un simple spectateur de l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Avec l'augmentation récente du recours aux assistances circulatoires mécaniques, l'importance de la fonction droite et surtout, sa capacité à supporter un débit cardiaque normalisé par le dispositif d'assistance gauche, ont largement été reconnues (39).

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique gauche, le développement d'une hypertension pulmonaire et d'un dysfonctionnement ventriculaire droit est fréquent. Le rôle de l'élévation des pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) en tant que facteur prédictif puissant et indépendant de la mortalité est bien connu. Cela a un impact significatif sur la progression de la maladie, et justifie donc une attention toute particulière (40). De nombreuses études ont montré une corrélation inverse entre la présence d'une hypertension pulmonaire et la survie. De plus, la combinaison de pressions artérielles pulmonaires systoliques élevées et d'une dysfonction systolique ventriculaire droite est particulièrement associée à une évolution défavorable (18, 41). C'est dans ce contexte que l'intérêt pour l'hypertension pulmonaire secondaire à l'insuffisance cardiaque gauche s'est considérablement accru ces dernières années. On estime désormais son développement et ses conséquences sur la fonction droite dès les premiers stades de la maladie. L'attention se concentre tout particulièrement sur l'élaboration d'une définition hémodynamique claire ; sur le développement de connaissances physiopathologiques sur les capillaires et les petites artères pulmonaires (42) ; sur la validation de méthodes standardisées pour évaluer le ventricule droit et son couplage

à la circulation pulmonaire (43). Enfin, l'objectif final est la recherche de traitements efficaces sur le remodelage du ventricule droit et des vaisseaux pulmonaires (44).

Dans notre étude, l'évaluation de la fonction systolique du ventricule droit était obtenue par angioscintigraphie myocardique, méthode dont la bonne valeur prédictive est reconnue de longue date. Cela reste le paramètre de référence pour l'évaluation ventriculaire droite chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique (20, 45, 46).

L'impact pronostique sur la survie de la fonction ventriculaire droite isotopique a déjà été confirmé chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique. En effet, c'était le plus puissant paramètre d'évaluation ventriculaire droite pour la prédiction de la survie cardiaque lorsqu'il était comparé aux paramètres échographiques (TAPSE et vitesse de l'onde S tricuspide) (19). Il s'agit d'un examen fiable et reproductible, facilement accessible dans notre centre lillois.

Il existe des limites certaines à notre étude. Nous avons pu inclure un nombre important de patients mais cela reste une étude monocentrique dont le mode de recueil des données était rétrospectif. En outre, la période d'inclusion était longue, rendant la population hétérogène en terme de thérapeutiques et de pronostique. De fait, les traitements de l'insuffisance cardiaque ont franchement évolué avec l'apparition pendant notre période d'inclusion de nouvelles classes médicamenteuses. Les deux bilans pronostiques ne sont pas réalisés chez tous nos patients, entraînant un biais important de sélection. Enfin, notre population était composée de patients ambulatoires et stables. Les résultats obtenus ne sont donc pas extrapolables à tous les patients insuffisants cardiaques. Nous ne disposons pas des données d'autres paramètres évaluant la fonction ventriculaire droite, comme l'IRM cardiaque ou le strain de la paroi libre du ventricule droit en échographie. Il serait intéressant d'analyser

ces données et de rechercher leur impact pronostique. Cela représente une perspective de travail enrichissante.

Le critère de jugement principal était centré sur la mortalité cardiovasculaire. En considérant le poids et le coût que représentent les hospitalisations pour décompensation cardiaque, il serait intéressant d'intégrer les taux d'admission ou de réadmission au critère de jugement principal pour évaluer l'impact pronostique de la dysfonction ventriculaire droite à ce niveau.

## CONCLUSION

Dans notre travail, la variation de la fonction ventriculaire droite évaluée en ventriculographie isotopique n'était pas identifiée comme un facteur pronostique indépendant de mortalité cardiovasculaire. La FEVD isotopique inférieure à 38% était par contre associée significativement à une augmentation du risque de décès cardiovasculaire. On retrouvait, comme attendu au vu des connaissances établies, un impact pronostique fort des facteurs comme le pic de VO<sub>2</sub> en épreuve d'effort métabolique, la dyspnée selon la NYHA, le BNP et la FEVG. La dysfonction droite reste donc un paramètre pronostique justifiant toute notre attention. Nous pourrions envisager d'autres études pour confirmer l'importance de l'évaluation de la fonction du ventricule droit chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique, en s'intéressant par exemple à d'autres modes d'évaluation et en les combinant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2022, 24, 4–13.
2. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–1585.
3. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillière Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;(21-22):386-94.
4. Tuppin P, Cuerq A, C. de Peretti, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: a national observational study *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107 :158-168.
5. Levine SK, Sachs GA, Jin L, Meltzer D. A prognostic model for 1-year mortality in older adults after hospital discharge. *Am J Med.* 2007;120:455-60.
6. Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, Clarke SW, Patterson JH, Blauwet MB, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1781-8.
7. Desai RV, Banach M, Ahmed MI, Mujib M, Aban I, Love TE, et al. Impact of baseline systolic blood pressure on long-term outcomes in patients with advanced chronic systolic heart failure (insights from the BEST trial). *Am J Cardiol.* 2010;106(2):221
8. Jindrich S, Ondrej L, Viktor M, Zbynek P, Tomas P, Ladislav D, Jiri V, Lenka S, Miroslav S. The profile and prognosis of patients hospitalised with heart failure. The value of discharge blood pressure and cholesterol. *Int Heart J.* 2008 Nov;49(6):691-705.
9. Follath F, Cleland JGF, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* nov 1998;32(5):1167-72.
10. De Groot P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25(8):656-62.
11. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):818-27.



12. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. 2006;52(8):1528-38.
13. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):63-71.
14. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(3):315-25.
15. Levy W, Mozaffarian D, Linker D, Sutradhar SC, Anker SD, et al. The Seattle Heart Failure Model : Prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113:1424–1433.
16. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1404-13.
17. Meluzín J. Prognostic Importance of the Right Ventricular Function Assessed by Doppler Tissue Imaging. *Eur J Echocardiogr*. déc 2003;4(4):262-71.
18. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll. Cardiol*. janv 2001;37(1):183-8.
19. De Groote P, Fertin M, C. Goeminne, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. *Eur Heart J* ;2012, 33: pp. 2672-2679.
20. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. avr 1995;25(5):1143-53.
21. De Groote P, Millaire A, C. Foucher-Hossein, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 32 (1998), pp. 948-954.
22. Y. Juillière, G. Barbier, L. Feldmann, A. Grentzinger, N. Danchin, F. Cherrier. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 18 (1997), pp. 276-280.

23. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, White M, Aban IB, Mujib M, Dell'Italia LJ, Ahmed A. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure, *Circulation*, 2010, vol. 121 (pg. 252-258).
24. C. Venner, C. Selton-Suty, O. Huttin, M.L. Erpelding, E. Aliot, Y. Juilliere. Right ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: prognostic value and predictive factors. *Arch Cardiovasc Dis* (2016).
25. O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberger GW, Frid DJ, Cropp AB, Anderson S, Wertheimer JH, DeMets DL. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 1;82(7):881-7.
26. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 15 juill 2019; 10.1002 1548.
27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 19 sept 2019; 10.1056.1911303.
28. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):326-336.
29. De Groote P, Isnard R, Assyag P, Clerson P, Ducardonnet A, Galinier M, et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*. déc 2007;9(12):1205 11.\*
30. De Groote P, Isnard R, Clerson P, Jondeau G, Galinier M, Assyag P, et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology: The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail*. janv 2009;11(1):85 91.
31. Varian KD, Ji X, Grodin JL, Verbrugge FH, Milinovich A, Kattan MW, Tang WHW. Resting heart rate in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction treated with beta-blockers. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):3049-3058.
32. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 7 août 2015;36(30):1990 7.
33. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med*. 2004;116(5):300-4.

34. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290(19):2581-7.
35. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):421-8.
36. De Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1584-9.
37. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y, Moneghetti K, Haddad F. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail*. 2018 Nov;6(11):891-903.
38. Zhou X, Ferrara F, Contaldi C, Bossone E. Right Ventricular Size and Function in Chronic Heart Failure: Not to Be Forgotten. *Heart Fail Clin*. 2019 Apr;15(2):205-217.
39. DeFilippis EM, Guazzi M, Colombo PC, Yuzefpolskaya M. A right ventricular state of mind in the progression of heart failure with reduced ejection fraction: implications for left ventricular assist device therapy. *Heart Fail Rev*. 2021 Nov;26(6):1467-1475.
40. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Mar 21;37(12):942-54.
41. Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, Inserra C, Ponzetta M, Sebastiani R, Ghio S, Recusani F. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1997 Jul;16(7):774-85.
42. West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):622-31.
43. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 4;69(13):1718-1734.
44. Lombardi CM, Cimino G, Pagnesi M, Dell'Aquila A, Tomasoni D, Ravera A, Inciardi R, Carubelli V, Vizzardi E, Nodari S, Emdin M, Aimo A. Vericiguat for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Aug 19;23(10):144.
45. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, de Lima-Filho EC, Nogueira EA. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart*. 2002 Sep;88(3):244-8.

46. Meluzín J, Spinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, Kára T, Soucek M. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J.* 2001 Feb;22(4):340-8.

## ANNEXES

Caractéristiques cliniques lors du premier bilan pronostique	Population totale (n=1036)	Patients décédés d'une origine CV à 10 ans (n=346)	Patients vivants à 10 ans (n=690)	p
Age - années (n=1036)	52	55 ± 11	51 ± 11	< 0.0001
Sexe				0.009
Homme	823 (79.4%)	291 (84.1%)	532 (77.1%)	
Femme	213 (20.6%)	55 (15.9%)	158 (22.9%)	
Tabagisme				< 0.0001
Actif	482 (46.5%)	142 (41%)	340 (49.3%)	
Sevré	306 (29.5%)	133 (38.4%)	173 (25.1%)	
Diabète de type 1 ou 2	282 (27.2%)	120 (34.7%)	162 (23.5%)	< 0.0001
Fréquence cardiaque – bpm (n=1036)	70.5 ± 14.6	71 ± 14.2	70.2 ± 14.8	0.384
PAS – mmHg (n=1036)	110.2 ± 16.5	108.6 ± 17.2	110.9 ± 16.1	0.036
PAD – mmHg (n=1036)	66.5 ± 10.6	65.2 ± 10.5	67.1 ± 10.6	0.006
Dyspnée				< 0.0001
NYHA I-II	877 (84.7%)	277 (80%)	600 (87%)	
NYHA III-IV	158 (15.3%)	69 (20%)	89 (13%)	
Rythme sinusal	910 (87.8%)	293 (84.7%)	617 (89.4%)	0.028
PR – ms (n= 909)	178 ± 33	187 ± 38	174 ± 35	< 0.0001
QRS – ms (n=1035)	124 ± 34	129 ± 33	122 ± 35	0.001
Bloc de branche gauche (> 130 ms)	282 (27.2%)	101 (29.2%)	181 (26.2%)	0.008
Défibrillateur automatique implantable – no. (%)	635 (61.3%)	230 (66.5%)	405 (58.7%)	0.015
Resynchronisation cardiaque – no. (%)	242 (23.4%)	90 (26%)	152 (22%)	0.229

### **Annexe 1 : Caractéristiques cliniques des patients lors du premier bilan pronostique.**

Caractéristiques biologiques	Population totale (n=1036)	Patients décédés d'une origine CV à 10 ans (n=346)	Patients vivants à 10 ans (n=690)	p
Natrémie – mEq/L	138.8 ± 3	138.42 ± 3.1	139 ± 3	0.002
Créatininémie – mg/L	12.1 ± 9.9	13 ± 8.4	11.6 ± 10	0.026
Uricémie mg/L –	78.5 ± 23.8	84.6 ± 25	75 ± 22	< 0.0001
Hémoglobine – g/dL	13.6 ± 1.8	13.4 ± 1.6	13.7 ± 1.9	0.04
BNP Shionoria – pg/mL	27.7 [13.4-71.6]	42.4 [18.9-88]	22 [9.1– 45.7]	0.005
BNP Triage – pg/mL	133.5 [62.9-369]	228.5 [86-519.8]	90 [42.4-236.5]	< 0.0001
BNP CENTAUR – pg/mL	219.5 [94-513.8]	368.5 [173.3-753.8]	153 [69.8-371.7]	< 0.0001

### **Annexe 2 : Caractéristiques biologiques des patients inclus lors du premier bilan pronostique.**

Thérapeutiques	Population totale (n=1036)	Patients décédés d'une origine CV à 10 ans (n=346)	Patients vivants à 10 ans (n=690)	p
Bétabloquant	914 (88.2%)	306 (88.4%)	608 (88.1%)	0.879
IEC	852 (82.2%)	285 (82.4%)	567 (82.2%)	0.938
ARA 2	132 (12.7%)	49 (14.2%)	83 (12%)	0.332
ARNI	38 (3.7%)	10 (2.9%)	28 (4.1%)	0.346
ANTISRA*	1007 (97.2%)	339 (97.9%)	668 (96.8%)	0.562
ARM	566 (54.6%)	203 (58.7%)	363 (52.6%)	0.065
Diurétiques	880 (85%)	313 (90.4%)	567 (82.1%)	< 0.0001
Digoxine	130 (12.5%)	57 (16.5%)	73 (10.6%)	0.007
Amiodarone	144 (13.9%)	61 (17.6%)	83 (12%)	0.014
Ivabradine	63 (6.1%)	19 (5.5%)	44 (6.4%)	0.574
Dérivés nitrés	137 (13.2%)	57 (16.5%)	80 (11.6%)	0.029
AAP				0.946
1	410 (36.6%)	138 (39.9%)	272 (39.4%)	
2	140 (13.5%)	48 (13.9%)	92 (13.3%)	
Anti vitamines K	383 (37%)	225 (32.6%)	158 (45.7%)	< 0.0001
AOD*	24 (2.3%)	16 (2.3%)	8 (2.3%)	0.995
Anti thrombotiques				0.008
1	525 (50.7%)	352 (51%)	173 (50%)	
2	265 (25.6%)	165 (23.9%)	100 (28.9%)	
3	14 (1.4%)	5 (0.7%)	9 (2.6%)	
Statines	581 (56.1%)	381 (55.2%)	200 (57.8%)	0.429

**Annexe 3 : Caractéristiques des thérapeutiques prescrites des patients inclus lors du premier bilan pronostique.**

Paramètres échographiques	Patients décédés d'une origine CV à 10 ans (n=346)	Patients vivants à 10 ans (n=690)	p
FEVG (Simpson) - % (n=979)	30.4 % ± 10.8	34.8 ± 11.3	< 0.0001
Diamètre OG – mm (n=1036)	48.2 ± 8.5	43.8 ± 7.6	< 0.0001
Surface OG – cm <sup>2</sup> (n=1036)	29.1 ± 8	25.5 ± 7.4	< 0.0001
DTDVG – mm (n=1024)	67.1 ± 9.9	63.6 ± 9.3	< 0.0001
DTSVG – mm (n=971)	57.7 ± 11.3	52.9 ± 83.7	< 0.0001
VTDVG – mL (n=995)	224.9 ± 93	196 ± 84	< 0.0001
Diamètre VD – mm (n=1017)	31.2 ± 6.6	28.7 ± 6.2	< 0.0001
TAPSE – mm (n=844)	19 ± 5.6	20 ± 5	0.003
Onde S tricuspide – cm/s (n=765)	10.5 ± 3.1	10.1 ± 2.9	0.110
<b>Epreuve d'effort métabolique</b>			
Pic de VO <sub>2</sub> , ml/min/kg (n=1003)	14.5 ± 4.4	18 ± 5.8	< 0.0001
% pic de VO <sub>2</sub> théorique (n=1003)	55.8 ± 16.7	65.6 ± 18.4	< 0.0001
Pente VE/VCO <sub>2</sub> (n=1003)	37.9 ± 9.6	33.6 ± 7.9	< 0.0001
<b>Fraction d'éjection isotopique</b>			
FEVG - % (n=1036)	29.3 ± 9.9	34.9 ± 10.7	< 0.0001
FEVD - % (n=1036)	37.14 ± 12.3	41.5 ± 11.4	< 0.0001

**Annexe 4 : Caractéristiques échographiques, fonctionnelles et isotopiques des patients inclus lors du premier bilan pronostique.**

Paramètres	Wald	RR [IC 95%]	p
BNP > 6 <sup>e</sup> décile	29.988	2.22 [1.79-3.33]	< 0.0001
Pic de VO <sub>2</sub> < 50% théorique	15.415	1.78 [1.33- 2.38]	< 0.0001
Urée ≥ 0.5 g/L	15.590	1.79 [1.33-2.38]	< 0.0001
FEVG < 30%	13.730	1.68 [1.28- 2.21]	< 0.0001
FEVD < 38%	8.869	1.53 [1.16- 2.04]	0.003
FC max ≥ 120bpm	5.103	1.39 [1.04- 1.84]	0.024
Pente VE/VCO <sub>2</sub> > 33	5.009	1.41 [1.04- 1.79]	0.025

**Annexe 5 : Paramètres liés indépendamment à la mortalité totale en analyse multivariée qualitative, avec les données de l'épreuve d'effort métabolique.**

Paramètres	Wald	RR [IC 95%]	p
BNP > 6 <sup>e</sup> décile	51.397	3.03 [2.22-4]	< 0.0001
Urée ≥ 0.5 g/L	23.811	1.96 [1.49-2.56]	< 0.0001
FEVG < 30%	15.087	1.69 [1.30 – 2.20]	< 0.0001
FEVD < 38%	8.057	1.48 [1.13- 1.93]	0.005
NYHA > II	6.855	1.49 [1.11 – 2.04]	0.009
PR ≥ 120 ms	3.949	1.30 [1.01 – 1.69]	0.039

**Annexe 6 : Paramètres liés indépendamment à la mortalité totale en analyse multivariée qualitative, sans les données de l'épreuve d'effort métabolique.**

**AUTEURE : Nom :** FLOURENS

**Prénom :** Clara

**Date de soutenance :** Jeudi 16 juin 2022

**Titre de la thèse :** Impact pronostique de l'évolution de la fonction ventriculaire droite évaluée en ventriculographie isotopique dans la dysfonction systolique stable du ventricule gauche.

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement :** *Cardiologie*

**DES + FST/option :** *Médecine cardiovasculaire*

**Mots-clés :** Insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire droite, dysfonction systolique gauche, ventriculographie isotopique.

## **Résumé**

**Contexte :** L'insuffisance cardiaque reste aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. Notre rôle est d'optimiser la prise en charge des patients pour limiter le risque de décès et d'hospitalisation à répétition. La stratification du pronostic de ces patients apparaît donc fondamentale pour remplir ces objectifs. Notre rôle est également de sélectionner en temps et en heure les patients qui devront relever de la transplantation ou des techniques d'assistance cardiaque. L'objectif de cette étude était de rechercher l'impact pronostique de l'évolution de la fonction ventriculaire droite évaluée en ventriculographie isotopique dans la dysfonction systolique stable du ventricule gauche.

**Méthode :** Nous avons inclus les patients insuffisants cardiaque à FEVG altérée qui ont bénéficié, entre janvier 2000 et décembre 2018 au CHU de Lille, de deux bilans pronostiques réalisés à un an d'intervalle. L'inclusion a été réalisée en rétrospectif, de même que l'analyse de la survie. Chaque patient avait reçu deux évaluations cliniques, biologiques, morphologiques et fonctionnelles. Une ventriculographie isotopique avait été réalisée pour tous lors de chacun des deux bilans. Le critère de jugement principal était la mortalité cardiovasculaire, en incluant la transplantation cardiaque en urgence et l'assistance circulatoire.

**Résultats :** 1036 patients ont été inclus. 414 décès cardiovasculaires ont été recensés, après un suivi médian de 7.1 années. La variation de la FEVD évaluée en ventriculographie isotopique n'était pas significativement associée à une augmentation du risque de décès cardiovasculaire. L'altération de la FEVD était prédictive de la mortalité cardiovasculaire en analyse univariée, et en analyse multivariée sous la forme d'une valeur dichotomisée avec seuil déterminé par la courbe ROC. De plus, on retrouvait les autres paramètres indépendants prédictifs de la mortalité cardiovasculaire, connus, comme le BNP, la classification NYHA ou les capacités fonctionnelles en épreuve d'effort métabolique.

**Conclusion :** chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique, il existe un grand intérêt à l'évaluation de la fonction ventriculaire droite.

## **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Christophe Bauters

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Nicolas Lamblin

Madame le Docteur Hélène Lahousse

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Pascal De Groot