

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Valeur prédictive du couplage ventriculo-artériel au repos et au hand-
grip dans une population de post-infarctus : Cohorte RIGID-MI**

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2022 à 14h
au Pôle Formation

par Francesco FAVATA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Assesseurs :

Monsieur Professeur Gilles LEMESLE

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Samy AGHEZZAF

Avertissement

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

ABREVIATIONS :

AA	Augmentation aortique
ARA2	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
AVC	Accident vasculaire cérébral
C	Compliance aortique
CCVG	Chambre de chasse du ventricule gauche
CVA	Couplage Ventriculo-artériel
Ea	Elastance artérielle
EAL	Exploration d'anomalie lipidique
ECG	Electrocardiogramme
EDPVR	Relation Pression-Volume en télédiastole
Ees	Elastance télésystolique du ventricule gauche
ESPVR	Relation Pression-Volume en télésystole.
ET	Temps d'éjection
ETT	Echocardiographie transthoracique
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HBA1C	Hémoglobine glyquée
HFpEF	Insuffisance cardiaque à FEVG préservée.
IC	Insuffisance cardiaque
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRV	Index de résistance vasculaire
ITVssAo	Intégrale temps-vitesse sous-aortique

MACE	Evènements cardiovasculaires majeurs
Major event	Événement majeur
NFS	Numération formule sanguine
NSTEMI	IDM sans sus-décalage du segment ST
PAD	Pression artérielle diastolique
PAPS	Pression artérielle pulmonaire systolique.
PAS	Pression artérielle systolique
PP	Pression pulsée
PRVG	Pression de remplissage du ventricule gauche
SBP	Simpson Biplan
SCA	Syndrome coronarien aigu
STEMI	IDM avec sus-décalage du segment ST
TCIV	Temps de contraction isovolumique
USIC	Unité de soins intensifs cardiologiques
VA	Ventriculo-artériel
VES	Volume d'éjection systolique
VTDVG	Volume télédiastolique du ventricule gauche
VTSVG	Volume télésystolique du ventricule gauche
Zc	Impédance caractéristique de l'aorte

Sommaire :

I.	Introduction	8
A.	L'infarctus du myocarde.....	8
1.	Epidémiologie	8
2.	Facteurs et marqueurs pronostiques en post-infarctus	9
B.	La courbe pression-volume jusqu'au couplage ventriculo-artériel.....	12
1.	La courbe pression-volume	12
2.	L'élastance télésystolique du ventricule gauche : Ees	15
3.	Le système artériel : élastance artérielle et autres paramètres	19
4.	Le couplage ventriculo-artériel	23
C.	Physiopathologie du couplage VA dans l'insuffisance cardiaque au décours d'un infarctus.....	25
D.	Pronostic du couplage VA dans l'insuffisance cardiaque en post-IDM.....	26
E.	Le hand grip.....	27
II.	Objectifs.....	28
A.	Etude des paramètres du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité à 1 mois post-infarctus.....	28
B.	Recueil des événements majeurs à 1 an (et plus) post infarctus.	29
III.	Matériel et Méthode.....	29
A.	Population, critère d'inclusion et d'exclusion.....	29
B.	Paramètres recueillis lors de la consultation à 1 mois	30

1.	Paramètres cliniques et biologiques	31
2.	L'échocardiographie au repos et au hand-grip	31
3.	Les paramètres de la rigidité artérielle	34
C.	Paramètres recueillis à 1 an par entretien téléphonique.....	36
D.	Statistiques	37
IV.	Résultats.....	38
A.	Flow chart et caractéristiques de la population générale.....	38
B.	Patients avec une FEVG < 45 % à 1 mois.....	40
1.	Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	40
2.	Caractéristiques cliniques et échographiques des patients à 1 mois de suivi	42
3.	Données du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité artérielle à 1 mois de suivi	45
4.	Résultats de suivi à 1 an.	49
C.	Patients avec une FEVG ≥ 45 % à 1 mois.....	55
1.	Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	55
2.	Caractéristiques cliniques et échographiques des patients à 1 mois de suivi	57
3.	Données du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité artérielle à 1 mois de suivi	59
4.	Résultats de suivi à 1 an	63
V.	Discussion.....	69
A.	Principaux résultats	69
1.	Retour sur le couplage ventriculo-artériel.....	71

2.	Retour sur l'évaluation de l'arbre artériel.....	72
3.	Retour sur le handgrip.....	72
B.	Forces	73
C.	Limites	74
D.	Perspectives	75
VI.	Conclusion	76
VII.	Annexes.....	78
VIII.	Bibliographie	82

I. Introduction

A. L'infarctus du myocarde.

1. Epidémiologie

L'infarctus du myocarde (IDM) reste de nos jours une problématique majeure de santé publique dans notre pays. D'après le registre Santé Publique France, celui-ci est responsable de 62 251 hospitalisations en 2014. Le taux incident reste stable chez l'homme mais augmente chez la femme avec une augmentation de plus de 20 % chez les femmes âgées de 45 à 65 ans entre 2002 et 2014. Durant la même période, les taux d'hospitalisations restaient trois fois plus importants chez les hommes que chez les femmes. (1)

Le registre FAST-MI a été conçu pour évaluer la prise en charge des patients en situation réelle après un infarctus du myocarde et d'évaluer le pronostic à moyen et long terme. La dernière enquête date de 2015 et met en évidence les changements sur le profil des patients, leur prise en charge, leur devenir à 6 mois et propose un suivi au long cours (jusqu'à 10 ans). Entre 1995 et 2015, il existe une augmentation d'un tiers d'infarctus du myocarde devant l'affinement du diagnostic. Toutefois la mortalité à 6 mois a diminué de manière importante avec un taux passant de 17,2% à 6,3 %. Cette diminution peut être expliquée par le développement de la revascularisation précoce et l'utilisation des nouveaux traitements pharmacologiques que ce soit dans le contexte d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) ou sans sus-décalage (NSTEMI). Durant la même période, les revascularisations à la phase initiale sont passées de 12,5% à 67 % avec une utilisation précoce de l'angioplastie (9 % en 1995 contre 60 % en 2015). (2)

La mortalité restante à 6 mois est expliquée par trois principales causes que sont la mort subite, l'insuffisance cardiaque (IC) puis les causes vasculaires (AVC et récurrence d'infarctus). (3). *Gerber Y et al*, ont étudié l'incidence cumulée de l'IC entre 1990 et 2010 chez 2943

patients dans le Minnesota qui ont été hospitalisés pour un premier IDM. Sur une durée de suivi de 6,7 ans, l'incidence de l'IC est proportionnelle aux nombres de vaisseaux coronariens atteints. Elle est quantifiée de 10 à 25 % à 30 jours et de 15 à 30 % à 5 ans(4). D'après le registre français CORONOR qui a évalué une population de coronarien à l'état stable, à distance de leur IDM, l'IC était la cause d'hospitalisation pour 1,8% patients-années et de mortalité pour 0,4 % patients-années. (3)

Devant la présentation de ces données de morbi-mortalité, il semble nécessaire de repérer les patients les plus à risques d'évoluer vers ces complications, notamment de développer une IC, afin de proposer un suivi rapproché et d'être plus exigeant sur les objectifs thérapeutiques. Toutefois, nous allons voir qu'il n'existe pas de méthode d'évaluation dans la routine clinique permettant de phénotyper finement les patients les plus à risque de présenter des événements cardiovasculaires au décours d'un IDM et notamment de présenter des signes d'insuffisance cardiaque.

2. Facteurs et marqueurs pronostiques en post-infarctus

a. Approche clinique et biologique.

D'après le précédent registre FAST-MI, en plus de la précocité à la revascularisation dans la phase initiale, les autres marqueurs pronostiques cliniques associés à l'incidence d'insuffisance cardiaque sont : un antécédent d'IDM ou d'insuffisance cardiaque, un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), l'âge et l'obésité.(2)

Le registre MISSION! a évalué le pronostic des patients après une prise en charge adaptée aux dernières recommandations des sociétés savantes américaines et européennes. Il contient des critères cliniques pré-hospitaliers, intra-hospitaliers et ambulatoires après l'événement. Il met en avant : un diagnostic rapide de l'infarctus, une

reperfusion précoce, une amélioration du mode de vie actif et un traitement médical structuré (5).

Suite au registre MISSION!, un score de prédiction du risque de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été créé. Dans celui-ci, on retrouve l'âge, l'existence d'un diabète, les signes cliniques d'insuffisance cardiaque au moment de l'infarctus, une lésion coupable de l'artère interventriculaire antérieure, un pic de troponine élevée, une dégradation de la FEVG inférieure à 40% et enfin une fréquence cardiaque en sortie d'hospitalisation supérieure à 70 BPM (6).

Sur le plan biologique, le pic de troponine à la phase initiale est associé à la taille de l'IDM qui est elle-même reliée à la mortalité et aux complications cardiovasculaires de l'infarctus (7). Le dosage du NT-pro-BNP est également un facteur pronostique utilisé en routine clinique, de plus il entre dans la définition de l'IC et notamment à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée (HFpEF). Il est associé à la mortalité de manière significative après ajustement sur les autres marqueurs pronostiques (âge, sexe, FEVG) (8).

b. Approche échographique

L'échographie transthoracique (ETT) est un outil permettant une évaluation de la fonction ventriculaire qui a l'avantage de pouvoir être utilisé dans le cadre de l'urgence ou dans un laboratoire d'échographie. Elle est pratiquée par tous les cardiologues, c'est une méthode rapide et accessible. Toutefois c'est une méthode dépendante de l'opérateur et nécessite un apprentissage adéquat. Les paramètres standards évalués en routine clinique après un IDM pour l'analyse de la fonction ventriculaire gauche sont multiples.

La FEVG est évaluable par différentes méthodes : visuelle, Simson Biplan (SBP) et 3D. Ce sont les méthodes d'évaluation de la FEVG les plus répandues. La FEVG participe elle aussi à la définition de l'insuffisance cardiaque. Il a été démontré que plus celle-ci est altérée

en post-infarctus, plus le pronostic est mauvais (9). En 2005, d'après Amir Halkin, dans une population victime d'un STEMI revascularisé, les patients avec une FEVG < 40% avait un moins bon pronostic (11 % vs 2.8 % de mortalité à 1 an) par rapport à ceux ayant une FEVG > 40% (10).

L'appréciation des pressions de remplissage du ventricule gauche (PRVG) est utilisée aussi en routine clinique. L'ETT est une méthode non invasive de mesure des pressions du ventricule gauche (VG). Celles-ci sont estimées par des mesures indirectes que sont le flux mitral en doppler pulsé, le doppler tissulaire à l'anneau mitral, la taille de l'oreillette gauche et l'estimation de la pression pulmonaire systolique (PAPS) sur le flux d'insuffisance tricuspide. *Nijland.F et al*, ont montré qu'un flux mitral restrictif était un bon prédicteur de mort subite et un marqueur échographique de dysfonction systolique après un IDM (11).

L'évaluation de l'évolution du volume ventriculaire gauche en post-IDM a également été étudiée comme un élément pronostique. Elle traduit un remodelage ventriculaire gauche en post-IDM. D'après *Van der Bijl et al*, celui-ci peut être défini par une augmentation de 20% du volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG). Il serait associé à un risque d'hospitalisation surajouté pour insuffisance cardiaque par rapport aux VG non remodelés en post-infarctus (12).

Toutes ces méthodes ont pour défaut d'être dépendantes des conditions de charge et ne permettent qu'une évaluation isolée du cœur : l'arbre artériel auquel il est relié n'est pas pris en compte.

c. Les marqueurs artériels

Les paramètres de rigidité artérielle sont des marqueurs de risque à la survenue d'un événement cardiovasculaire. Dans une étude portant sur la cohorte FRAMINGHAM, Mitchell et al, proposent de mesurer la vitesse de réflexion de l'onde de pouls. Plus cette dernière est

élevée, plus la mortalité est importante, indépendamment des autres paramètres pronostiques connus tels que l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme et le diabète. L'analyse multivariée montre une augmentation d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE : décès, IDM, AVC) de 48% chez les patients ayant une vitesse de réflexion de l'onde de pouls élevée (13).

Ainsi, il est démontré que des paramètres cardiaques et vasculaires sont associés à la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs en post-infarctus. Mais le dialogue cœur-aorte n'a que peu été étudié dans la littérature. Nous souhaitons donc étudier la relation entre le cœur et l'arbre artériel en s'intéressant au couplage ventriculo-artériel (VA) de manière indépendante des conditions de charge.

B. La courbe pression-volume jusqu'au couplage ventriculo-artériel.

1. La courbe pression-volume

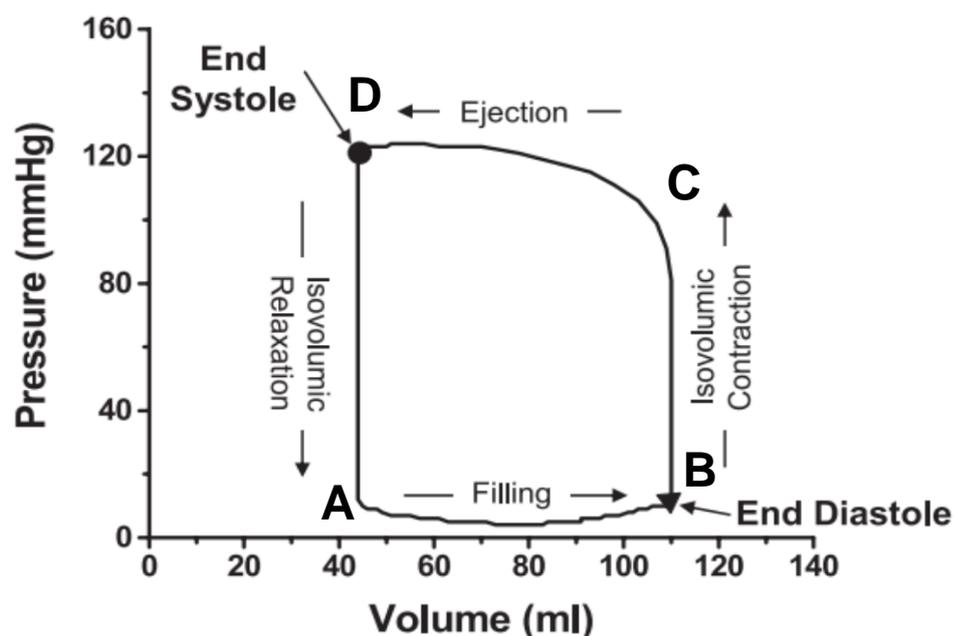


Figure 1 : Les 4 phases d'un cycle cardiaque sur une courbe pression-volume. *Illustration*

adaptée de l'article de Burkhoff.D et al (14)

L'élaboration de la courbe pression-volume permet d'illustrer la notion de couplage ventriculo-artériel. L'analyse de celle-ci permet de comprendre la physiologie cardiaque en lien avec le système artériel. Nous allons voir que cette courbe permet de construire deux courbes : l'élastance artérielle (E_a) et l'élastance télésystolique du ventricule gauche (E_{es}). Otto Frank est le premier à avoir travaillé sur la courbe pression-volume afin d'évaluer la fonction ventriculaire gauche. Il a mis en évidence que la force de contraction du myocarde dépend du volume du ventricule gauche (15). La construction de cette courbe pression-volume nécessite la mesure invasive de différents paramètres. Néanmoins nous verrons que de nombreuses recherches ont été effectuées afin de pouvoir reconstruire cette courbe de façon non-invasive afin de l'appliquer en pratique clinique.

Cette courbe pression-volume est représentée sur la **figure 1**. Elle est caractérisée par la pression en ordonnée en fonction du volume ventriculaire en abscisse durant un cycle cardiaque. Ce dernier peut être défini par quatre points :

- Le point B correspond à la télédiastole avec le volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG) et une pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG) faible (traduisant le caractère compliant du ventricule gauche, capable de se remplir sans élévation de pression en son sein). En B, la valve mitrale se ferme.
- Le point C correspond au VTDVG à la fin de la contraction isovolumique du ventricule gauche caractérisée par une élévation de la pression ventriculaire. En C, la valve aortique s'ouvre car la pression dans le VG dépasse la pression dans l'aorte.
- Le point D correspond à la télésystole du ventricule gauche après l'éjection du Volume d'éjection (VES) dans l'aorte. La valve aortique se referme.
- Le point A correspond au volume télésystolique du ventricule gauche (VTSVG) après la relaxation isovolumique expliquant la diminution de la pression ventriculaire gauche.

Pendant la contraction isovolumique (segment BC), la pression augmente pour un même volume alors que pendant la relaxation isovolumique (DA), celle-ci diminue pour un même volume. La liaison entre le point C et le point D représente le volume éjecté par le ventricule gauche (VTDVG-VTSVG), celui-ci correspond au VES en l'absence de valvulopathie mitrale. On voit qu'à l'ouverture de la valve aortique, la pression augmente initialement puis diminue à mesure que le volume diminue.

Cette courbe définit donc le cycle cardiaque lorsqu'il n'y a pas de variation des conditions de charge ou d'anomalie de la contraction myocardique. Elle est répétée à l'identique lors des différents cycles cardiaques.

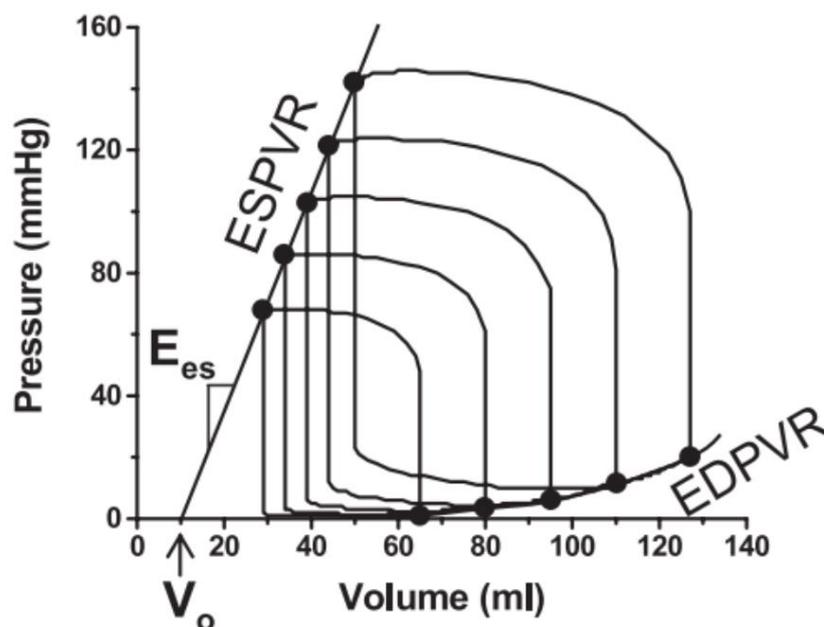


Figure 2 : Courbes pression-volume après variation des conditions de charge chez un même patient.

ESPVR : end-diastolic pressure volume relationship, EDPVR : end diastolic pressure volume relationship E_{es} : Elastance télésystolique du VG, V₀ : volume ventriculaire résiduel pour une pression à zéro. *Illustration adaptée de l'article de Burkhoff.D et al (14)*

La figure 2 représente plusieurs cycles cardiaques après variations des conditions de charge. On peut faire varier la volémie et générer un ensemble de nouveaux points B. L'ensemble des points télédiastoliques (points B de chaque courbe) vont évoluer sur une même courbe appelée courbe de relation pression-volume télédiastolique (EDPVR : end-diastolic pressure-volume relationship). On peut également faire varier l'inotropisme du ventricule gauche (avec de la dobutamine par exemple). L'ensemble des points télésystoliques (points D de chaque courbe) vont évoluer sur une droite appelée la droite de relation pression-volume télésystolique (ESPVR : end-systolic pressure-volume relationship). La pente de cette droite correspond à l'élastance télésystolique du ventricule gauche (E_{es}). Le point V_0 est le point d'intersection de la droite ESPVR avec l'axe des abscisses. Il correspond au volume virtuel lorsque la pression est égale à 0 et constitue un marqueur de remodelage du VG.

2. L'élastance télésystolique du ventricule gauche : E_{es}

L'élastance télésystolique du ventricule gauche a été définie par Sagawa et Suga en 1974 et 1977. Elle est un index de contractilité et de rigidité systolique du ventricule gauche (16,17). En physique, une élastance est le rapport entre une variation de pression par rapport à une variation de volume, cela renvoie à la notion de rigidité (c'est l'inverse de la compliance). L' E_{es} dépend de la force de contraction du ventricule gauche mais aussi de son remodelage, des propriétés des cardiomyocytes et de l'interstitium cardiaque (18,19). Comme nous l'avons vu précédemment, l' E_{es} est définie par la pente de la droite de relation pression-volume télésystolique (pente de l'ESPVR) et permet d'apprécier les propriétés du ventricule gauche lorsqu'il est en télésystole donc le plus rigide.

L'équation de la droite est définie par : $P_{es} = E_{es} \times (V_{TSVG} - V_0)$ avec P_{es} la pression télésystolique, V_{TSVG} le volume télésystolique VG et V_0 le marqueur

pronostique de remodelage VG pour une pression égale à 0 (20). L'Ees est donc définie par l'équation suivante : $E_{es} = \frac{P_{es}}{V_{TSVG} - V_0}$. Cette élastance télésystolique du ventricule gauche est indépendante des conditions de charge.

Les données scientifiques et les études sont peu nombreuses en raison de la nécessité de répéter des mesures invasives afin d'évaluer ces courbes de pression-volume. Par la suite, une méthode d'estimation non invasive reposant sur l'estimation au cours d'un battement cardiaque (« single beat ») a été utilisée par Takeuchi (21). De cette découverte a été dérivée des études non invasives pour lesquelles nous avons retenu deux méthodes d'estimation de l'Ees et la formation des courbes pression-volume.

a. Méthode non invasive 1 : méthode de Chen

La première méthode a été développée par Chen et al (22). Elle utilise une méthode de « single beat » modifiée et nécessite le recueil de plusieurs données :

- Les pressions artérielles périphériques systoliques et diastoliques (PAS, PAD)
- Le volume d'éjection systolique (VES)
- La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)
- Une valeur normalisée d'élastance ventriculaire gauche ($E_{Nd(avg)}$) : rapport des

élastances en fin de diastole et en fin de systole (E_{ed}/E_{es}). Cette variable était obtenue par un modèle de régression linéaire $E_{Nd(est)}$ basé sur 23 études. $E_{Nd(est)} = 0.0275 -$

$$0.165 \times FEVG + 0.3656 \times \left(\frac{PAD}{P_{es}}\right) + 0.515 \times E_{Nd(avg)}. \text{ Avec } E_{Nd(avg)} = \sum_{i=0} a_i \times t_{Nd}^i$$

Les valeurs de a_i sont respectivement (0.35695, -7.2266, 74.249, -307.39, 684.54, -856.92, 571.95, -159.1). Enfin la valeur de t_{Nd} correspond au ratio du temps de contraction isovolumique (TCIV) sur le temps d'éjection (ET).

Après résolution des équations décrites dans l'article, on obtient la solution suivante :

$$Ees(sb) = \frac{Ped - (End(est) \times Pes)}{VES \times ENd(est)}$$

Ped correspond à la pression télédiastolique du ventricule gauche qui est égale à la PAD. Pes correspondant à la pression télésystolique du ventricule gauche et est estimée à 0,9 x PAS.

Dans leur étude, *Chen et al* trouvent une bonne corrélation pour l'estimation de l'élastance télésystolique (Ees) par rapport à la méthode invasive. Le coefficient de corrélation $r = 0,81$, $p < 0,0001$ est retrouvé par l'étude de 43 patients (**Figure 3**). Cette méthode a été utilisée sur un faible effectif.

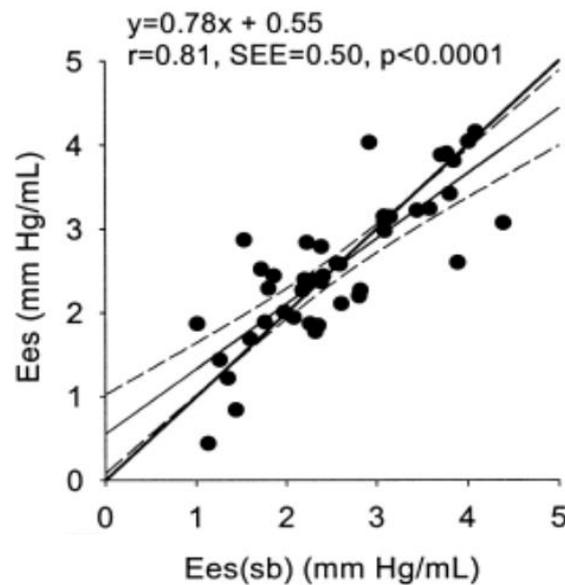


Figure 3 : Corrélation par régression linéaire entre les mesures de l'Ees non invasives par la méthode du « single beat » modifiée par rapport à la méthode invasive chez 43 patients. Droite pleine : régression linéaire, Droites pointillées : intervalles de confiance à 95 %. Illustration tirée de l'étude de *Chen et al.*(22)

b. Méthode non invasive 2 : méthode de Shishido

La deuxième méthode a été développée par Shishido et al (23). La méthode du « single-beat » est aussi utilisée sur 11 chiens pour estimer l'Ees puis comparée à l'Ees mesurée de manière invasive. Une courbe d'élastance est estimée en fonction du temps, à partir de deux

fonctions linéaires : une pendant la phase de contraction isovolumique et une pendant la phase d'éjection. Cette variable d'élastance est ensuite évaluée en faisant varier les conditions de charge. Après la résolution des équations, l'Ees estimée est obtenue par :

$$Ees(SB) = \frac{Pad + (Pad - Ped) \times \alpha}{TCIV \times ET \times \alpha} - Pes$$

- α correspondant au ratio des pentes de la phase d'éjection et de la contraction isovolumique : $\alpha = -0.210 + 1.348 \times FEVG + 0.682 \times TCIV / (TCIV + ET)$
- Pad : Pression en fin de contraction isovolumique
- TCIV : Temps de contraction isovolumique
- ET : Temps d'éjection
- $Ped = 11,96 + 0,596 \times E/E'$

Il existe une bonne corrélation entre les mesures invasives. Le coefficient de corrélation est de 0.929 (figure 4).

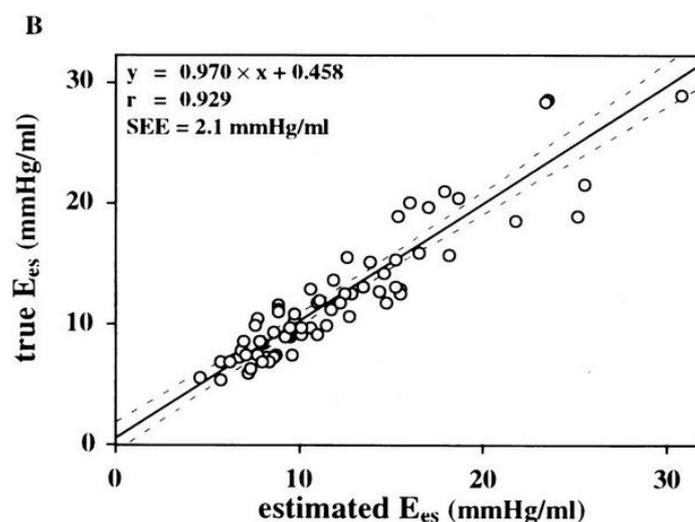


Figure 4 : Corrélation par régression linéaire entre les mesures de l'Ees non invasives par la méthode du « single beat » modifiée par rapport à la méthode invasive chez 11 chiens sédatisés. Droite pleine : régression linéaire, Droites pointillées : intervalles de confiance à 95 %. Illustration tirée de l'étude de Shishido T et al.(23)

Nous avons donc utilisé ces deux méthodes non invasives pour l'évaluation des élastances télésystoliques du ventricule gauche.

3. Le système artériel : élastance artérielle et autres paramètres

a. L'élastance artérielle (Ea)

L'élastance artérielle (Ea) représente la rigidité du système artériel en opposition à l'éjection ventriculaire. Il existe une modification de pression dans l'aorte à l'arrivée du sang éjecté dans celle-ci. L'Ea est linéaire et diminue contrairement à l'Ees. Elle apparaît comme une droite symétrique à l'Ees par rapport au point télésystolique (**Figure 5**). D'après Sunagawa et al. $Ea = \frac{Pes}{VES}$, sachant que Pes est estimé à 0.9 x PAS (Pression artérielle systolique mesurée au brassard) (24,25).

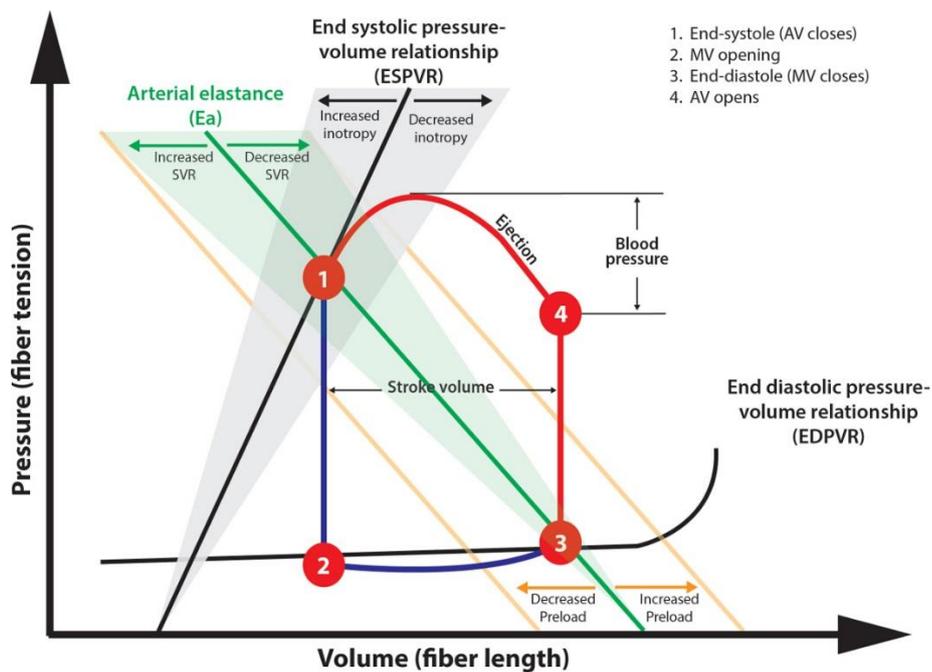


Figure 5 : Courbe pression-volume : relation avec l'élastance artérielle et l'élastance télésystolique du ventricule gauche. Vert : droite d'élastance artérielle (Ea) selon l'augmentation ou diminution des résistances systémiques. Noir : droite d'Ees (ESPVR) selon l'inotropisme du VG. *Illustration tirée Rodent Working Heart Model for the Study of Myocardial Performance and Oxygen Consumption, Elizabeth S.DeWitt et al, (26)*

L'Ea dépend de différents paramètres comme les conditions de charge, les résistances vasculaires et la fréquence cardiaque. Elle correspond à un artifice qui permet de regrouper les différents éléments de la postcharge et d'avoir une unité d'élastance que l'on peut opposer à l'élastance télésystolique. Toutefois elle ne tient pas compte du phénomène de réflexion de l'onde de pouls. Sunagawa explique que l'Ea peut être estimée à partir d'autres paramètres que sont les résistances vasculaires périphériques, la compliance aortique et l'impédance caractéristique de l'aorte (Z_c).

b. Le modèle de Windkessel

La pompe cardiaque et le système artériel ont été modélisés par Windkessel dans les années 1900 (27). C'est un modèle physique (**Figure 6**) qui permet d'estimer les variations de pression artérielle en fonction du débit cardiaque, de la compliance et des résistances périphériques. Le cœur est assimilé à une pompe reliée à un canal et qui envoie le sang vers une chambre à air correspondant aux artères élastiques notamment l'aorte. Cela permet de passer d'un flux pulsatile à un flux continu dans les petits vaisseaux périphériques (27). A partir de cette modélisation : on peut déduire les 3 paramètres que sont :

- L'impédance caractéristique de l'aorte (Z_c) : caractérise les propriétés de l'aorte proximale. Z_c est dépendant de la modification de pression devant l'arrivée du volume d'éjection dans l'aorte.
- L'index de résistance vasculaire (IRV) : Il s'agit de la résistance des vaisseaux à l'écoulement du sang. Cette résistance influencera le débit cardiaque et donc la pression artérielle. D'après la loi de Poiseuille : $IRV = \text{Pression artérielle moyenne} / \text{Index cardiaque}$. Les résistances vasculaires sont définies surtout par les artérioles qui ont une paroi pouvant modifier leur diamètre.
- La compliance aortique (C) : est caractérisée par un delta de volume sur un delta de pression donc $C = \Delta V / \Delta P = VES / PP$, où VES est le volume d'éjection systolique, PP

la pression pulsée. Avec le vieillissement, les vaisseaux artériels sont moins élastiques et C devient plus faible.

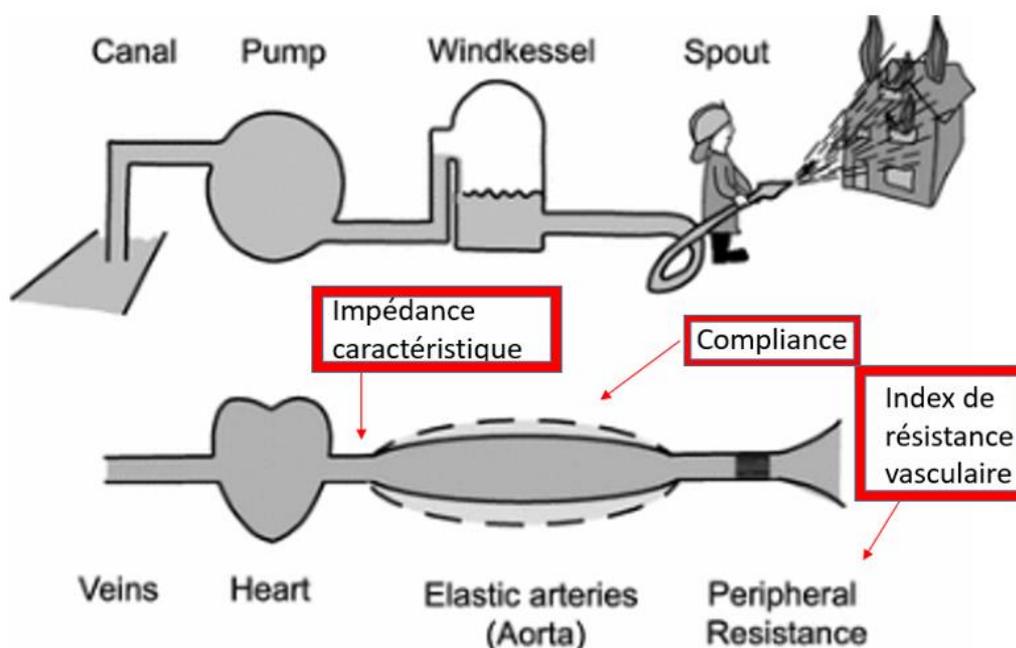


Figure 6 : Le modèle de Windkessel et les paramètres d'évaluation vasculaire.

Illustration tirée de l'étude de Westerhof, The arterial Windkessel.(27)

c. Le phénomène de réflexion de l'onde de pouls et paramètres dérivés

La mesure de la vitesse de l'onde de pouls est la mesure de référence pour évaluer la rigidité artérielle des gros vaisseaux (13). Cette vitesse de l'onde de pouls entre l'artère carotide et l'artère fémorale est définie par le rapport entre la distance parcourue par celle-ci par rapport au temps pour parcourir cette distance : $VOP = \Delta L / \Delta t$. Cela correspond à la Formule de Bramwell-Hill. La VOP est un paramètre reproductible et augmente avec l'âge (28). Une première onde est produite par le VG à l'éjection sanguine, se propage à l'aorte puis va se réfléchir au niveau des bifurcations artérielles et sur les plus petits vaisseaux. Cette réflexion d'onde va s'ajouter à l'onde incidente du battement suivant provenant du ventricule gauche. Cette onde réfléchie va survenir plus ou moins rapidement selon la rigidité de l'arbre artériel. Cela va augmenter la PAS chez les patients rigides aboutissant à une PP

élargie alors que chez un patient avec des artères compliantes, l'onde se réfléchira plutôt sur la PAD (29) (**Figure 7**).

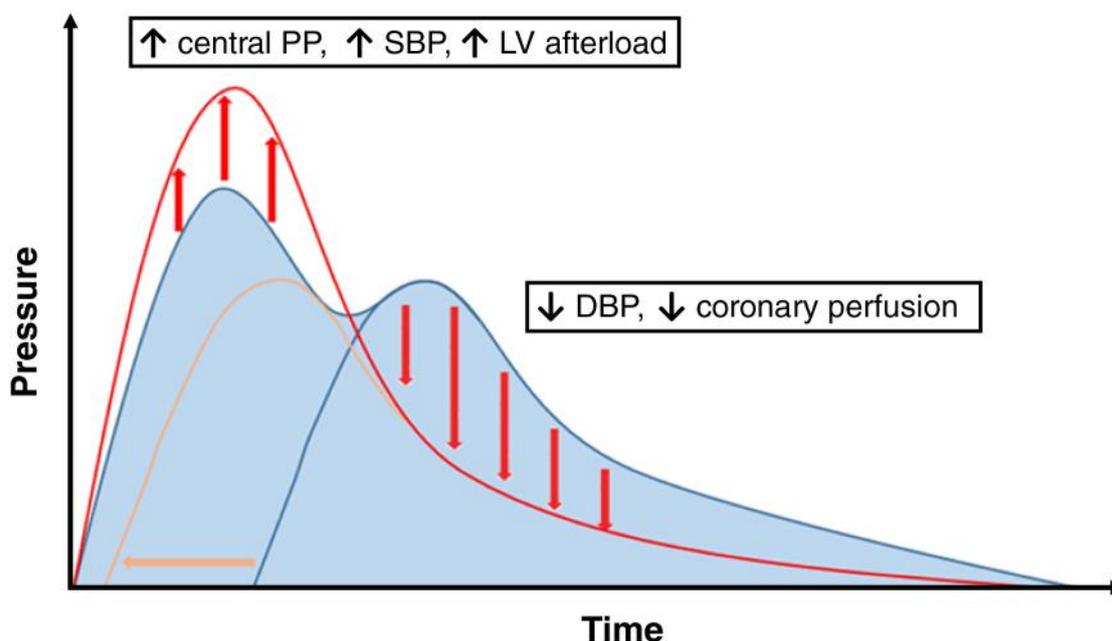


Figure 7 : Effet de l'augmentation de la rigidité artérielle avec la réflexion de l'onde de pouls précoce provenant des artères périphériques sur la pression aortique centrale.

DBP: diastolic blood pressure; LV: left ventricular; PP, pulse pressure; SBP: systolic blood pressure. *Illustration tirée de : The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions.*(29)

La courbe bleue (**Figure 7** ci-dessus) correspond à une pression aortique centrale pouvant être définie comme normale. Le retour de l'onde de pouls est tardif et en diastole, reflétant le caractère non rigide des vaisseaux. La ligne rouge correspond à une augmentation de la pression aortique centrale en systole liée à l'arrivée précoce de l'onde de pouls depuis un arbre artériel rigide. La ligne orange montre le déplacement de la diastole à la systole suite à l'augmentation des pressions entre des conditions de faible résistance à des résistances artérielles augmentées. A partir de ce phénomène, nous pouvons déduire plusieurs paramètres (**Figure 8**) :

- Augmentation aortique (AA) : différence entre la pression aortique systolique et la pression aortique incidente.
- PP : pression pulsée : différence entre PAS et PAD
- Index AA : ratio de l'AA sur PP

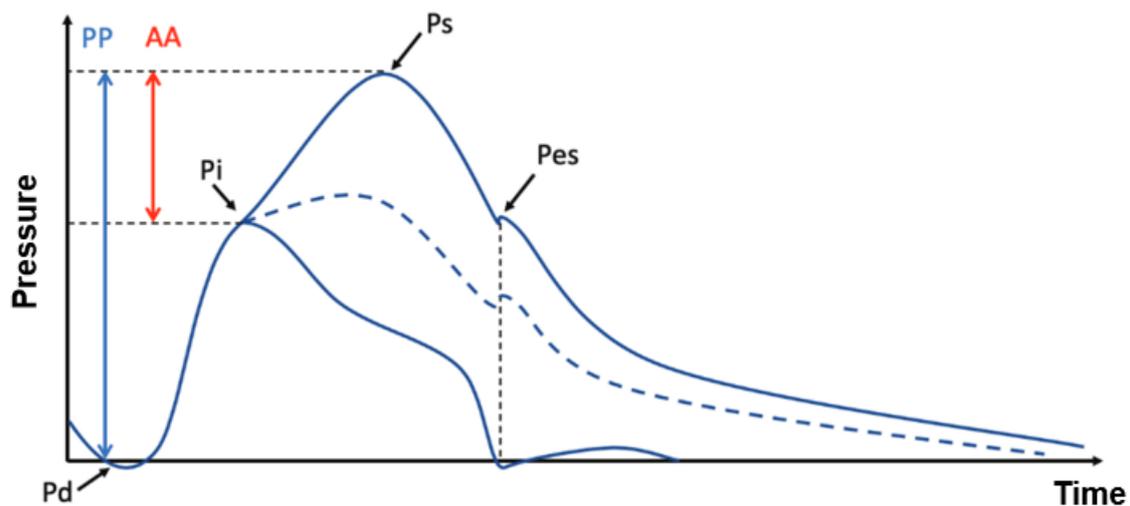


Figure 8 : Paramètres dérivés de l'onde de pouls. Pi : Pression incidente, Ps : Pression systolique, Pes : Pression télésystolique, Pd : Pression diastolique, AA : Augmentation aortique, PP : pression pulsée centrale.

4. Le couplage ventriculo-artériel

Nous avons décrit l'élastance télésystolique du ventricule gauche et la rigidité artérielle. La notion de couplage ventriculo-artériel décrit par Sunagawa correspond à l'interaction entre les propriétés du ventricule et celles du système artériel (25,30). Le VG est la pompe chargée d'éjecter le volume sanguin nécessaire pour effectuer le trajet jusqu'au retour au cœur droit. Le système vasculaire par ses caractéristiques à la fois élastiques (gros vaisseaux) et résistives (petits vaisseaux) permet de moduler le flux sanguin selon l'environnement donné. A partir de la courbe pression-volume (P-V), nous allons pouvoir évaluer le travail énergétique du cœur (31). L'aire à l'intérieure de la courbe P-V défini par EDPVR, ESPVR et la droite reliant les points A et C du cycle cardiaque (déjà vu précédemment) correspond au

travail mécanique effectif (aire rouge sur la **figure 9**). L'aire extérieure à cette précédente courbe P-V mais limitée par la courbe ESPVR correspond à l'énergie potentielle (aire jaune, **Figure 9**). Ce phénomène correspond à la réserve élastique. L'aire totale de la courbe pression-volume correspond à l'énergie mécanique totale pouvant être générée par le VG (**Figure 9**). Cette aire P-V est corrélée à la consommation du muscle cardiaque en O₂ mais cette relation est différente d'un individu à un autre (32).

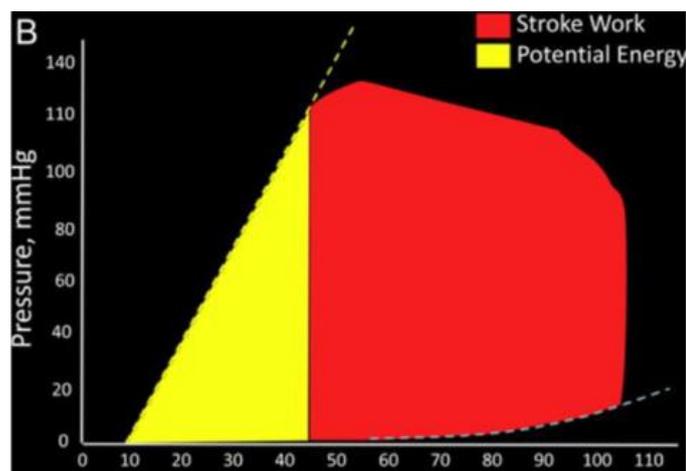


Figure 9 : Energie mécanique totale du VG expliquée par la courbe P-V. Rouge : Travail mécanique effectif. Jaune : Energie potentielle. *Illustration tirée de : Ventricular-arterial coupling : invasive and non-invasive assessment, Chirinos et al, 2013. (31)*

Le couplage ventriculo-artériel correspond au rapport entre l'E_a et l'E_{es}. Ce ratio est un index lié à l'énergie mécanique effective et d'énergie potentielle de l'aire PV pour un cœur donné. En sachant que le rapport du couplage est lié à la FEVG ($FEVG = \frac{1}{1 + \frac{E_a}{E_{es}}}$). Chirinos a montré que le transfert d'énergie du VG à l'aorte est maximal quand les pentes des 2 élastances sont identiques (Couplage VA = 1 et FEVG à 50 %) (**Figure 10**). L'efficacité maximale est obtenue lorsque l'E_a est égale à la moitié de l'E_{es} ce qui correspond à une FEVG de 66%, ce qui est retrouvée chez le sujet sain. D'après Starling, l'efficacité maximale cardiovasculaire est obtenue lorsque le couplage VA est entre 0,6 et 1 (33).

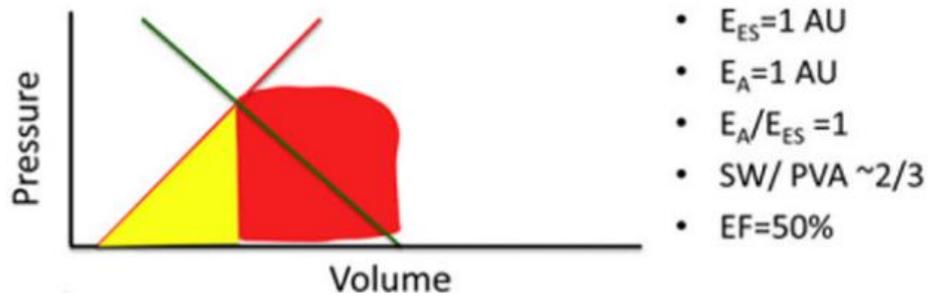


Figure 10 : L'énergie myocardique générée pour un couplage ventriculo-artériel à 1 ou FEVG 50%. Illustration tirée de : *Ventricular-arterial coupling: invasive and non-invasive assessment*, Chirinos et al, 2013.(31)

C. Physiopathologie du couplage VA dans l'insuffisance cardiaque au décours d'un infarctus

Une étude menée par *Khol et al.* a montré, chez 6 cochons, qu'à la phase aigüe d'un infarctus, le couplage VA et l'efficacité mécanique du VG sont altérés. Cette altération est due à la combinaison d'une augmentation de l'élastance artérielle et secondairement à une vasoconstriction précoce. Cela aboutit à une augmentation de l'élastance artérielle et une baisse de la contractilité VG (34). Le « découplage » entre une élastance télésystolique diminuée et une élastance artérielle proportionnellement plus élevée explique l'intérêt des thérapeutiques tels que les IEC et ARA2 lors de prise en charge des infarctus en phase chronique (notamment au stade de l'IC) permettant de diminuer la postcharge et l'élastance artérielle. L'infarctus du myocarde entraîne une apoptose et une nécrose des cardiomyocytes. Cette nécrose est responsable d'une dilatation ventriculaire gauche, une augmentation des besoins myocardiques et une expansion de l'infarctus. L'apoptose et la nécrose cellulaire sont responsables d'une inflammation et d'une fibrose myocardique. Cette fibrose myocardique est la cause d'une cicatrice d'infarctus et d'une rigidité myocardique.

Ainsi la fonction cardiaque va dépendre de ces deux phénomènes que sont la rigidité myocardique et la dilatation du VG. Une rigidité myocardique importante sera plutôt à l'origine

d'une dysfonction diastolique, faisant le lit d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée alors qu'une dilatation importante du VG et une extension importante de l'infarctus seront responsables d'une dysfonction systolique, entraînant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée. Les facteurs qui vont influencer l'évolution vers la stabilité ou l'insuffisance cardiaque sont les facteurs qui peuvent influencer la précharge, la contractilité en elle-même (atteinte du sarcomère et de l'inotropisme cardiaque) et ceux influençant la post charge (rigidité artérielle) (35) (**Figure 11**). D'où l'importance de l'étude du couplage ventriculo-artériel et son impact sur l'évolution post-infarctus.

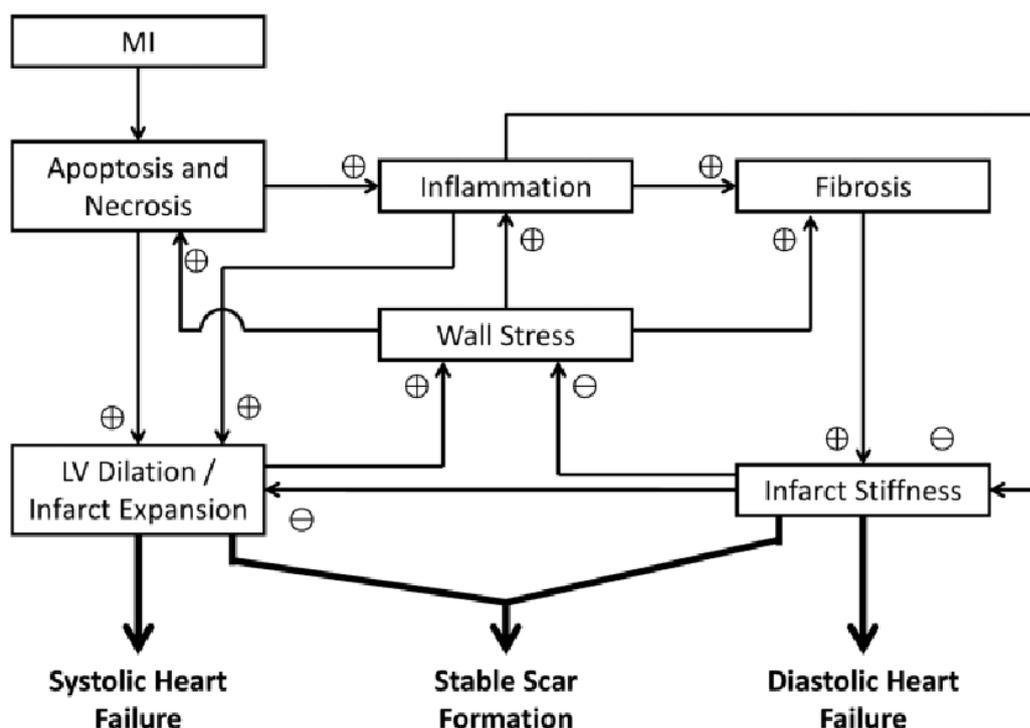


Figure 11 : Infarctus du myocarde et remodelage du VG. Illustration tirée de : *Biomechanics of Cardiac Function*, Voorhees et al. 2015 (35)

D. Pronostic du couplage VA dans l'insuffisance cardiaque en post-IDM

Nous avons déjà évoqué que l'insuffisance cardiaque est la deuxième cause de mortalité après la mort subite selon le registre CORONOR (3). En 2009, Antonini et Al, ont démontré que le ratio E_a/E_{es} était un bon marqueur pour prédire la mortalité CV indépendamment du

BNP ou du stade de la NYHA à 5 ans post infarctus pour 40 patients consécutifs avec une FEVG moyenne de 45 +/- 13 % (36). En 2013, Ky et al, ont démontré que l'altération du couplage, augmentation de V0 et la dilatation VG sont de mauvais pronostics chez une population de 400 insuffisants cardiaque à FEVG altérée. Toutefois le paramètre Ees n'était pas associé aux évènements (37). Ces études se sont intéressées à une population en post infarctus tout venant et l'augmentation du ratio Ea/Ees est probablement modifiée par la dilatation VG notamment dans l'IC à FEVG altérée. Peu d'études se sont intéressées spécifiquement au couplage VA et l'évolution vers l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

E. Le hand grip

Le hand grip est une manœuvre clinique simple qui consiste à serrer une poignée manomètre pendant 3 minutes. Le but de cette manœuvre est d'augmenter la postcharge ventriculaire afin de simuler un effort de la vie quotidienne. Nous nous sommes intéressés aux résultats présentés dans la thèse du Dr LEMAN ayant travaillé sur la même cohorte dont l'objectif fut d'évaluer le couplage ventriculo-artériel en pratique clinique en faisant varier les conditions de charge (38). Celle-ci a démontré que cette manœuvre de hand grip augmente de manière significative les paramètres suivants :

- PAS périphérique, PAS centrale, Pression artérielle moyenne (PAM).
- Paramètre du VG : Pression télésystolique VG (Pes).
- Couplage VA : Ea, Ea indexée à la surface, Ea/Ees par les deux méthodes.
- Rigidité artérielle : les résistances vasculaires. Tous les autres paramètres vasculaires n'étaient pas impactés de manière significative (C, Zc, AA, IAA, PP).

L'augmentation de la pression artérielle est liée à la vasoconstriction sur l'activation du système nerveux autonome notamment du sympathique. Le cœur réagit à l'augmentation de

la postcharge en augmentant sa contractilité et la fréquence cardiaque. Chez les patients avec une réserve cardiaque faible, la pression télédiastolique du ventricule gauche augmente et le volume d'éjection indexé diminue suite à l'augmentation de la postcharge induite par l'exercice (39). L'intérêt supposé du hand grip est de « stresser » le système cardiovasculaire afin de démasquer un couplage ventriculo-artériel inadéquat. Cette manœuvre a déjà été utilisée de la sorte afin d'évaluer des insuffisances mitrales modérées symptomatiques au repos qui sont devenues sévères à l'effort en utilisant la manœuvre du hand grip (40).

Rinder a étudié les variations d'Ees en utilisant le hand-grip chez 26 patients coronariens à FEVG préservée avant et après leur réadaptation cardiaque. Une diminution de l'Ees avant la réadaptation et une augmentation du couplage Ea/Ees étaient retrouvées. Après réadaptation cardiaque, l'Ees est augmentée chez ces patients sans modification de l'Ea, il y a donc une amélioration du couplage VA et un effet bénéfique de la réadaptation (41).

II. Objectifs

Devant ce constat, nous formulons l'hypothèse qu'un couplage ventriculo-artériel inadéquat impacterait le pronostic des patients en post-infarctus. La mesure du couplage à l'effort à travers la manœuvre du hand grip permettrait d'améliorer la prédiction des événements. Nous évaluerons cette hypothèse dans une population à FEVG altérée (FEVG < 45%) et dans une population à FEVG préservée (FEVG ≥ 45 %). Notre étude s'est déroulée en deux parties.

A. Etude des paramètres du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité à 1 mois post-infarctus.

Les différents paramètres cliniques, biologiques, échographiques et les paramètres du couplage VA au repos et au hand-grip étaient recueillis à un mois post-infarctus lors d'une

consultation de suivi avec la réalisation d'une échographie. Les patients ont bénéficié également d'un test de marche de 6 minutes. Les événements majeurs ayant pu survenir dans le mois étaient aussi recueillis.

B. Recueil des événements majeurs à 1 an (et plus) post infarctus.

La survenue des événements majeurs (Major event) était recueillie à 1 an post-infarctus lors d'un entretien téléphonique puis tous les ans. Ainsi nous avons étudié la relation entre les valeurs du couplage VA selon la survenue d'un événement en tenant compte des paramètres pronostiques déjà connus.

III. Matériel et Méthode

Notre étude a été réalisée en deux parties : une première afin d'évaluer les paramètres du couplage VA au repos et au hand-grip un mois après l'apparition d'un syndrome coronarien aigu (SCA). Puis dans une deuxième partie le recueil des événements cliniques majeurs à un an post-infarctus puis tous les ans. L'étude était donc observationnelle, prospective et monocentrique réalisée au CHU de Lille.

A. Population, critère d'inclusion et d'exclusion.

La population est constituée de patients de plus de 18 ans pris en charge aux soins intensifs cardiologique du CHRU de Lille (USIC) à partir de janvier 2018 et se présentant pour STEMI ou NSTEMI. Ils étaient inclus dans l'étude après leur consentement écrit et signé. Le comité d'éthique a donné son consentement (inscription sur Clinical Trial : NCT04058782)

L'IDM était défini selon la 4^{ème} définition universelle de l'IDM donc par une augmentation significative de la troponine (marqueur de nécrose cardiaque) associée soit à une douleur thoracique et/ou anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou une imagerie en faveur

d'un territoire myocardique non viable et/ou la présence d'anomalie des coronaires en faveur d'un thrombus à la coronarographie (42). Une coronarographie était réalisée pour tous les patients afin d'évaluer l'atteinte de leur réseau coronaire.

Les critères d'exclusion étaient constitués des autres causes de douleurs thoraciques avec augmentation des biomarqueurs cardiaques comme le syndrome de Takotsubo, la myocardite ou encore les infarctus autres que les IDM de type 1. Le décès survenant pendant l'hospitalisation était un critère d'exclusion, ainsi que les valvulopathies sténosantes ou fuyantes significatives modérées à sévères. Les patients présentant une fibrillation atriale non paroxystique étaient exclus de l'étude lors de la consultation à 1 mois.

B. Paramètres recueillis lors de la consultation à 1 mois

Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'une consultation de réévaluation de leur état cardiovasculaire à un mois. Cette consultation permettait de réaliser un examen clinique, un ECG et la réalisation d'une ETT au repos et au hand-grip. Cela permettait de recueillir les paramètres échographiques et artériels afin de réaliser nos calculs de couplage VA grâce aux deux méthodes non-invasives. Les paramètres de rigidité artérielle étaient recueillis grâce au SphygmoCor® qui est un dispositif permettant d'estimer la pression artérielle centrale via les pressions artérielles périphériques (**Figure 12**).

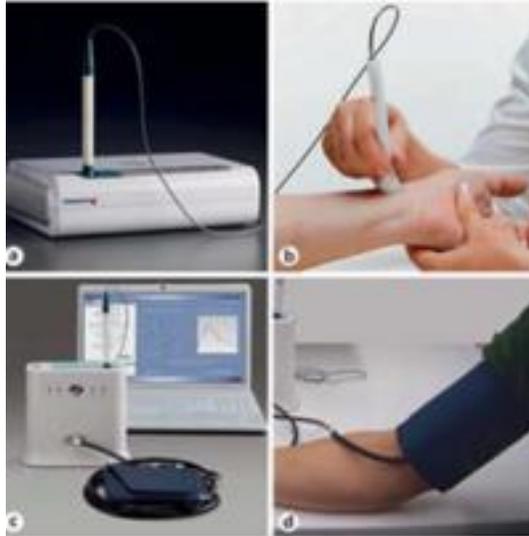


Figure 12 : SphygmoCor pour l'estimation de la pression artérielle centrale via les pressions artérielles périphériques. *Illustration tirée de : Large artery Stiffness assessment using Sphygmocor technology, Mark Butlin, 2017 (43)*

1. Paramètres cliniques et biologiques

L'examen clinique et l'interrogatoire permettaient de recueillir les antécédents et les évènements majeurs ayant pu survenir durant le mois après leur hospitalisation. Les patients bénéficiaient d'un bilan biologique afin d'avoir un statut de leurs paramètres biologiques à 1 mois (NFS, HBA1C, EAL, bilan hépatique, CRP, ionogramme, bilan rénal, NT pro BNP, troponine) et d'adapter leur traitement cardioprotecteur si besoin.

2. L'échocardiographie au repos et au hand-grip

Une échocardiographie de repos exhaustive était réalisée, nous ne détaillerons que les paramètres nécessaires aux calculs du couplage VA notamment de l'élastance téléstolique. Les paramètres étaient mesurés pendant l'échocardiographie de repos mais aussi après la réalisation de la manœuvre de hand-grip consistant à serrer la poignée manomètre durant trois minutes à un tiers de la force maximale du patient.

Le premier paramètre est le calcul du VES réalisé par l'équation de continuité avec la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) et l'intégrale temps-vitesse sous aortique (ITVssAo) : $VES = \pi \times \frac{CCVG^2}{4} \times ITV_{ssAo}$. (Figure 13)



Figure 13 : Mesure du VES par l'équation de continuité. Gauche mesure de la CCVG ; droite mesure de l'ITVssAo sur une coupe 5 cavités.

Le second paramètre est le recueil de la FEVG correspondant au rapport $\frac{(VTDVG - VTSVG)}{VTDVG}$. Ces volumes sont mesurés à la fois en 3D et par la méthode du simpson biplan (SBP) (Figure 14). Pour la mesure 3D, une bonne échogénicité et un électrocardiogramme de surface de bonne qualité était nécessaire afin d'enregistrer une acquisition en apnée sur 6 cycles cardiaques. La machine permettait ensuite de reconstituer le cycle cardiaque et de mesurer automatiquement les volumes en diastole et en systole. Dans tous les cas, les mesures en SBP étaient réalisées et si l'échogénicité était mauvaise, une méthode SBP après injection de produit de contraste SONOVUE était effectuée.

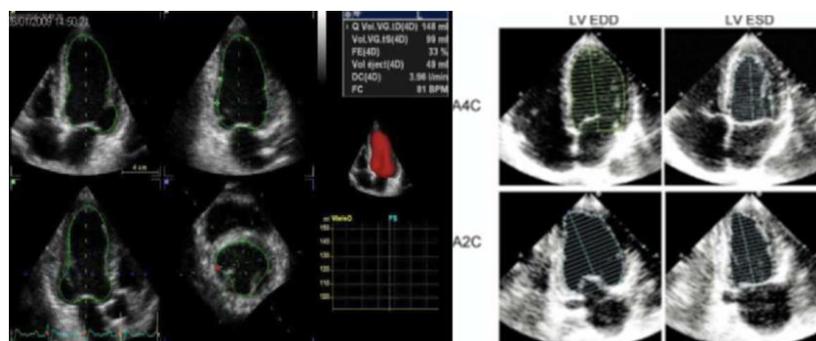


Figure 14 : Mesure de la FEVG par méthode 3D à gauche et SBP à droite.

Le troisième paramètre recueilli était le temps de contraction isovolumique (TCIV) qui est moyenné sur six mesures. Celui-ci est recueilli en doppler pulsé avec le curseur situé entre la valve mitrale et la valve aortique en 5 cavités. Le TCIV est situé entre l'onde A mitrale et le début du flux sous aortique (**Figure 15**).

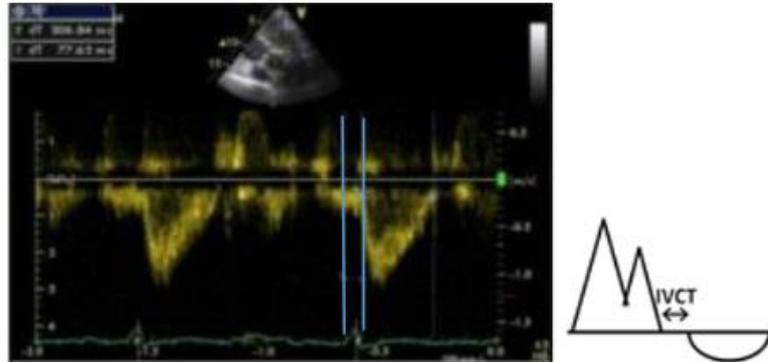


Figure 15 : Mesure du temps de contraction isovolumique (TCIV ou IVCT)

Le paramètre suivant correspond au rapport E/E' moyen (Moyenne de E/E' latérale et septale) mesuré en 4 cavités en effectuant un tir en doppler pulsé à la fois sur l'entonnoir mitral pour le recueil de l'onde E et en doppler tissulaire à un centimètre sous la base latérale et septale de l'anneau mitral pour mesurer les ondes E'lat et E'septal (**Figure 16**).

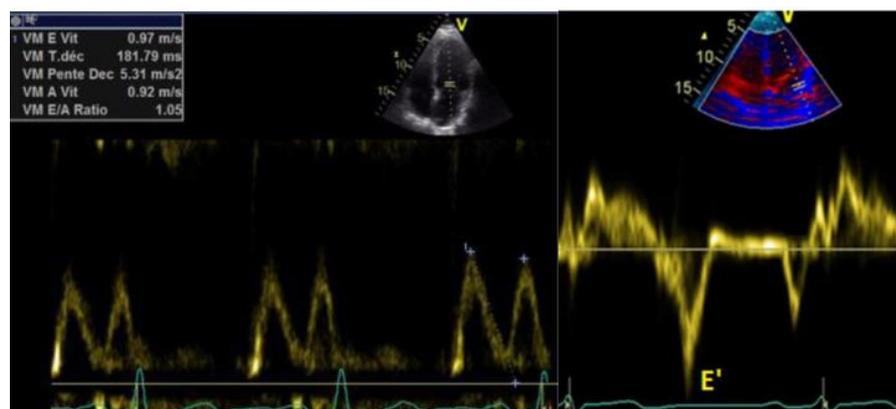


Figure 16 : Recueil de l'onde E mitrale à gauche en doppler pulsé et l'onde E'lat à droite en doppler tissulaire

3. Les paramètres de la rigidité artérielle

Les paramètres de rigidité artérielle étaient évalués grâce au Sphygmocor qui est un outil permettant d'estimer la pression aortique centrale suite à la mesure des pressions artérielles périphériques. Cet outil permet aussi la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (43).

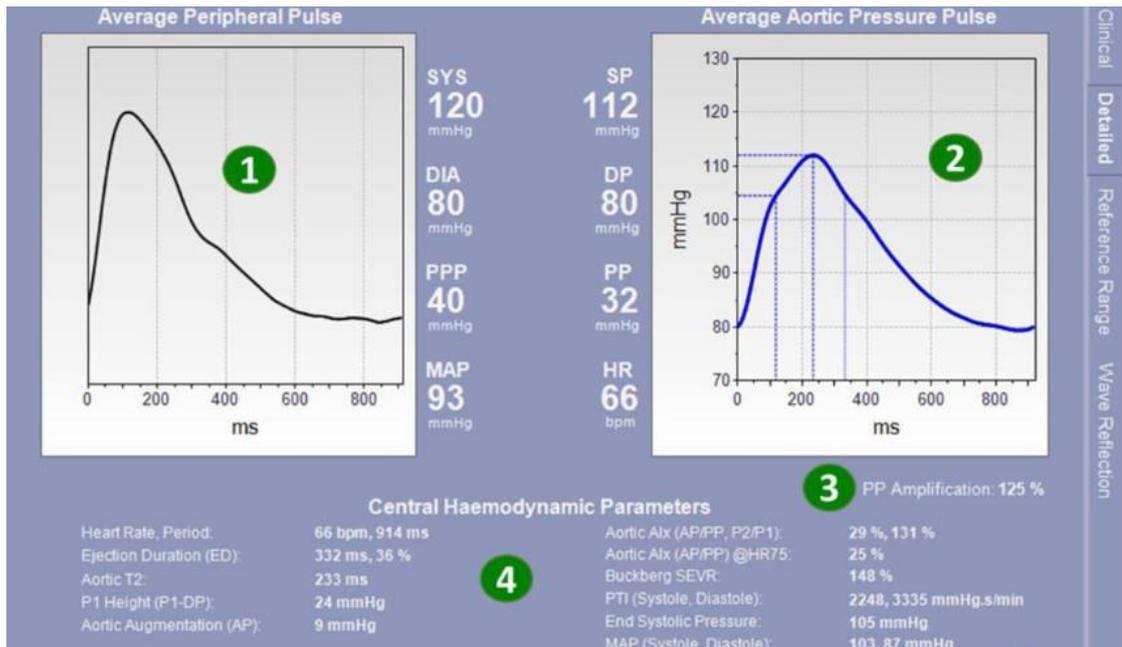


Figure 17 : Paramètres mesurés au Sphygmocor. 1 : Pressions artérielles périphériques, 2 : Estimation des pressions artérielles centrales, 3 : Amplification de la pression pulsée, 4 : Paramètres hémodynamiques centraux. *Illustration tirée du manuel d'utilisation Sphygmocor.*

Ainsi à partir de la courbe de pression centrale, nous obtenons la pression aortique systolique, diastolique, pulsée, moyenne mais aussi la pression incidente (P_i), P1 height correspondant à la différence de la pression aortique incidente et diastolique, P_{es} (pression télésystolique du VG) au niveau de l'incisure de la courbe. On retrouve sur cette courbe la durée d'éjection et la mesure du T2 : temps entre le début de l'éjection et le pic systolique.

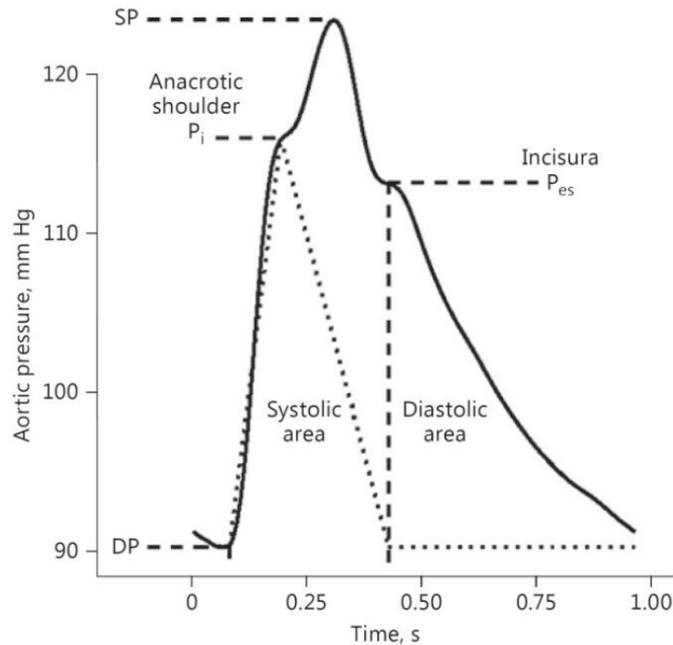


Figure 18 : Courbe de pression centrale. Illustration tirée de : *Large artery Stiffness assessment using Sphygmocor technology*, Mark Butlin, 2017(43)

Cet outil permet d'évaluer la vitesse de l'onde de pouls et d'autres paramètres associés comme la magnitude de réflexion de l'onde de pouls. Le tonomètre à aplanation est appliqué sur le pouls carotidien pendant que le pouls fémoral est recueilli par l'intermédiaire d'un brassard sur la cuisse. On mesure grâce à un mètre-ruban la distance entre le pouls carotidien et le pouls fémoral. La vitesse de l'onde de pouls (VOP) est calculée par la formule suivante : $VOP = \Delta L / \Delta T$. (**Figure 19**). Ces paramètres étaient recueillis trois fois.

Suite au recueil de tous ces paramètres, le couplage VA pouvait être calculé. Les deux méthodes précédentes étaient utilisées.

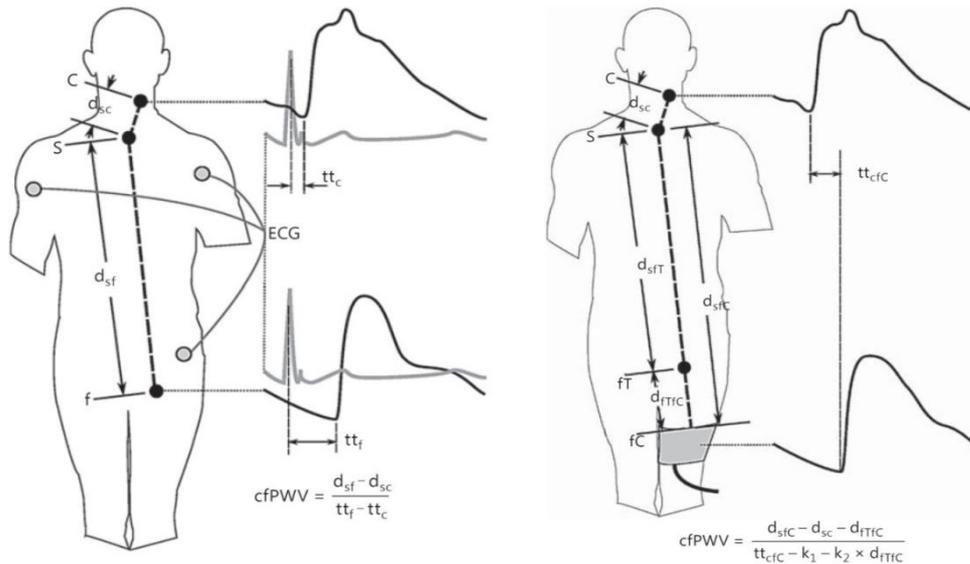


Figure 19 : Mesure de la vitesse de l'onde de pouls via le SphygmoCor. Illustrations tirées de : Large artery Stiffness assessment using SphygmoCor technology, Mark Butlin, 2017(43)

C. Paramètres recueillis à 1 an par entretien téléphonique.

A un an post infarctus, puis tous les ans, un entretien téléphonique de suivi est réalisé afin de répondre à un questionnaire standardisé (**Annexe 1**). La survenue d'un décès, d'une décompensation cardiaque, d'un AVC, d'un trouble du rythme, d'une hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de la récurrence d'un syndrome coronarien aigu étaient recueillies. Lorsqu'un événement était détecté celui-ci était vérifié auprès du cardiologue traitant ou, à défaut, du médecin traitant puis les courriers d'hospitalisations étaient récupérés. Les événements litigieux étaient discutés en commission d'adjudication pour éviter les biais de classement. La procédure de suivi et les définitions des principaux événements cliniques majeurs sont en annexe 2. Concernant les troubles du rythme, ces derniers étaient comptabilisés en présence d'une preuve ECG.

Un critère de jugement principal composite pour événement majeur est constitué par la survenue d'un décès toutes causes confondues, d'une hospitalisation cardiovasculaire non

programmée, d'une insuffisance cardiaque hospitalisée ou non, d'AVC de cause cardio-embolique suspectée et la récurrence d'un infarctus du myocarde.

D. Statistiques

La population était divisée en deux groupes selon la survenue ou non d'un évènement majeur (Major event, ME).

En analyse univariée, les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et leur écart type en cas de distribution normale, par leur médiane ainsi que leur 1^{er} et 3^{ème} quartile si la distribution n'était pas normale. Les variables qualitatives étaient décrites par leur effectif et leur fréquence en pourcentage. Un test du Student était réalisé pour les élastances et le couplage ou rapport des élastances et pour les variables quantitatives suivant une loi normale alors qu'un test de Mann-Whitney était utilisé en cas de variables quantitatives ne suivant pas une loi normale. Un test exact de Fisher est utilisé pour les variables qualitatives. Pour toutes nos analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Des courbes de survie de Kaplan Meier pour les 2 méthodes de mesure du couplage VA étaient réalisées, en séparant la population par tertiles de couplage VA. Un test de COX permettait de rechercher une différence significative entre les courbes de survie.

Une analyse univariée de COX est réalisée en prenant en compte le temps afin de rechercher une association entre les différents paramètres et la survenue d'évènements majeurs. Les associations significatives et les paramètres du couplage VA étaient sélectionnés dans un modèle de COX « backward » multivarié afin de rechercher les meilleurs facteurs prédictifs de survenue d'évènement.

Les Logiciel MedCalc (MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium) et R (R: A language and environment for statistical computing. R

Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) étaient utilisés pour réaliser l'ensemble des statistiques.

IV. Résultats

A. Flow chart et caractéristiques de la population générale.

Nous avons inclus et analysé 418 patients entre janvier 2018 à juin 2021. Parmi eux, nous avons eu 11 perdus de vue qui n'ont pas répondu à leur entretien téléphonique de suivi de 1 an sans preuve qu'ils soient décédés après appel des mairies de naissance. Le nombre de patients analysés à 1 an de leur infarctus est de 407. La médiane de suivi est de 35 mois.

(Figure 20).

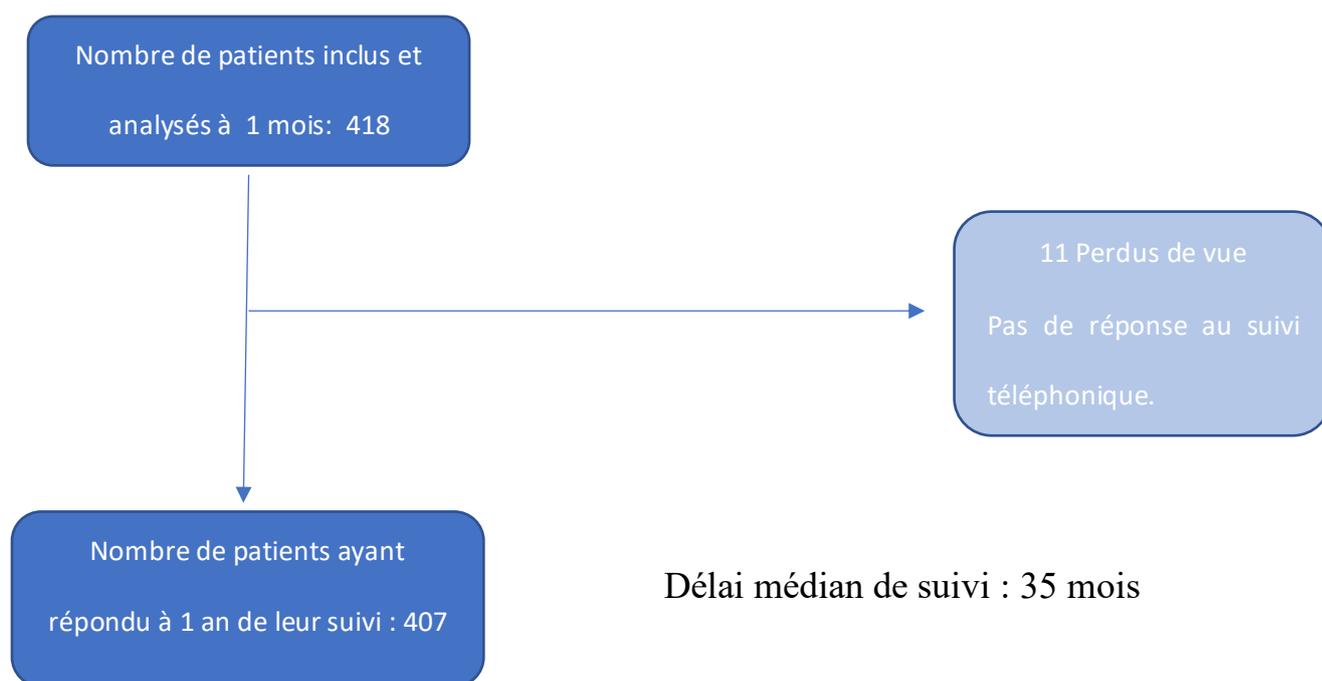


Figure 20 : Flow chart : suivi médian 35 mois.

A l'inclusion pendant l'hospitalisation initiale, la population était majoritairement masculine (76,8 %) avec un âge médian de 59 [51 ; 65,7] ans. Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires, 72 % des patients étaient tabagiques actifs ou récemment sevrés, 42,9 % hypertendus, 18 % diabétiques, 9,8 % avaient un antécédent de coronaropathie

connu et 2.9 % un AVC. Parmi eux 67 % ont présenté un STEMI et 33 % un NSTEMI. La FEVG médiane était de 54 [45 ; 69] %. Ainsi 25% de la population avait une FEVG <45% à l'entrée à l'USIC. Le pic de troponine lors de l'hospitalisation initiale était de 1588 [548.75 ; 3726] ng/l et le Nt-pro-BNP de 171,5 [55.5 ; 484,5] pg/ml. Les patients ne présentaient pas d'insuffisance rénale à l'entrée initiale en USIC avec un taux de créatinine médian de 8 [7 ;10] mg/l. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le **tableau 1**.

Paramètres	Sujets n=418
Age (année)	59 [51 ; 65,7]
Sexe masculin (n, %)	321 (76,8)
Taille (cm)	1,72 [1,68 ; 1,78]
Poids (kg)	80 [70 ; 90]
IMC (kg/m ²)	26,79 [24,39 ; 29,63]
HTA, n (%)	175 (42,9)
Diabète, n (%)	74 (18)
Tabac, n (%)	304 (72)
Dyslipidémie n (%)	167 (40,8)
Coronaropathie, n (%)	40 (9,8)
FC (batt/min)	61 [55 ;69]
PAS (mmHg)	126 [113 ; 140,75]
FEVG (%)	54 [45 ; 60]

Troponine initiale (ng/L)	147 [44 ; 366]
Pic de troponine (ng/L)	1588 [548,75 ; 3726]
Créatinine (mg/L)	8 [7 ; 10]
Nt-pro-BNP (pg/mL)	171,5 [55,5; 484,5]
Hémoglobine (g/dL)	14,3 [13,2; 15,3]
LDL cholestérol (g/L)	1,30 [1,03;1,57]
SCA ST-SUS (%)	280 (67)
SCA non-ST-SUS (%)	138 (33)

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients à l'inclusion. IMC : indice de masse corporelle, HTA : Hypertension artérielle, FC : Fréquence cardiaque, PAS : Pression artérielle systolique, FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche, SCA : syndrome coronarien aigu.

B. Patients avec une FEVG < 45 % à 1 mois

La population est ensuite scindée selon leur FEVG à 1 mois post inclusion, ainsi que la survenue ou non d'événements majeurs.

1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Le **tableau 2** décrit les paramètres à l'inclusion (admission initiale) selon la survenue d'un événement majeur dans la population avec une FEVG altérée < 45 % à 1 mois. Cette population est constituée de 37 patients dont 2 perdus de vue. 12 d'entre eux ont présenté un événement majeur. Les patients qui ont présenté un événement clinique avaient une FEVG plus altérée (27,50% [24,50 ; 36,25] vs 40,00% [35,00 ; 48,75], $p = 0.003$). Les deux groupes étaient comparables sur les autres variables hormis une différence significative sur

le poids et l'IMC (**Tableau 2**). Cette sous-population est composée de 2/3 de STEMI et 1/3 de non STEMI. Par ailleurs, on remarque que les patients qui ont présenté un événement avait tendance à présenter un pic de troponine durant l'hospitalisation plus élevé (7890 ng/L [2620 ; 10352,5] vs 2693 ng/L [1322,5 ; 6214,5], $p= 0.237$), ainsi qu'un NT pro BNP plus élevé (1311 pg/mL [413 ; 12873] vs 609 pg/mL [148 ; 3065,75], $p= 0.213$).

Paramètres	Major event = 0 (n=23)	Major event \geq 1 (n=12)	p
Age (année)	57,00 [44,50 ; 69,50]	60,00 [57,50 ; 66,50]	0,357
Sexe masculin (n, %)	19 (82,6)	9 (75,0)	0,929
Taille (m)	1,74 [1,70 ; 1,76]	1,69 [1,67 ; 1,72]	0,091
Poids (kg)	83,00 [76,00 ; 94,00]	70,00 [62,25 ; 77,50]	0,017
IMC (kg/m ²)	27,76 [25,11 ; 31,96]	24,34 [22,66 ; 25,71]	0,034
HTA, n (%)	8 (34,8)	3 (25,0)	0,835
Diabète, n (%)	5 (21,7)	2 (16,7)	1
Tabac, n (%)	19 (82,6)	9 (75)	0,392
Dyslipidémie n (%)	10 (43,5)	2 (16,7)	0,226
Coronaropathie, n (%)	3 (13,0)	1 (8,3)	1
AVC, n (%)	1 (4,3)	0 (0,0)	1
FEVG (%)	40,00 [35,00 ; 48,75]	27,50 [24,50 ; 36,25]	0,003
SCA ST-SUS, n (%)	16 (69,6)	8 (66,7)	1

SCA non-ST-SUS, n (%)	7 (30,4)	4 (33,3)	1
Troponine initiale (ng/L)	725 [160,0 ; 1607,5]	803,00 [127,5 ; 2272,25]	0,945
Pic de troponine (ng/L)	2693 [1322,5 ; 6214,5]	7890 [2620 ; 10352,5]	0,237
Créatinine (mg/L)	9,00 [8,00 ; 10,00]	8,00 [6,75 ; 12,50]	0,847
Nt-pro-BNP (pg/mL)	609 [148 ; 3065,75]	1311 [413 ; 12873]	0,213
Hémoglobine (g/dL)	14,25 [13,03 ; 15,73]	13,90 [13,40 ; 14,85]	0,407
LDL cholestérol (g/L)	1,44 [1,14 ; 1,53]	1,06 [0,92 ; 1,33]	0,121

Tableau 2 : Paramètres à l'inclusion selon la survenue d'un évènement majeur chez les patients avec FEVG < 45 % à 1 mois. IMC : indice de masse corporelle, HTA : Hypertension artérielle, FC : Fréquence cardiaque, PAS : Pression artérielle systolique, FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche, SCA : syndrome coronarien aigu.

2. Caractéristiques cliniques et échographiques des patients à 1 mois de suivi

Le **tableau 3** décrit les paramètres cliniques et échographiques à 1 mois selon la survenue d'un évènement majeur dans la population avec une FEVG altérée < 45 % à 1 mois. A 1 mois de leur infarctus, les patients qui ont présenté un évènement majeur était traité de la même manière, d'ailleurs on remarque une exhaustivité du traitement de la population avec des taux entre 90 à 100 % de patients sous antiagrégants, bêtabloquants, IEC/ARA2 ou statine. Ils avaient tendance à avoir un test de marche de 6 min (TM6) plus altéré de manière non significative (437,50 m [375 ; 460] vs 500,00 m [426 ; 550]). On note que le taux de LDL cholestérol n'est pas dans la cible thérapeutique quelque soit le groupe. Concernant les données échographiques, ce même groupe avait de manière significative une FEVG à 1 mois plus altérée (32 % [29 ; 35] vs 42 % [39; 46], $p = <0.001$), un volume

d'éjection systolique (VES) plus bas mesuré en doppler pulsé (43,44 mL [38,78; 50,49] vs 61,72 mL [54,69; 67,60], $p = 0.028$) et en SBP (47,56 mL [42,75; 60,95] vs 60,00 mL [55,50; 71,00], $p = 0.046$), des paramètres du ventricule droit à l'anneau tricuspide plus altérés avec un TAPSE diminué (19,90 mm [17,83; 21,00] vs 23,00 mm [20,00; 25,85], $p = 0.016$) et une onde Sdti plus altérée que le groupe sans évènement majeurs (10,95 cm/s [9,00; 12,25] vs 13,00 cm/s [10,45; 14,70], $p = 0.023$). Dans ce même groupe les pressions de remplissage du ventricule gauche semblent plus élevées avec un E/E' significativement augmenté (14,01 [9,45; 15,08] vs 8,58 [6,47; 11,02], $p = 0.034$) et un volume de l'OG indexé plus important de manière non significative. (**Tableau 3**).

Paramètres	Major event = 0 (n=23)	Major event ≥ 1 (n=12)	p
Données cliniques			
IMC (kg/m ²)	28,20 [24,45; 32,50]	24,57 [21,92 ; 25,75]	0,052
PAS (mmHg)	119,5 [110; 140,75]	112 [100,5 ; 127]	0,17
Kardegic (n, %)	22 (95,7)	12 (100,0)	1
DAPP (n, %)	22 (96)	11 (91,7)	1
Anticoagulant (n, %)	6 (26,1)	2 (16,7)	0,837
Bétabloquants (n, %)	22 (95,7)	12 (100,0)	1
IEC/ARA2 (n, %)	21 (91,3)	11 (91,7)	1
Statines (n, %)	21 (91,3)	12 (100,0)	0,776
Diurétique de l'anse (n, %)	2 (18,2)	4 (57,1)	0,231
TM6 (m)	500 [426; 550]	437,50 [375 ; 460]	0,093
FC (bpm)	64 [54,5; 76]	70 [61,5 ; 72,25]	0,543
Données échographiques			

FEVG (%)	42 [39 ; 46]	32 [29 ; 35]	<0,001
DTDVG (mm)	57,00 [53,60 ; 59,50]	57,00 [53,00 ; 59,25]	0,917
VTDVG (mL)	154,00 [136,00; 171,50]	170,00 [120,75; 182,50]	0,602
MVG _i (g/m ²)	100,00 [84,00 ; 119,00]	106,00 [86,70; 119,53]	0,905
VES SBP (ml)	60,00 [55,50 ; 71,00]	47,56 [42,75 ; 60,95]	0,046
VES EC (ml)	61,72 [54,69 ; 67,60]	43,44 [38,78 ; 50,49]	0,002
DTDVD (mm)	29,10 [25,08 ; 31,80]	28,20 [26,75 ; 30,25]	1
TAPSE (mm)	23,00 [20,00 ; 25,85]	19,90 [17,83 ; 21,00]	0,016
Sdti (cm/s)	13,00 [10,45 ; 14,70]	10,95 [9,00 ; 12,25]	0,023
VmaxIT (m/s)	2,80 [2,68 ; 3,02]	2,80 [2,52 ; 3,11]	0,908
E/e' moy	8,58 [6,47 ; 11,02]	14,01 [9,45 ; 15,08]	0,034
VOG _i (mL/m ²)	37,00 [28,00 ; 44,40]	39,80 [30,79 ; 46,00]	0,384

Tableau 3 : Paramètres cliniques et échographiques à 1 mois selon la survenue d'un évènement majeur chez les patients avec FEVG < 45 % à 1 mois. IMC : indice de masse corporelle, PAS : Pression artérielle systolique, DAPP : Double anti agrégation plaquettaire, IEC/ARA2 : Inhibiteur de l'enzyme de conversion / Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, TM6 : Test de marche des 6 minutes, FC : Fréquence cardiaque ; FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche, DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; VTDVG : Volume télédiastolique du ventricule gauche, MVG_i : Masse ventricule gauche indexée, VES : Volume éjection systolique (SBP : Simson Biplan – EC : équation continue), DTDVD : Diamètre télédiastolique du ventricule droit, Sdti : onde S tissulaire à l'anneau tricuspide, TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion, Vmax IT : Vmax de la fuite tricuspide, E/E' moy : E/E'moy mitral, OG : Volume indexé de l'oreillette gauche.

3. Données du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité artérielle à 1 mois de suivi

Le **tableau 4** décrit les paramètres du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité artérielle au repos et au hand-grip à 1 mois selon la survenue d'un événement majeur dans la population avec une FEVG altérée < 45 % à 1 mois. Le couplage VA au repos et au hand-grip selon la méthode 2 était significativement augmenté chez les patients qui ont présenté un événement clinique majeur. Toutes les autres variables n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes (**Tableau 4**). On remarque toutefois que la VOP au repos comme à l'effort a tendance à être plus importante dans le groupe de patient ayant présenté un événement (Repos : 10,00 m/s [9,55 ; 12,30] vs 9,90 m/s [8,63 ; 10,82], $p = 0.47$; Hand-grip : 12,43 [10,30 ; 15,60] vs 10,53 [9,50 ; 14,70], $p = 0.457$). La tendance est la même pour l'élastance artérielle (Repos : 2,04 [1,80 ; 2,28] vs 1,77 [1,54 ; 2,05], $p = 0.065$; Hand-grip : 2,07 [1,84 ; 2,33] vs 1,94 [1,64 ; 2,22], $p = 0,349$). De plus, on peut constater l'effet du hand grip sur l'augmentation de la VOP et de l'élastance artérielle avec des valeurs plus importantes lors de la manœuvre. Concernant le couplage ventriculo-artériel, celui-ci est plus élevé au repos dans le groupe présentant un évènement majeur de manière non significative pour la Méthode 1 (1,16 [0,97 ; 1,26] vs 0,99 [0,91 ; 1,21], $p = 0.234$) et significative pour la méthode 2 (2,00 [1,73; 2,54] vs 1,36 [1,15; 1,86], $p = 0.012$) (**Figure 21**). Au hand grip, il n'y a pas de différence significative sur les valeurs du couplage ventriculo-artériel entre les deux groupes pour la méthode 1 (1,03 [0,94 ; 1,12] vs 0,97 [0,88 ; 1,08], $p = 0.417$) mais celui-ci est augmenté dans le groupe ayant présenté un événement majeur pour la méthode 2 (1,77 [1,38; 2,14] vs 1,18 [0,97; 1,40], $p=0.023$) (**Tableau 4, Figure 22**). Toutefois après exclusion des valeurs extrêmes du couplage VA, il n'existe plus de différence significative entre les deux groupes au repos et au hand-grip pour la méthode 2 (**Annexe 3 – 4**).

Paramètres	Major event = 0 (n=23)	Major event ≥1 (n=12)	p
Repos			
VOP (m/s)	9,90 [8,63 ; 10,82]	10,00 [9,55 ; 12,30]	0,47
Ees (méthode 1)	1,57 [1,34 ; 2,01]	1,79 [1,56 ; 2,07]	0,368
Ees (méthode 2)	1,19 [0,87 ; 1,50]	1,01 [0,83 ; 1,27]	0,313
Ea	1,77 [1,54 ; 2,05]	2,04 [1,80 ; 2,28]	0,065
Couplage VA (méthode 1)	0,99 [0,91 ; 1,21]	1,16 [0,97 ; 1,26]	0,234
Couplage VA (méthode 2)	1,36 [1,15 ; 1,86]	2,00 [1,73 ; 2,54]	0,012
Hand grip			
VOP (m/s)	10,53 [9,50 ; 14,70]	12,43 [10,30; 15,60]	0,457
Ees (méthode 1)	1,92 [1,60 ; 2,38]	1,99 [1,83 ; 2,56]	0,394
Ees (méthode 2)	1,57 [1,40 ; 2,09]	1,34 [0,99 ; 1,67]	0,168

Ea	1,94 [1,64 ; 2,22]	2,07 [1,84 ; 2,33]	0,349
Couplage VA (méthode 1)	0,97 [0,88 ; 1,08]	1,03 [0,94 ; 1,12]	0,417
Couplage VA (méthode 2)	1,18 [0,97 ; 1,40]	1,77 [1,38 ; 2,14]	0,023

Tableau 4 : Paramètres du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité artérielle au repos et au hand-grip à 1 mois selon la survenue d'un évènement majeur chez les patients avec une FEVG < 45 % à 1 mois. VOP Vitesse de l'onde de pouls, Ees : Elastance téléstolique du ventricule gauche, Ea : Elastance artérielle, Couplage VA : couplage ventriculo-artériel.

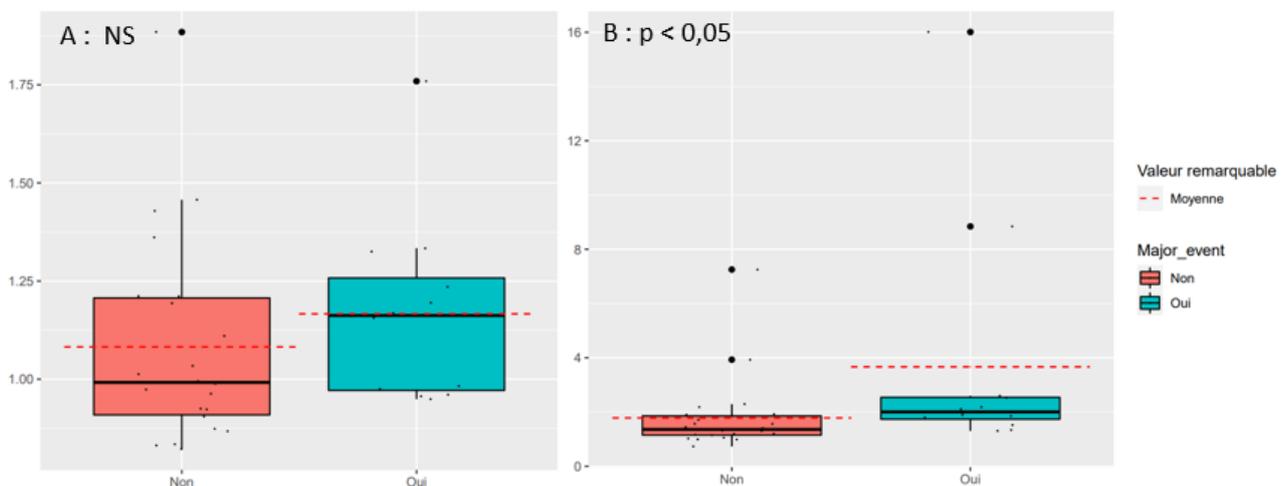


Figure 21 : Couplage VA (Ea/Ees) au repos décrit par la méthode 1 (A) et la méthode 2 (B) et selon la survenue d'un évènement majeur chez les patients avec FEVG < 45 % à 1 mois. Major_event : évènement majeur.

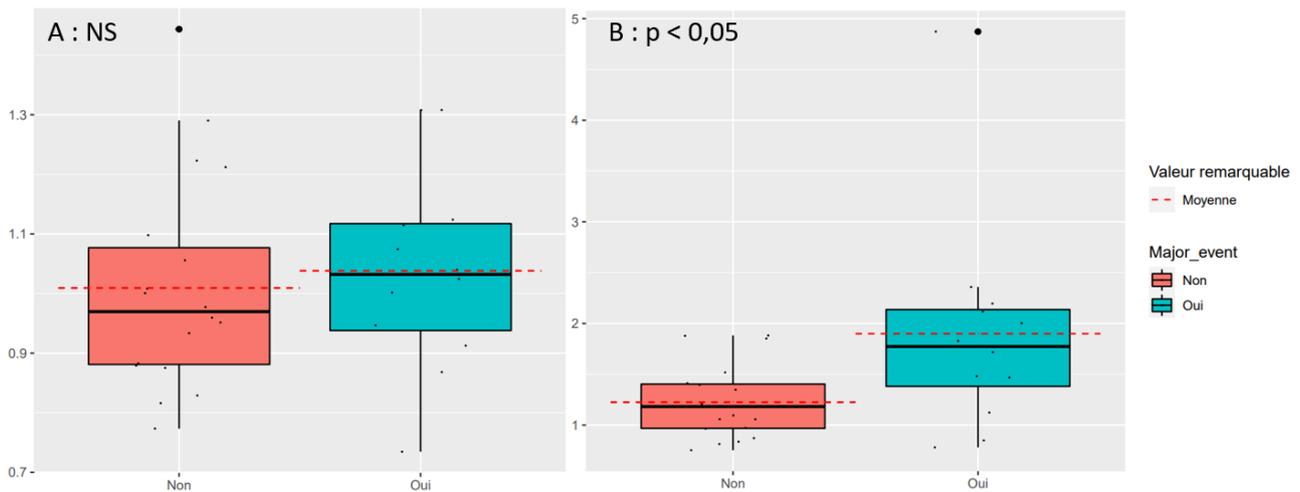


Figure 22 : Couplage VA (Ea/Ees) au hand-grip décrit par la méthode 1 (A) et la méthode 2 (B) et selon la survenue d'un événement majeur chez les patients avec FEVG < 45 % à 1 mois. Major_event : événement majeur.

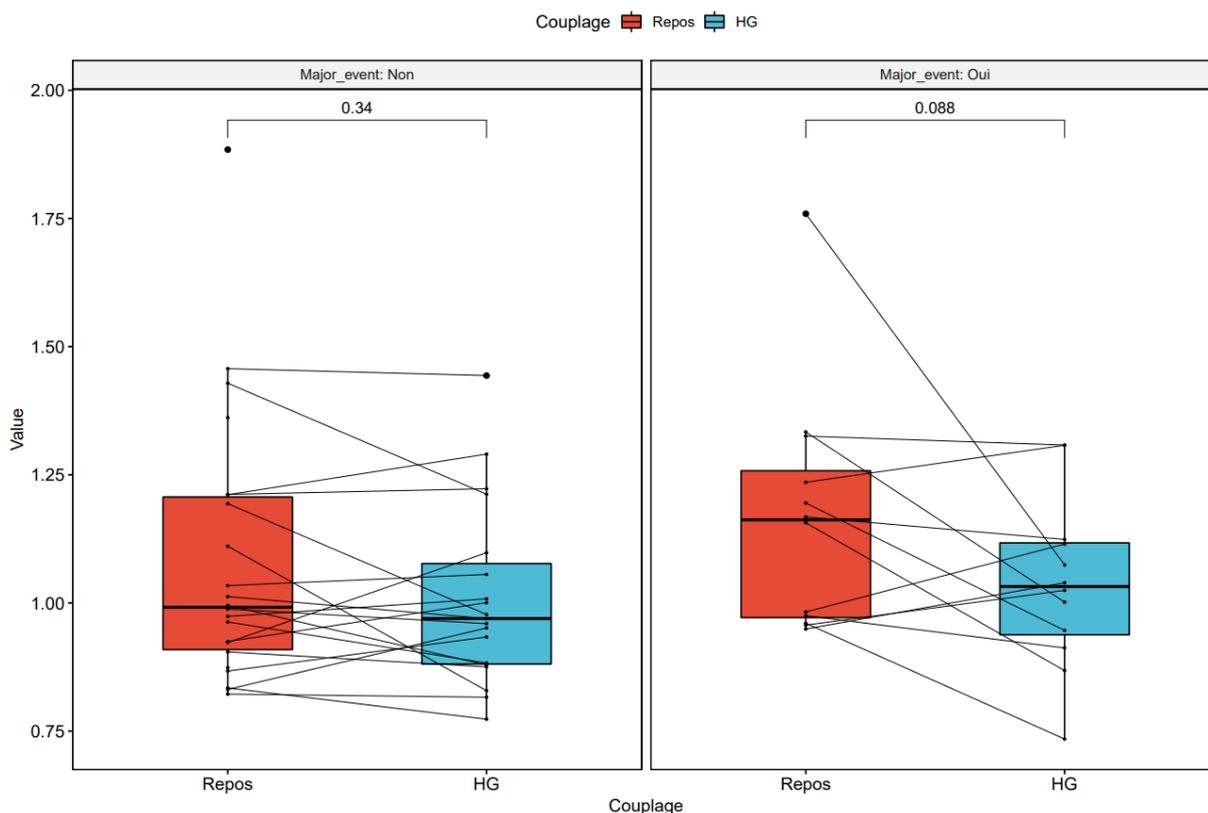


Figure 23 : Variation du couplage VA avant et après le hand-grip selon la survenue d'un événement cardiovasculaire chez les patients avec FEVG < 45 % à 1 mois. Major_event : événement majeur. Major_event : non : $p = 0.34$; Major_event : Oui : $p = 0.088$

La **Figure 23** montre la variation du couplage ventriculo-artériel dans les deux groupes avant et après la manœuvre du hand-grip. Le hand-grip ne modifie pas les valeurs du couplage VA dans les deux groupes.

4. Résultats de suivi à 1 an.

Sur un suivi médian de 35 mois, les événements majeurs dans la population avec une FEVG < 45 % à 1 mois sont décrits dans le **tableau 5** et dans la **Figure 24**. 12 patients ont présenté un événement majeur soit 34,2% de la population. On note la survenue de 3 décès soit 8,5% de décès toutes causes confondues. 33% des décès sont d'ordre cardiovasculaire (1 décès soit 2,8%). La cause du décès cardiovasculaire était une insuffisance cardiaque terminale et les causes de décès non cardiovasculaires : un cancer du côlon et un sepsis digestif. 4 patients soit 11,4% ont présenté une insuffisance cardiaque, 3 (8,5%) une récurrence d'infarctus, 1 (2,8%) un AVC d'étiologie cardio-embolique suspectée et 10 (28,6%) ont été hospitalisés de manière non programmée pour une étiologie cardiovasculaire.

La **figure 25** permet de visualiser la survie globale sans événement majeur à partir de 1 mois de suivi. La survie médiane est proche de 80 %. On remarque que la majeure partie des événements ont lieu dans les 6 premiers mois après l'infarctus.

Paramètres	Major événement ≥ 1 (n, %) = 12 (34,4)
Décès toutes causes, n (%)	3 (8,5)
Décès CV, n (%)	1 (2,8)
Insuffisance cardiaque, n (%)	4 (11,4)
Hospitalisation CV non programmée, n (%)	10 (28,6)
Récidive d'infarctus du myocarde, n (%)	3 (8,5)
AVC de cause cardio-embolique, n (%)	1 (2,8)

Tableau 5 : Descriptions des événements majeurs recueillis à 1 an de suivi puis tous les ans après l'inclusion chez les patients avec une FEVG < 45 % à 1 mois. Suivi médian de 35 mois. CV : cardiovasculaire

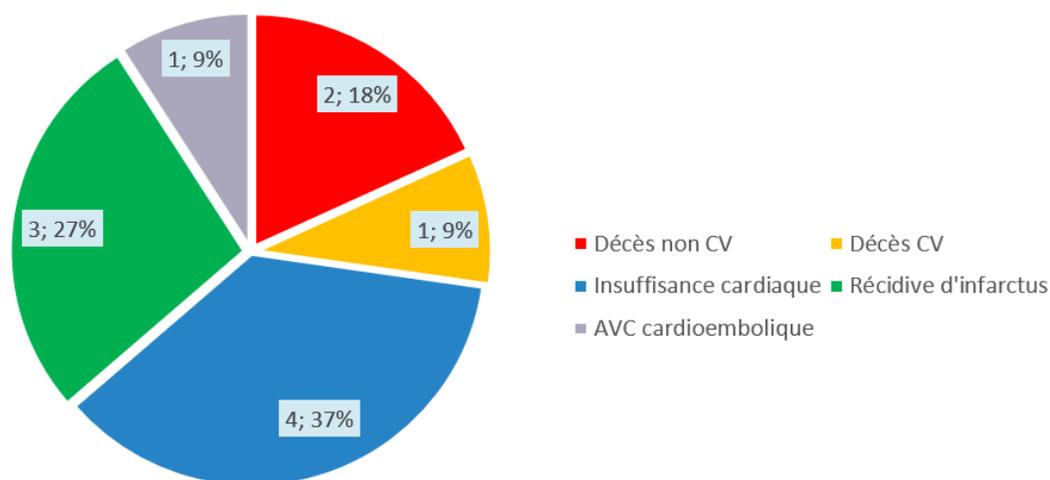


Figure 24 : Descriptions des événements cardiovasculaires recueillis à 1 an de suivi puis tous les ans après l'inclusion chez les patients avec une FEVG < 45 % à 1 mois. Suivi médian de 35 mois. CV : cardiovasculaire

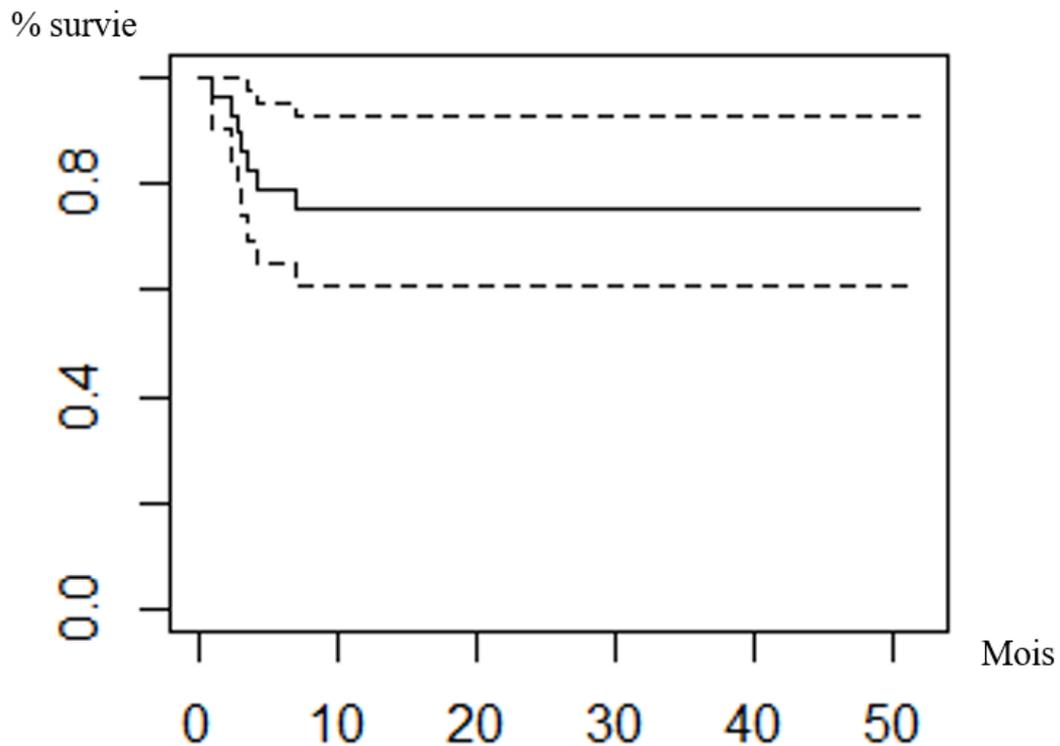


Figure 25 : Survie globale sans événement majeur à partir de 1 mois chez les patients avec une FEVG < 45 % à 1 mois.

Nous avons ensuite étudié la survie selon les paramètres du couplage VA en scindant la population ayant une FEVG < 45 % à 1 mois par tertiles de couplage VA. Les **figure 26 et 27** permettent de visualiser la survie sans événement en fonction des tertiles de couplage VA au repos et au hand-grip selon les deux méthodes. Au repos, malgré l'absence de significativité, les patients avec des valeurs de couplage VA plus élevées présentent de manière plus importante des événements majeurs. (**Figure 26**). Au hand-grip, les courbes de survie sans événement sont superposables entre les tertiles selon les deux méthodes (**Figure 27**).

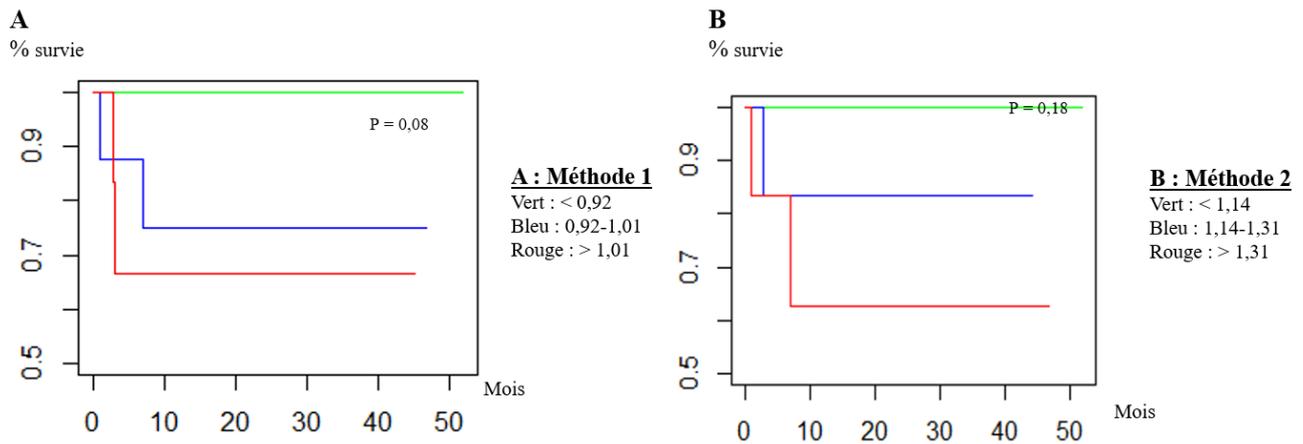


Figure 26 : Survie sans événement majeur à partir de 1 mois en fonction des tertiles de couplage VA au repos selon les 2 méthodes chez les patients avec une FEVG < 45 % à 1 mois. (A) : Méthode 1 ; (B) : Méthode 2

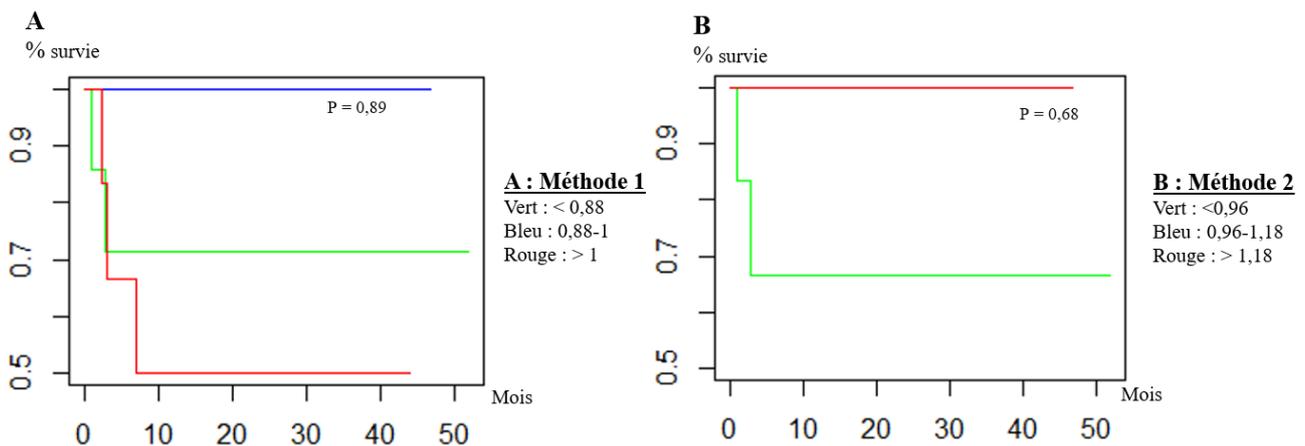


Figure 27 : Survie sans événement majeur à partir de 1 mois en fonction des tertiles de couplage VA au hand-grip selon les 2 méthodes chez les patients avec une FEVG < 45 % à 1 mois. (A) : Méthode 1 ; (B) : Méthode 2

Afin d'étudier les différents paramètres et le couplage VA à 1 mois dans cette même population de manière à prendre en compte les variables continues et le temps. Nous avons réalisé une analyse de COX en univariée puis multivariée selon un modèle « Backward » (**Tableau 6**). L'objectif était de repérer les paramètres les mieux corrélés selon le modèle à

la survenue d'un événement majeur en univarié, et de sélectionner les paramètres indépendamment associés à un évènement majeur en multivarié.

En analyse univariée, la diminution de la FEVG à l'admission ($-0,24 \pm 0,07$; $p = 0.0004$) et la FEVG à 1 mois ($-14 \pm 4,9$; $p = 0.0047$) étaient très significativement associées à la survenue d'un événement majeur. Il en est de même pour la diminution du test de marche des 6 minutes ($-0,007 \pm 0,003$; $p = 0.04$). Concernant le couplage VA, il n'y a que l'augmentation du couplage mesurée selon la méthode 2 au hand-grip (0.7 ± 0.28 ; $p = 0.01$) qui était corrélée significativement à la survenue d'un événement majeur. A noter la diminution de l'Ees selon la méthode 2 était significativement associée à la survenue d'un événement ($-1,1 \pm 0,5$, $p = 0,05$)

En analyse multivariée, le modèle met en évidence la diminution de la FEVG initiale à l'admission ($-0,26 \pm 0,09$, $p = 0,0018$) comme la meilleure variable parmi les précédentes significativement associées à la survenue d'un événement (**Tableau 6**). L'analyse du couplage VA au repos ou au hand grip n'est pas significativement associée aux évènements majeurs.

Données	Univarié $\beta \pm SE$	P	Multivarié	P
Age	$0,01 \pm 0,02$	0,66		
Sexe masculin	$0,02 \pm 0,7$	0,97		
HTA	$-0,21 \pm 0,7$	0,76		
Diabete	$-0,50 \pm 0,79$	0,53		
Dyslipidemie	$-0,59 \pm 0,8$	0,45		
IMC	$-0,1 \pm 0,08$	0,19		
Pic troponine	0.0006 ± 0.0004	0,08		
NtproBNP initial	0.0005 ± 0.0007	0,24		

LDL	-16,9 ± 35	0,62		
SCA ST-sus	0,48 ± 0,6	0,44		
FEVG initial	-0,24 ± 0,07	0,0004	-0,26 ± 0,09	0,0018
Furosemide	0,5 ± 0,6	0,43		
TM6	-0,007 ± 0,003	0,04		
FEVG à 1 mois	-14 ± 4,9	0,0047		
VES SBP	-0,04 ± 0,03	0,14		
VTDVG SBP	0,01 ± 0,01	0,23		
MVG _i	0,002 ± 0,02	0,87		
E/E'	0,09 ± 0,06	0,13		
VOG _i (mL/m ²)	0,02 ± 0,02	0,33		
TAPSE	-0,11 ± 0,11	0,33		
VOP repos	0,26 ± 0,13	0,06		
Elastance arterielle repos	0,77 ± 0,6	0,2		
Ees _{met1} repos	0,1 ± 0,5	0,81		
Ees _{met2} repos	-1,1 ± 0,5	0,05		
Couplage VA repos méthode 1	-1,1 ± 0,6	0,21		
Couplage VA repos méthode 2	0,08 ± 0,06	0,19		
VOP HG	0,11 ± 0,16	0,49		
Elastance artérielle HG	0,77 ± 0,6	0,20		
Ees _{met1} HG	0,1 ± 0,5	0,81		
Ees _{met2} HG	0,57 ± 0,47	0,22		
Couplage VA HG méthode 1	0,63 ± 1,5	0,66		
Couplage VA HG méthode 2	0,7 ± 0,28	0,01		

Tableau 6 : Analyse de COX (univariée et multivariée) à la recherche d'une association entre la survenue d'un événement majeur et les paramètres cliniques, échographiques et du couplage VA au repos et au hand-grip à 1 mois de suivi chez les patients avec

une FEVG < 45 %. Résultats exprimés selon $\beta \pm SE$, p significatif < 0.05. HTA : Hypertension artérielle. IMC : indice de masse corporelle, SCA ST-sus : syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche, TM6 : Test de marche des 6 min, VES : Volume éjection systolique (SBP : Simson Biplan), VTDVG : Volume télédiastolique du ventricule gauche, MVGi : Masse ventricule gauche indexée, E/E' moy : E/E'moy mitral, VOGi : Volume indexé de l'oreillette gauche, TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion, Ea : Elastance artérielle, Ees : Elastance télésystolique du ventricule gauche, Couplage VA : couplage Ventriculo-artériel, HG : Hand-grip, VOP : vitesse de onde de pouls

C. Patients avec une FEVG \geq 45 % à 1 mois

1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Le **tableau 7** décrit les paramètres à l'inclusion selon la survenue d'évènements majeurs dans une population de 351 patients avec une FEVG \geq 45 % à 1 mois. Dans cette population, les patients présentant des événements sont plus âgés (63 [51 ;73.5] ans vs 58 [50 ;64] ans, $p < 0.002$), présentent plus favorablement un antécédent de dyslipidémie (58,5 % vs 39,8 %, $p < 0.034$), de coronaropathie (24,4% vs 7.7%, $p < 0.002$). Notre population est majoritairement constituée de STEMI toutefois il existe un nombre de patients présentant un NON-STEMI plus important dans le groupe ayant subi un évènement majeur (48.8% vs 30.2 %, $p < 0.027$). Enfin le Nt-pro-BNP à l'admission était significativement plus élevé chez les patients qui allaient présenter un événement (641 [317 ; 924.5] vs 154 [49 ; 419] pg/ml, $p < 0.001$). Les 2 groupes étaient statistiquement semblables sur les autres paramètres cliniques et biologiques à l'admission. On peut noter qu'il existe un quart de la population qui présente une FEVG initiale < 45 % à l'admission, toutefois il n'existe pas de différence significative à la survenue d'un événement dans les deux groupes sur ce paramètre.

Paramètres	MACE = 0 (n=310)	MACE ≥1 (n=41)	P
Age (année)	58 [50 ; 64]	63 [57 ; 73,5]	0,002
Sexe masculin (n, %)	238 (76,8)	29 (70,7)	0,551
Taille (m)	1,73 [1,68 ; 1,78]	1,72 [1,63 ; 1,77]	0,32
Poids (kg)	80 [71 ; 90]	80 [68,8 ; 87,5]	0,51
IMC (kg/m ²)	26,85 [24,51 ; 29,41]	26,78[23,98 ; 30,48]	0,84
HTA, n (%)	134 (43,5)	23 (56,1)	0,175
Diabète, n (%)	51 (16,5)	11 (26,8)	0,156
Tabac, n (%)	221 (74,4)	29 (74,4)	0,39
Dyslipidémie n (%)	123 (39,8)	24 (58,5)	0,034
FC (batt/min)	60 [54 ; 67]	66 [56 ; 73]	0,065
Coronaropathie, n (%)	24 (7,7)	10 (24,4)	0,002
AVC, n (%)	8 (2,6)	3 (7,3)	0,248
FEVG (%)	55 [45 ; 60]	55 [44 ; 60]	0,98
FEVG initiale < 45%, n (%)	77 (25)	12 (29)	0,98
SCA ST-SUS, n (%)	215 (69,8)	21 (51,2)	0,027
SCA non-ST-SUS, n (%)	95 (30,2)	20 (48,8)	0,027
Troponine initiale (ng/L)	147 [44 ; 337]	93,5 [37,5 ; 336,25]	0,558

Pic de troponine (ng/L)	1475 [554 ; 3581]	1507 [341 ; 3455]	0,656
Créatinine (mg/L)	8 [7,0; 10,0]	9 [7,0 ; 11]	0,165
Nt-pro-BNP (pg/mL)	154 [49; 419]	641 [317; 924,5]	<0,001
Hémoglobine (g/dL)	14,3 [13,3; 15,3]	13,7 [12,7; 14,8]	0,057
LDL cholesterol (g/L)	1,31 [1,08; 1,58]	1,25 [0,86; 1,53]	0,219

Tableau 7 : Paramètres à l'inclusion selon la survenue d'un évènement majeur chez les patients avec FEVG \geq 45 % à 1 mois. IMC : indice de masse corporelle, HTA : Hypertension artérielle, FC : Fréquence cardiaque, PAS : Pression artérielle systolique, FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche, SCA : syndrome coronarien aigu.

2. Caractéristiques cliniques et échographiques des patients à 1 mois de suivi

Lors de la consultation à 1 mois, les deux groupes diffèrent uniquement sur le volume indexé de l'oreillette gauche avec un volume plus important chez les patients qui vont présenter un évènement majeur (38.5 ml/m² [33 ;48.25] vs 34.5 ml/m² [29.4 ;41], p< 0.006). Il n'y a pas de différence sur tous les autres paramètres et nous pouvons noter que notre population est bien traitée et bénéficie d'un traitement adapté avec plus de 95% de patients sous double anti agrégation plaquettaire, plus de 90% sous bétabloquants, d'IEC/ARA2 et de statine. Le **tableau 8** décrit les paramètres cliniques et échographiques à 1 mois selon la survenue d'un évènement majeur dans la population avec une FEVG \geq 45 % à 1 mois.

	Major event = 0 (n=310)	Major event ≥1 (n=41)	p
Données cliniques			
IMC (kg/m ²)	26,81 [24,22 ; 29,63]	26,66 [23,58 ; 30,88]	0,81
PAS (mmHg)	126 [114 ; 140]	128 [116 ; 143]	0,35
Kardegic (n, %)	296 (98,7)	40 (100)	1,0
DAPP (n, %)	290 (96,7)	39 (94,5)	0,98
Anticoagulants (n, %)	22 (7,4)	5 (12,5)	0,42
Bétabloquants (n, %)	290 (90,7)	38 (95)	0,94
IEC/ARA2 (n, %)	286 (95,3)	36 (90)	0,30
Statines (n, %)	292 (97,7)	37 (92,5)	0,189
Diurétique de l'anse (n, %)	7 (4,7)	2 (11,8)	0,51
TM6 (m)	482 [425 ; 546]	437 [400 ; 504]	0,059
Nt-pro-BNP (pg/ml), n=93	306 [169,5 ; 609,25]	403,5 [258 ; 1167]	0,264
Données échographiques			
FC (bpm)	60 [54; 67]	66 [56; 73]	0,065
FEVG (%)	57 [52; 61]	59 [51; 63]	0,244
DTDVG (mm)	49 [45,5; 53]	48 [44; 52]	0,206
VTDVG (mL)	117 [99; 132]	116 [95; 140]	0,61
MVG _i (g/m ²)	84,5 [71; 98]	87 [78,3; 99]	0,44
VES SBP (ml)	68,8 [60 ; 81]	64,5 [51,5 ; 78,3]	0,123
VES EC (ml)	67,8 [57,5 ; 76]	62,3 [41,9 ; 74,8]	0,094
DTDVD (mm)	28 [26; 30,6]	28 [26; 30]	0,52
TAPSE (mm)	23,8 [21; 26]	23 [21; 25]	0,53

Sdti (cm/s)	12 [11; 14]	12,5 [11; 14,4]	0,30
VmaxIT (m/s)	2,50 [2,30; 2,73]	2,4 [2,23 ; 2,86]	0,85
E/e' moy	8,1 [6,6; 9,7]	8,8 [7,56; 11,3]	0,06
VOGi (mL/m ²)	34,5 [29,4 ; 41]	38,5 [33; 48,25]	0,006

Tableau 8 : Paramètres cliniques et échographiques à 1 mois selon la survenue d'un évènement majeur chez les patients avec FEVG \geq 45 mois à 1 mois. IMC : indice de masse corporelle, PAS : Pression artérielle systolique, DAPP : Double anti agrégation plaquettaire, IEC/ARA2 : Inhibiteur de l'enzyme de conversion / Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, TM6 : Test de marche des 6 min, FC : Fréquence cardiaque ; FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche, DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; VTDVG : Volume télédiastolique du ventricule gauche, MVGi : Masse ventricule gauche indexée, VES : Volume éjection systolique (SBP : Simson Biplan – EC : équation continue), DTDVD : Diamètre télédiastolique du ventricule droit, Sdti : onde S tissulaire à l'anneau tricuspide, TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion, Vmax IT : Vmax de la fuite tricuspide, E/E' moy : E/E'moy mitral, VOGi : Volume indexé de l'oreillette gauche.

3. Données du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité artérielle à 1 mois de suivi

Le **tableau 9** décrit les paramètres du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité artérielle au repos et au hand-grip à 1 mois selon la survenue d'un évènement majeur dans la population avec une FEVG \geq 45 % à 1 mois. La VOP au repos était significativement plus élevée chez les patients qui ont présenté un évènement majeur (11,27 m/s [9,54 ; 13,53] vs 10,10 m/s [8,8 ; 11,63] ; p = 0.019). Toutes les autres variables n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes. On remarque toutefois que la VOP au hand-grip a tendance à être plus importante dans le groupe de patient ayant présenté un évènement (11,83 m/s [9,97 ; 14,63] vs 11,33 m/s [9,93 ; 12,97], p = 0.253). La tendance est la même pour l'élastance artérielle au repos et au hand-grip (Repos : 1,65 [1,39 ; 1,95] vs 1,54 [1,31 ;

1,85], $p = 0.124$; Hand-grip : 1,91 [1,51 ; 2,41] vs 1,76 [1,5 ; 2,06], $p = 0.066$). De plus on peut constater l'effet du hand grip sur l'augmentation de la VOP et de l'élastance artérielle avec des valeurs plus importantes lors de la manœuvre (**Tableau 9**). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le couplage ventriculo-artériel au repos comme au hand-grip, selon les deux méthodes, (**Tableau 9, Figure 28-29**).

La **Figure 30** montre la variation du couplage ventriculo-artériel dans les deux groupes avant et après la manœuvre du hand-grip. Le hand-grip permet uniquement l'augmentation significative de la valeur du couplage VA dans le groupe n'ayant pas présenté d'événement ($p = 0.0007$) (**Figure 30**).

Paramètres	Major event = 0 (n=22)	Major event ≥ 1 (n=7)	p
Repos			
VOP (m/s)	10,10 [88 ; 11,63]	11,27 [9,54 ; 13,53]	0.019
Ees (méthode 1)	2,02 [1,62 ; 2,43]	2,21 [1,65 ; 2,81]	0,106
Ees (méthode 2)	2,08 [1,63 ; 2,80]	1,99 [1,51 ; 3,15]	0,93
Ea	1,54 [1,31 ; 1,85]	1,65 [1,39 ; 1,95]	0,124
Couplage VA (methode 1)	0,76 [0,68 ; 0,87]	0,72 [0,66 ; 0,82]	0,384
Couplage VA (methode 2)	0,71 [0,57 ; 0,92]	0,67 [0,55 ; 0,92]	0,632
Hand grip			

VOP (m/s)	11,33 [9,93 ; 12,97]	11,83 [9,97 ; 14,63]	0,253
Ees (méthode 1)	2,30 [1,86; 2,77]	2,49 [2,0 ; 3,14]	0,142
Ees (méthode 2)	2,6 [2,02 ; 3,28]	2,29 [1,86 ; 3,55]	0,482
Ea	1,76 [1,5 ; 2,06]	1,91 [1,51 ; 2,41]	0,066
Couplage VA (methode 1)	0,80 [0,71 ; 0,89]	0,75 [0,71 ; 0,80]	0,123
Couplage VA (methode 2)	0,69 [0,57 ; 0,84]	0,71 [0,59 ; 0,91]	0,29

Tableau 9 : Paramètres du couplage ventriculo-artériel et de la rigidité artérielle au repos et au hand-grip à 1 mois selon la survenue d'un évènement majeur chez les patients avec FEVG \geq 45 % à 1 mois. VOP Vitesse de l'onde de pouls, Ees : Elastance télésystolique de ventricule gauche, Ea : Elastance artérielle, Couplage VA : couplage ventriculo-artériel.

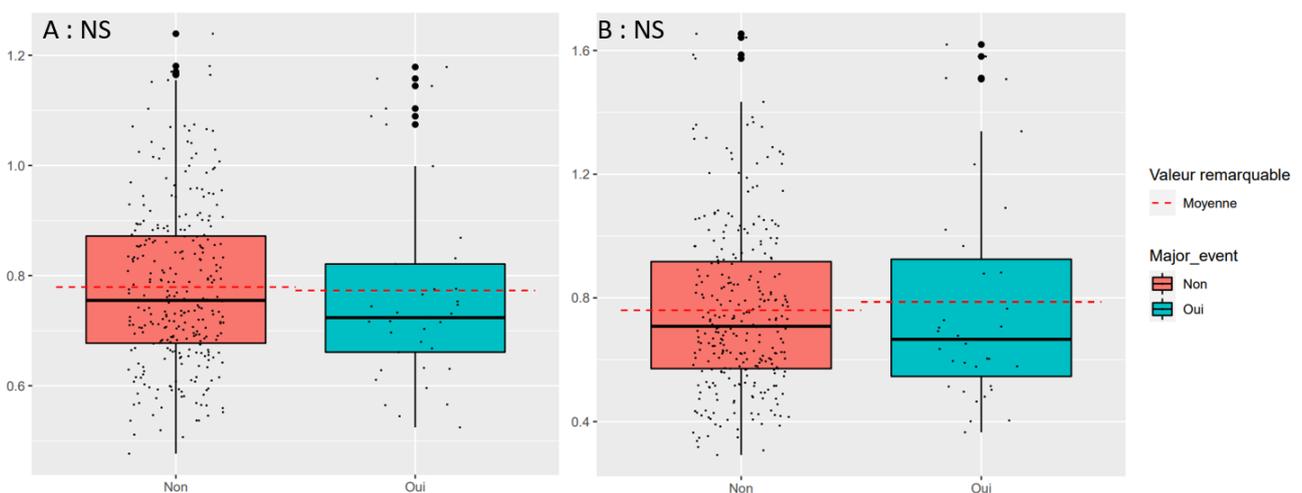


Figure 28 : Couplage VA (Ea/Ees) au repos décrit par la méthode 1 (A) et la méthode 2 (B) et selon la survenue d'un évènement majeur chez les patients avec FEVG \geq 45 % à 1 mois. Major_event : évènement majeur.

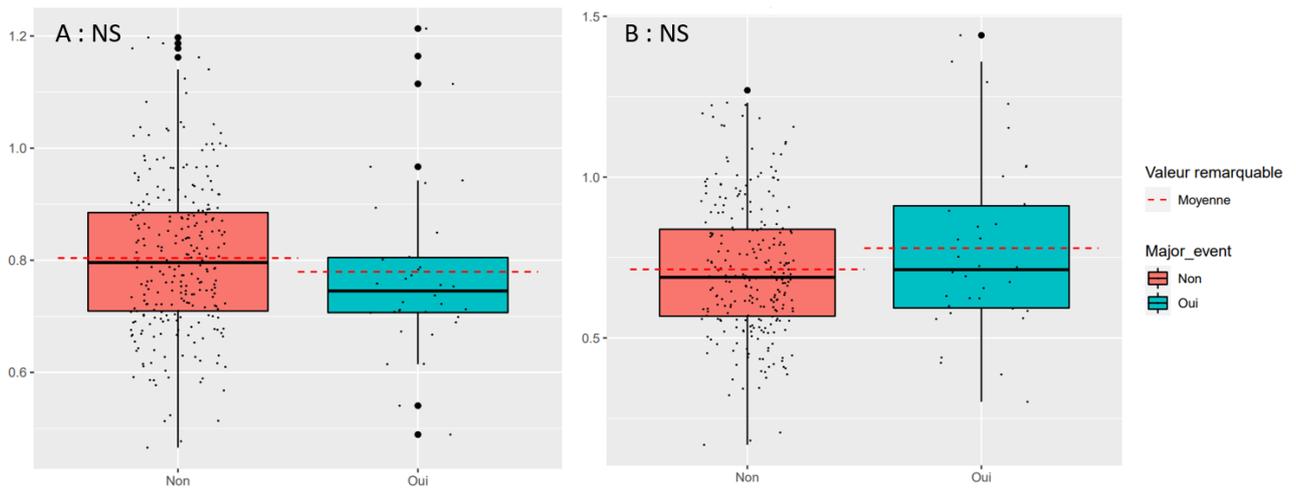


Figure 29 : Couplage VA (Ea/Ees) au hand-grip décrit par la méthode 1 (A) et la méthode 2 (B) et selon la survenue d'un événement majeur chez les patients avec FEVG \geq 45 % à 1 mois. Major_event : événement majeur.

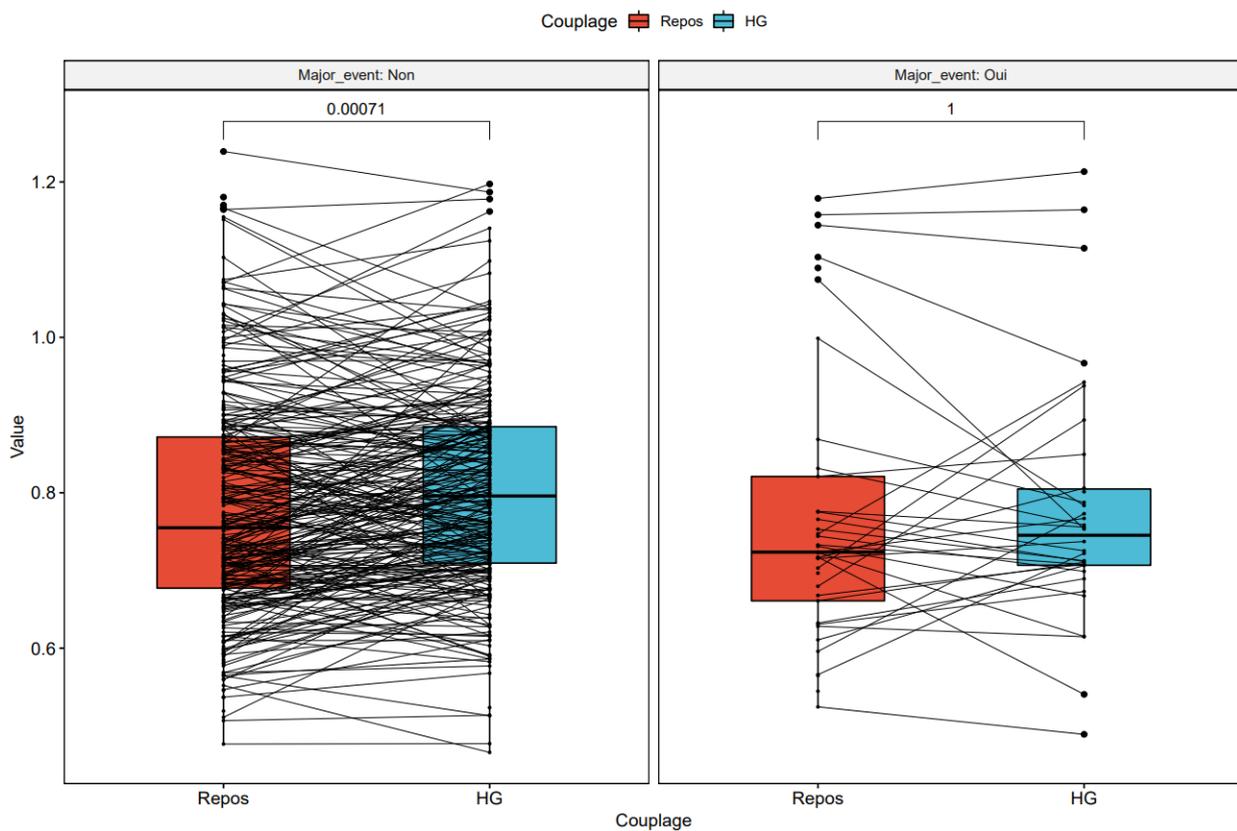


Figure 30 : Variation du couplage VA avant et après le hand-grip selon la survenue d'un événement cardiovasculaire chez les patients avec FEVG \geq 45 % à 1 mois. Major_event : événement majeur. Major_event : Non $p = 0.00071$; Major_event : Oui $p > 1$

4. Résultats de suivi à 1 an

Sur la même durée de suivi médian (35 mois), les événements majeurs dans la population avec une FEVG ≥ 45 % à 1 mois sont décrits dans le **tableau 10** et dans la **Figure 31**. 41 patients ont présenté un événement majeur soit 11.7 % de la population. Il existe la survenue de 14 décès soit 4% de décès toutes causes confondues. 50% des décès sont d'ordre cardiovasculaire (7 décès soit 2%). Les causes de décès cardiovasculaires étaient un AVC, 3 morts subites, 1 hémorragie intra crânienne, 1 orage rythmique, 1 ischémie mésentérique. Les décès non cardiovasculaires étaient 4 COVID, 1 cancer du côlon, 1 leucémie et 1 lymphome de Burkitt. 10 patients soit 3% ont présenté une insuffisance cardiaque, 11 (3%) une récurrence d'infarctus, 3 (0.8%) un AVC d'étiologie cardio-embolique suspectée et 27 (8%) ont été hospitalisés de manière non programmée pour une étiologie cardiovasculaire.

La **figure 31** permet de visualiser la survie globale sans événement majeur à partir de 1 mois de suivi. La survie médiane est proche de 80 %. On remarque que la majeure partie des événements ont lieu dans les 6 premiers mois après l'infarctus.

Paramètres	Major event ≥ 1 (n, %) = 41 (11.7)
Décès toutes causes, n (%)	14 (4)
Décès CV, n (%)	7 (2)
Insuffisance cardiaque, n (%)	10 (3)
Hospitalisation CV non programmée, n (%)	27 (8)
Récidive d'infarctus du myocarde, n (%)	11 (3)
AVC de cause cardio-embolique, n (%)	3 (0.8)

Tableau 10 : Descriptions des événements majeurs recueillis à 1 an de suivi puis tous les ans après l'inclusion chez les patients avec une FEVG $\geq 45\%$ à 1 mois. Suivi médian de 35 mois. CV : cardiovasculaire

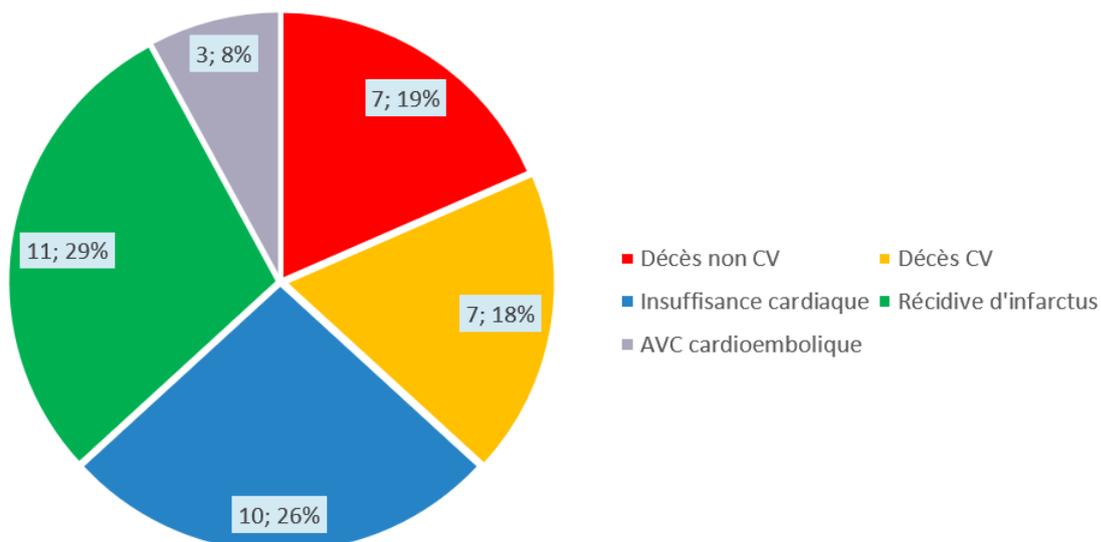


Figure 30 : Descriptions des événements cardiovasculaires recueillis à 1 an de suivi puis tous les ans après l'inclusion chez les patients avec une FEVG $\geq 45\%$ à 1 mois. Suivi médian de 35 mois. CV : cardiovasculaire

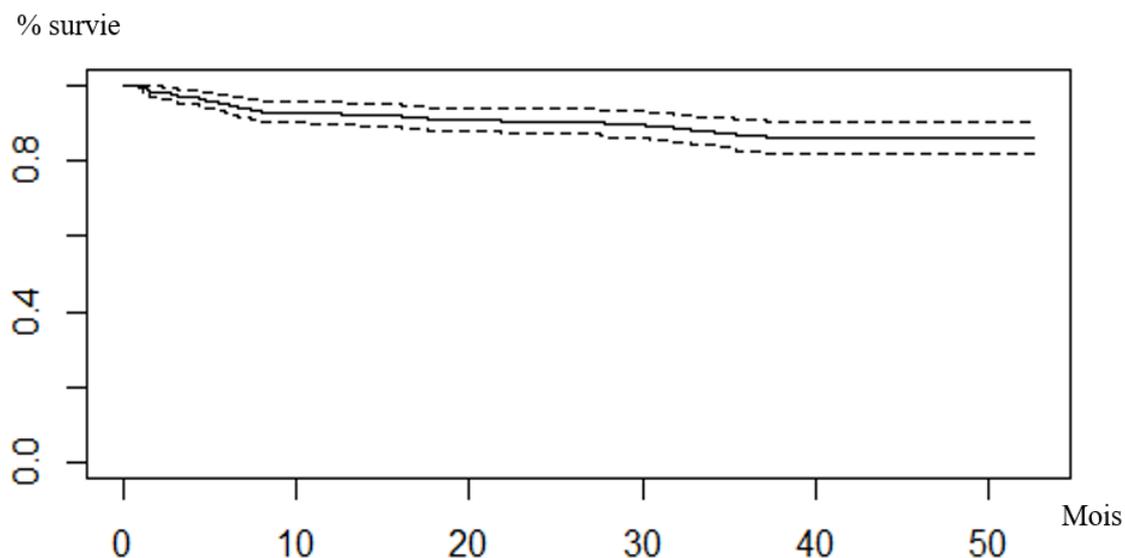


Figure 31 : Survie globale sans événement majeur à partir de 1 mois chez les patients avec une FEVG \geq 45 % à 1 mois.

De nouveau, nous avons étudié la survie selon les paramètres du couplage VA en scindant la population ayant une FEVG \geq 45 % à 1 mois par tertiles de couplage VA. Les **figure 32 et 33** permettent de visualiser la survie sans événement en fonction des tertiles de couplage VA au repos et au hand-grip selon les deux méthodes. Au repos comme au hand-grip, les courbes de survie sans événement sont superposables entre les tertiles selon les deux méthodes (**Figure 32-33**).

Afin d'étudier les différents paramètres et le couplage VA à 1 mois dans cette même population de manière à prendre en compte les variables continues et le temps. Nous avons réalisé une analyse de COX en univariée puis multivariée selon un modèle « Backward » (**Tableau 11**). L'objectif était de repérer les paramètres les mieux corrélés selon le modèle à la survenue d'un événement majeur.

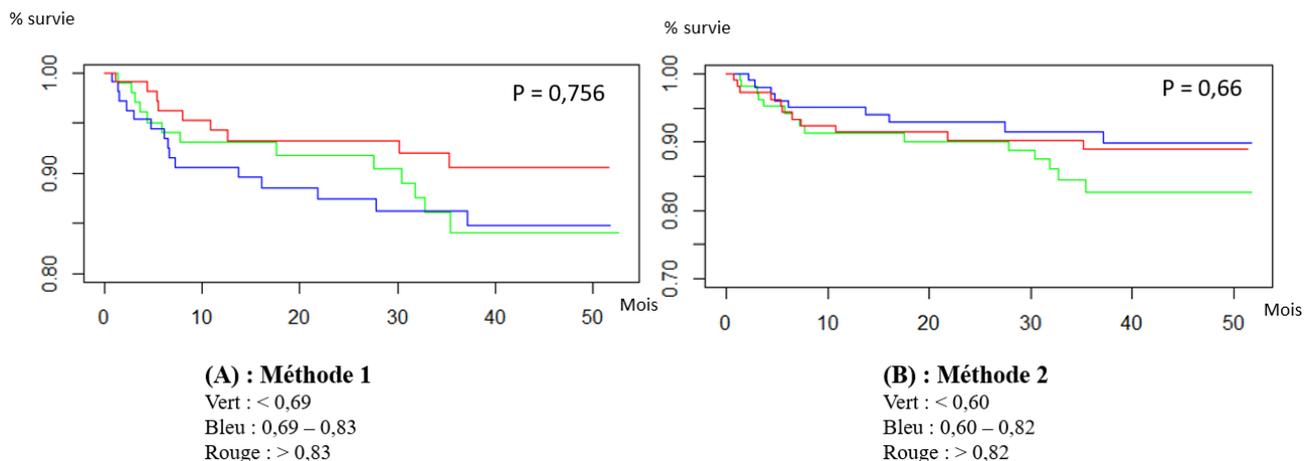


Figure 32 : Survie sans événement majeur à partir de 1 mois en fonction des tertiles de couplage VA au repos selon les 2 méthodes chez les patients avec une FEVG \geq 45 % à 1 mois. (A) : Méthode 1 ; (B) : Méthode 2

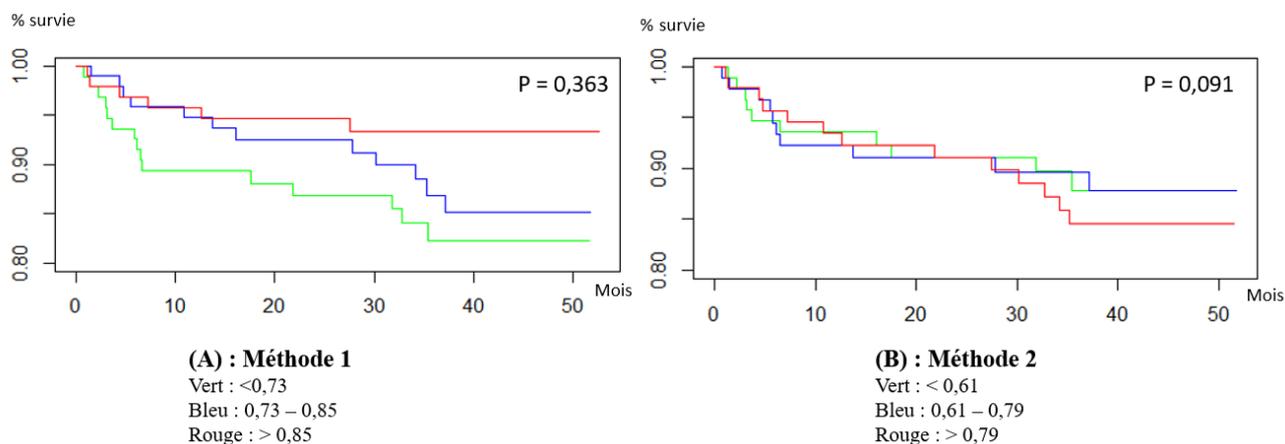


Figure 33 : Survie sans événement majeur à partir de 1 mois en fonction des tertiles de couplage VA au hand-grip selon les 2 méthodes chez les patients avec une FEVG \geq 45 % à 1 mois. (A) : Méthode 1 ; (B) : Méthode 2

En analyse univariée, l'âge élevée ($0,03852 \pm 0,01177$, $p = 0,004$), la présentation d'un STEMI lors de l'hospitalisation initiale ($0,77 \pm 0,31$, $p = 0,01$), d'un diabète ($0,7 \pm 0,37$, $p = 0,05$), un test de marche des 6 min diminué ($-0,004 \pm 0,001$, $p = 0,012$), une valeur plus basse du Strain VG ($-0,09 \pm 0,06$, $p = 0,02$), une augmentation de la masse ventriculaire gauche ($0,015 \pm 0,007$, $p = 0,05$), un volume de l'oreillette gauche plus important ($0,03 \pm$

0,015, $p = 0.03$), une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls au repos ($0,07 \pm 0,02$, $p=0,004$), une augmentation de l'élastance artérielle après la manœuvre du hand-grip ($0,07 \pm 0,002$, $p =0.0001$) et une augmentation de l'Ees selon la méthode 1 au hand-grip ($0,13 \pm 0,04$, $p =0,001$) étaient significativement associés à la survenue d'un événement majeur. L'augmentation du E/E' ($0,02 \pm 0,01$; $p = 0.09$) est associée à la survenue d'un événement de manière non significative. Le couplage VA au repos comme au hand grip et selon les deux méthodes, n'est pas associé à la survenue d'un événement majeur (**Tableau 11**).

En analyse multivariée, le modèle choisit la diminution du TM6 ($-0,005 \pm 0,002$; $p =0,0078$), l'augmentation du volume de l'oreillette gauche indexé ($0,04 \pm 0,02$; $p = 0.018$), et l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls au repos ($0,09 \pm 0,02$; $p=0.0001$) comme les meilleures variables parmi les précédentes significativement associées à la survenue d'un événement clinique majeur (**Tableau 11**).

Données	Univarié $\beta \pm SE$	P	Multivarié	P
Age	$0,03852 \pm 0,01177$	0,004		
Sexe masculin	$0,32 \pm 0,35$	0,36		
HTA	$0,48 \pm 0,32$	0,13		
Diabète	$0,7 \pm 0,37$	0,05		
Dyslipidémie	$0,5 \pm 0,32$	0,09		
IMC	$-0,006 \pm 0,03$	0,85		
Pic troponine	$-0,00005 \pm 0,00005$	0,30		
NtproBNP initial	$0,00005 \pm 0,00002$	0,29		
LDL initial	$-0,6 \pm 0,38$	0,10		
SCA ST-sus	$0,77 \pm 0,31$	0,01		
FEVG initial	$-0,015 \pm 0,017$	0,34		
Furosemide	$0,35 \pm 0,7$	0,64		

NtproBNP à 1 mois	0,0002 ± 0,0005	0,68		
TM6	-0,004 ± 0,001	0,012	-0,005 ± 0,002	0,0078
FEVG à 1 mois	-1,86 ± 2,2	0,39		
VES	-0,005 ± 0,009	0,55		
VTDVG	0,0003 ± 0,005	0,95		
SLG	-0,09 ± 0,06	0,02		
MVGi	0,015 ± 0,007	0,05		
E/E'	0,02 ± 0,01	0,09		
VOGi (mL/m ²)	0,03 ± 0,015	0,03	0,04 ± 0,02	0,018
TAPSE	-0,02 ± 0,04	0,65		
VOP repos	0,07 ± 0,02	0,004	0,09 ± 0,02	0,0001
Elastance arterielle repos	0,086 ± 0,08	0,25		
Ees_met1 repos	0,05 ± 0,06	0,44		
Ees_met2 repos	0,016 ± 0,07	0,81		
Couplage VA repos methode 1	0,44 ± 0,84	0,59		
Couplage VA repos methode 2	0,13 ± 0,14	0,37		
VOP HG	0,01 ± 0,04	0,69		
Elastance_arterielle HG	0,07 ± 0,002	0,0001		
Ees_met1 HG	0,13 ± 0,04	0,001		
Ees_met2 HG	0,0003 ± 0,12	0,99		
Couplage VA HG methode 1	-2,6 ± 1,4	0,06		
Couplage VA HG methode 2	-0,47 ± 0,68	0,49		

Tableau 11 : Analyse de COX (univariée et multivariée) à la recherche d'une association entre la survenue d'un événement majeur et les paramètres cliniques, échographiques et du couplage VA au repos et au hand-grip à 1 mois de suivi chez les patients avec une FEVG ≥ 45 % à 1 mois. Résultats exprimés selon $\beta \pm SE$, p significatif < 0.05. HTA : Hypertension artérielle. IMC : indice de masse corporelle, SCA ST-sus :

syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST, FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche, TM6 : Test de marche des 6 min, VES : Volume éjection systolique (SBP : Simson Biplan), VTDVG : Volume télédiastolique du ventricule gauche, SLG : Strain VG ; MVGi : Masse ventricule gauche indexée, E/E' moy : E/E'moy mitral, VOGi : Volume indexé de l'oreillette gauche, TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion, Ea : Elastance artérielle, Ees : Elastance télésystolique du ventricule gauche, Couplage VA : couplage Ventriculo-artériel, HG : Hand-grip, VOP : vitesse de onde de pouls.

V. Discussion

A. Principaux résultats

Nous avons observé que 53 patients ont présenté un événement majeur de mi-janvier 2018 à juin 2022 sur 407 patients après avoir exclu les perdus de vue soit 13 % d'événements cliniques majeurs. Parmi eux la plupart ont eu lieu durant les 6 premiers mois de suivi, ce qui note l'importance du suivi précoce post infarctus dans notre routine clinique et la recherche de facteurs prédictifs d'événements cardiovasculaires. C'est pourquoi nous avons choisi la réalisation d'une consultation étendue à 1 mois de suivi afin de dépister les sujets à risques.

Après stratification sur la FEVG à 1 mois, les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique avec une FEVG altérée < 45 % étaient au nombre de 37 dont 2 perdus de vue et 12 ayant présenté un événement majeur soit 34,2%. Les facteurs prédictifs d'événements majeurs sur cette population en univarié étaient la diminution de la FEVG initiale et la FEVG à 1 mois, l'altération du test de marche des 6 min et l'augmentation du couplage ventriculo-artériel au hand-grip selon la méthode 2. En analyse multivariée, le modèle de Cox Backward choisissait la diminution de la FEVG initiale comme le meilleur facteur prédictif d'un événement majeur. Nous avons noté une tendance à la diminution de la survie sans événement majeur lorsque le couplage ventriculo-artériel augmente, selon les deux

méthodes, au repos sans différence significative probablement par manque de puissance (n=35) (**Annexe 3 - Figure 32**). Concernant les résultats du couplage VA au hand-grip, celui-ci permettait de démasquer les événements majeurs uniquement via la méthode 2 selon l'analyse de Cox en univarié. Toutefois après exclusion des valeurs extrêmes du couplage VA, celui-ci n'était pas prédicteur d'événement clinique (**Annexe 4 – Figure 33**).

Nos résultats sont concordants avec l'apport pronostique fort de l'altération de la FEVG dans cette population (9,10). Les altérations du couplage VA au repos comme au hand-grip ne sont pas sélectionnées dans le modèle multivarié en raison de la force de l'association entre la FEVG et les événements majeurs. Toutefois le couplage VA pourrait être un prédicteur d'événement car il permet de prendre en compte à la fois tous les paramètres dépendant du ventricule gauche (inotropisme, pré charge) mais aussi de l'arbre artériel (postcharge et rigidité artérielle). Il serait intéressant de poursuivre notre étude afin d'obtenir un plus grand effectif sur cette population afin de démontrer une possible significativité. Antonini et al, ont démontré que des valeurs de couplage VA > 1.47 dans une population de coronarien avec une FEVG à 47 ± 13 % chez 41 patients permettait de prédire les événements de façon indépendante. Ces derniers résultats sont probablement liés par les patients ayant une FEVG altérée (36). Ky et al, ont démontré chez 466 patients atteints d'une insuffisance cardiaque à FEVG altérée que l'augmentation du couplage VA (Ea/Ees) était fortement associée à la dyspnée NYHA, l'augmentation des Nt-pro-BNP et à la survenue d'événements cardiovasculaires (37).

Concernant la population avec une FEVG $\geq 45\%$, les patients étaient au nombre de 359 avec 8 perdus de vue (2.2%) dont 41 ayant présenté un événement majeur soit 11.7 %. Les patients ayant présenté des événements majeurs étaient plus âgés, avaient plus favorablement un antécédent de coronaropathie ou de dyslipidémie. De plus il y avait un taux de NT-pro-BNP significativement plus élevé lors de l'hospitalisation initiale. Les facteurs

prédictifs significatifs d'événements majeurs sur cette population en univarié étaient le fait d'être plus âgé, de présenter un diabète ou un STEMI, la diminution de la valeur du test de marche de 6 minutes à 1 mois, la diminution du Strain VG à 1 mois, l'augmentation du volume indexé de l'oreillette gauche, l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls au repos et l'augmentation de l'élastance artérielle au hand-grip. Le modèle multivarié de Cox « backward » retenait comme les meilleurs facteurs prédictifs d'un événement l'altération du TM6, l'augmentation du volume de l'OG et l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls au repos. Le couplage ventriculo-artériel au repos ou au hand-grip ne permettait pas de prédire les événements majeurs dans cette population.

1. Retour sur le couplage ventriculo-artériel.

L'évaluation du couplage ventriculo-artériel n'est pas réalisée en routine clinique mais son rôle est fondamental en physiologie cardiovasculaire. Comme l'a souligné Borlaug, le système ventricule gauche-aorte est compliant, ce qui permet d'éviter d'amples variations de pression artérielle pouvant entraîner des atteintes d'organes. La compliance de l'arbre vasculaire est surtout due aux vaisseaux proximaux de conductance et la rigidité (ou élastance) du ventricule gauche est fortement liée à celle de l'arbre artériel afin d'optimiser le travail mécanique du ventricule gauche et de maintenir une fraction d'éjection conservée (19).

On note que dans notre population à FEVG altérée le couplage VA médian au repos était de 1,0 [0,94 ; 1,21] selon la méthode 1 et 1,57 [1,20 ; 2,13] selon la méthode 2, alors que dans l'étude d'Antohi (sur de faibles effectifs), il était de 1,2. (44)

On note que notre population à FEVG préservée le couplage VA médian était de 0,74 selon la méthode 1 et 0,70 selon la méthode 2 ce qui est comparable à l'étude d'Antohi dans la sous-population à FEVG préservée ($0,67 \pm 0,19$) (44). La valeur du couplage n'a pas

permis de prédire les évènements dans notre sous-population à FEVG préservée. Cela peut être expliqué par l'augmentation parallèle et de même ordre de l'élastance artérielle et de l'élastance télésystolique du ventricule gauche qui entraîneraient un ratio de couplage normal lorsque les patients sont stabilisés et avec une bonne observance thérapeutique comme dans notre étude.

2. Retour sur l'évaluation de l'arbre artériel

Il faut relever que dans notre sous-population à FEVG altérée, la VOP médiane de repos était de 9,9 m/s, ce qui est plus faible que dans l'étude d'Anastasio où elle était de 11,2 m/s chez 85 patients atteints d'une insuffisance cardiaque à FEVG altérée. (45)

Il faut noter que dans notre étude, la sous population à FEVG préservée, présentait une VOP médiane de 10,10 m/s, cela est comparable à l'étude d'Anastasio où elle était de 10,7 m/s chez 69 patients atteints d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée. (45)

Ikonomidis et al, ont décrit le phénomène de rigidité artérielle accrue dans l'HFpEF concernant des patients plus âgés, comorbides avec notamment de l'hypertension et du diabète conséquence d'une élévation importante de l'élastance artérielle. La rigidité cardiaque augmente chez ses patients pour ainsi contrebalancer cette augmentation de post charge. Ainsi les auteurs préconisent l'évaluation isolée des différentes valeurs permettant le calcul du couplage VA que nous retrouvons significatives dans notre étude tel que l'augmentation de l'élastance artérielle ou de la vitesse de l'onde de pouls. (29)

3. Retour sur le handgrip

Bombardini et al, ont démontré chez 891 patients atteints de coronaropathie qu'après une échographie cardiaque de stress négative, les patients avec une réserve de couplage VA altérée (illustrée par un delta du ratio Ea/Ees entre le repos et le pic de stress) avaient tendance à faire plus d'événements cardiovasculaires par rapport à ceux ayant une réserve

de couplage préservée(46,47). Notre idée était d'utiliser le hand-grip pour remplacer cette échographie de stress qui est moins accessible dans l'évaluation de routine et requiert une formation spécialisée. La manœuvre du hand-grip avait été utilisée de la sorte comme nous l'avons vu dans une population afin de démasquer des insuffisances mitrales sévères asymptomatiques à l'effort (40). Toutefois le hand-grip ne permettait pas de démasquer les événements dans notre étude probablement car il était difficilement réalisable pour une grande partie de la population notamment les patients les plus âgés qui ont présenté plus favorablement un événement majeur. Il est difficile de vérifier en pratique clinique que les patients effectuent un effort de même ampleur lors de la manœuvre de hand-grip.

B. Forces

Notre étude était prospective avec peu de patients perdus de vue (2.7%). Ces patients n'ont pas répondu à leur entretien téléphonique mais n'étaient pas décédés après appel de leur mairie de naissance. Tous les événements majeurs étaient vérifiés et les litiges discutés en comité d'adjudication afin d'éviter le biais de classement. Nous avons inclus un nombre de patients importants (n=418) et réalisé une analyse de survie par tertiles sans faire un choix de cutt-off élevé du couplage VA. D'ailleurs nous pouvons remarquer que les tertiles les plus élevés du couplage VA correspondent à des chiffres relativement normaux chez nos patients à FEVG préservée qui sont traités de manière exhaustive. Cela avait pour conséquence la diminution de la rigidité artérielle et le remodelage inverse du ventricule gauche (48–51).

De plus nous avons stratifié les patients selon leur FEVG contrairement aux études précédentes dans lesquelles uniquement les FEVG altérées étaient concernées ou alors une dispersion sur la FEVG pouvait être présente.

Nos mesures du couplage ventriculo-artériel étaient relevées par un examen standardisé via le Sphygmocor afin d'éviter les biais de mesure (43). Le Sphygomcor permet de

reconstruire la courbe de pression artérielle centrale et d'obtenir la pression télésystolique du VG. Cela est à souligner car de nombreux articles utilisent une formule basée sur la pression artérielle au brassard ou utilisent le strain longitudinal global. (52) Tous les patients ont été évalués à 1 mois par différents praticiens mais faisant partie de la même équipe du service d'exploration fonctionnelle du CHU de Lille et sur la même machine d'échographie (VIVID 9 de General-Electric). Les résultats obtenus concernant les valeurs du couplage VA concordent avec la littérature selon la FEVG des patients. L'étude menée par ASANOI et al, retrouve chez trois groupes de population selon leur FEVG (groupe A : FEVG > 66%, groupe B : FEVG 40-59 % et groupe C : FEVG < 40%) des valeurs de couplage VA respectivement de 0.46 +/- 0.46 ; 0.9 +/- 0.21 et 2.5 +/- 2.03. Il n'y avait que le groupe C, soit les patients avec une FEVG < 40%, qui avait un couplage VA significativement augmentée par rapport aux 2 groupes précédents. (53)

C. Limites

Notre étude était monocentrique au CHU de Lille et l'inclusion des patients n'était pas consécutive. Notre population était majoritairement masculine et composée de STEMI. Cela a pu engendrer un biais de sélection. Il est désormais reconnu que les femmes sont sous-représentées dans les études cardiovasculaires, une étude britannique récente a montré que l'incidence d'infarctus du myocarde est supérieure chez les hommes : sur 471 998 patients, 5081 ont développé un infarctus du myocarde dont 28% de femmes, notre étude n'échappe pas à ce biais (54). Malgré le peu de patient perdus de vue, il existe toutefois un potentiel biais de sélection même si celui-ci reste minime.

Les analyses de COX n'ont pas pu être réalisées sur l'ensemble des patients évalués à 1 mois par manque de donnée. Cela a pu engendrer un biais d'attrition. Certaines données sont manquantes notamment des variables biologiques ou des mesures échographiques non réalisables devant une mauvaise échogénicité des patients. Nous aurions voulu mettre en

évidence l'impact pronostic du Nt-pro-BNP mesuré à 1 mois dans notre population mais cette analyse n'est pas significative car nous n'avons que 93 patients avec ce dosage.

Concernant le hand-grip, malgré la simplicité théorique de la manœuvre clinique et son accessibilité en routine clinique, celle-ci fut difficile pour un grand nombre de patient. En effet, il était difficile de maintenir leur force de manière continue sur toute la durée de l'échographie devant les nombreux paramètres à recueillir. Cette manœuvre fut d'autant plus compliquée pour les patients les plus âgés qui étaient volontiers dans le groupe ayant présenté un événement majeur lorsqu'il s'agissait d'une FEVG préservée.

Concernant les mesures des valeurs du couplage VA selon les deux méthodes, on retrouve des valeurs différentes malgré leurs corrélations indépendantes avec des valeurs de couplage VA mesurées de manière invasive. Cela reste expliqué par des méthodes de calculs complètement différentes. (22,23)

D. Perspectives

Nous avons vu que l'infarctus du myocarde et ses complications restent un problème de santé public. De nos jours, nous avons des facteurs prédictifs puissants concernant les patients avec une insuffisance cardiaque à FEVG altérée en post-infarctus mais il n'est pas possible de prévoir en routine clinique comment vont évoluer les patients ayant une FEVG préservée ou modérément altérée de manière simple. A l'heure de la médecine personnalisée cela constitue un écueil certain. En effet, nous traitons les patients faisant un SCA de la même manière et avec les mêmes types de molécules sans forcément être certain du bénéfice. Il est pourtant avéré que tout traitement est à l'origine d'effets indésirables tel que la dysfonction érectile concernant les bêtabloquants ou l'apparition d'une insuffisance rénale aigue sous IEC/ARA2. Malgré les limites de notre étude, celle-ci montre que des paramètres de la rigidité artérielle tel que l'élastance artérielle ou la vitesse de l'onde de pouls

pourraient permettre de dépister une population qui serait « plus rigide » au niveau artériel afin de suivre ses patients de façon plus rapprochée. Des études sont indispensables afin de rechercher des facteurs prédisposant à la survenue d'événements cardiovasculaires dans cette population afin d'assurer un meilleur suivi de nos patients. De plus il serait intéressant de réaliser cette étude de manière multicentrique et sur une plus longue période afin d'obtenir des résultats plus robustes.

Le couplage ventriculo-artériel peut aussi être évalué dans d'autres cardiopathies ou d'autres pathologies vasculaires avant la survenue d'une cardiopathie. Saeed et al, ont montré l'impact positif des traitements du diabète tels que les analogues du GLP-1 et des SGLT2 sur le couplage ventriculo-artériel et la survenue d'une cardiopathie (55). De nombreuses études ont montré l'impact bénéfique des traitements de l'insuffisance cardiaque sur les valeurs du couplage VA (29,48–51). L'altération du couplage VA a pu être étudiée sur des cardiopathies valvulaires tel que le rétrécissement aortique ou l'insuffisance mitrale. (56,57)

Nous avons souligné la prépondérance des hommes dans notre étude, il est pourtant reconnu que les femmes sont sur-représentées dans la population d'insuffisants cardiaques à FEVG préservée et qu'une clé de compréhension pourrait résider dans le fait que les femmes, l'âge avançant, ont une élastance artérielle plus élevée que les femmes jeunes et cela dans des proportions beaucoup plus importantes que chez l'homme. Il serait intéressant d'analyser l'interaction du sexe sur le couplage ventriculoartériel (19,58).

VI. Conclusion

Notre étude a permis d'étudier dans une population de post-infarctus la relation entre le ventricule gauche et l'arbre artériel de manière non invasive en routine clinique. Après stratification sur la FEVG, les paramètres de routine tel que la diminution de la FEVG initiale

ou à 1 mois, le test de marche de 6 min sont des paramètres robustes de suivi de nos patients présentant une FEVG altérée. Toutefois le couplage VA selon la méthode 2 pourrait être un marqueur de risque de survenue d'événements cliniques majeurs au repos. L'apport du handgrip reste incertain et cette manœuvre fastidieuse la rend peu opérante en routine clinique. Le couplage VA reste moins robuste que l'altération de la FEVG dans cette population. Concernant la population à FEVG modérément altérée ou préservée, nous n'avons à l'heure actuelle pas de facteur prédictif robuste concernant le dépistage des événements cardiovasculaires. Des marqueurs de la rigidité artérielle tels que l'élastance artérielle ou la vitesse de l'onde de pouls pourraient permettre de dépister et de suivre de manière plus rapprochée ce profil de patient. Le ratio de couplage VA (Ea/Ees) au repos comme au hand-grip ne sont pas associés à la survenue d'événements majeurs dans cette population dans notre étude. Enfin le hand-grip dont le but était de simuler un effort de la vie quotidienne, n'a pas permis de mettre en évidence une désadaptation du couplage VA chez les patients qui ont présenté un événement majeur. Cette manœuvre a été difficilement réalisable chez de nombreux patients.

Des études complémentaires multicentriques sont nécessaire afin d'étudier plus en profondeur l'impact de l'altération du couplage VA en post-infarctus notamment dans une population à FEVG normale ou modérément altérée. Il conviendra d'étudier chaque paramètre du couplage VA de manière isolée sur la survenue d'événements cardiovasculaires afin de pouvoir orienter notre prise en charge chez les patients à risques dans les 6 premiers mois après leur infarctus du myocarde.

VII. Annexes

Annexe 1 : Feuille de suivi standardisée



RIGID-MI

Suivi patient

Nom Prénom

Date de naissance Num Patient.....

Date BO.....

Données issues de

1. Sillage oui non Date

2. Cardiologue oui non Nom Num tél Date

3. Médecin traitant oui non Nom Num tél Date

4. Patient oui non Num tél Date

5. Mairie de naissance oui non Lieu Date

6. Date dernier contact vivant

Synthèse des évènements

Décès oui non Date Motif :

AVC/AIT oui non Date

Revascularisation coronaire oui non Date

IDM oui non Date

Insuffisance cardiaque oui non Date

Hospitalisation CV oui non Date

Motif

Remarques

Annexe 2 : Explications suivi et définitions des MACE



RIGID-MI

Explications

DEROULEMENT DU SUIVI

1. Commencer le suivi par une analyse sur Sillage
 - a. si les informations sont jugées incomplètes, passer à étape 2
 - b. si les informations sont jugées complètes, fin du suivi
2. Appeler le cardiologue traitant
 - a. si les informations sont jugées incomplètes, passer à étape 3
 - b. si les informations sont jugées complètes, fin du suivi
3. poursuivre sur le même modèle jusqu'à l'étape 6

Se faire faxer les documents permettant de définir les évènements au 03.20.44.44.14 et les joindre à la feuille de suivi

DEFINITIONS

AVC / AIT

Présence de séquelles de lésions tissulaires à l'imagerie cérébrale par Scanner et/ou IRM au décours d'une anomalie neurologique focale à l'origine de sa prise en charge.

*L'item 2.0 STROKE **inclus** :*

Les AVC hémorragiques : présence d'un saignement intracrânien.

Les AVC ischémiques : présence d'un infarctus cérébral ou d'une séquelle d'AVC ischémique.

*L'item 2.0 STROKE **exclus** :*

Les accidents ischémiques transitoires (AIT) définis par l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale leur définition « moderne » n'est plus basée sur la résolution < 24h du déficit neurologique mais sur l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale. [2]

Revascularisation coronaire

Revascularisation d'une **artère coronaire** par l'une des 3 techniques suivantes
(au moins 1 des 3 critères suivants) :

- A.** angioplastie transluminale par voie percutanée ;
- B.** pose de stent ;
- C.** chirurgie de pontage d'artère coronaire.

3 situations possibles : **1.1 OU 1.2**

1.1= Infarctus du myocarde (IDM) non fatal : (les 2 critères A et B suivants)

A. Augmentation d'une ou plusieurs des enzymes cardiaques spécifiques suivantes au dessus de la limite supérieure de la normale (99^e percentile) du laboratoire qui a réalisé le dosage (au moins 1 des 2 critères suivant) :

A1 Troponine (I, T ou TnTcf détail en dessous)

A2 CPK MB (pour les IDM apparus avant l'ère de la Troponine)

Pour tenir compte des méthodes de dosage qui ont changé, le tableau résume les valeurs limites correspondantes, permettant l'adjudication.

Date	Troponine	limite supérieure (=99 ^e percentile) en µg/L
avant 17/01/2006	I	0,15
18/01/2006 au 07/10/2010	T	0,03
depuis le 08/10/2010	ultra sensible (=hs=TnT)	0,014

ET (au moins 1 des 3 critères suivant) : [1]

B1. Symptôme clinique d'ischémie (douleur thoracique typique ou non) ;

B2. Signes ECG d'ischémie (au moins 1 des critères suivant) :

B

- modifications du ST ou de l'onde T ;
- nouveau bloc de branche gauche (BBG) ;
- apparition d'ondes Q pathologiques sur l'ECG ;

B3. Mise en évidence à l'imagerie de nouveaux segments myocardiques non viables.

1.2= Découverte de la séquelle d'un IDM silencieux non connu au préalable

(au moins 1 des 3 critères suivants) :

A. Apparition de nouvelles ondes Q avec ou sans symptômes.

B. Mise en évidence à l'imagerie d'une perte de myocarde viable, amincie, akinétique.

C. Des résultats d'examens en faveur d'un infarctus du myocarde semi-récent ou ancien.

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 :

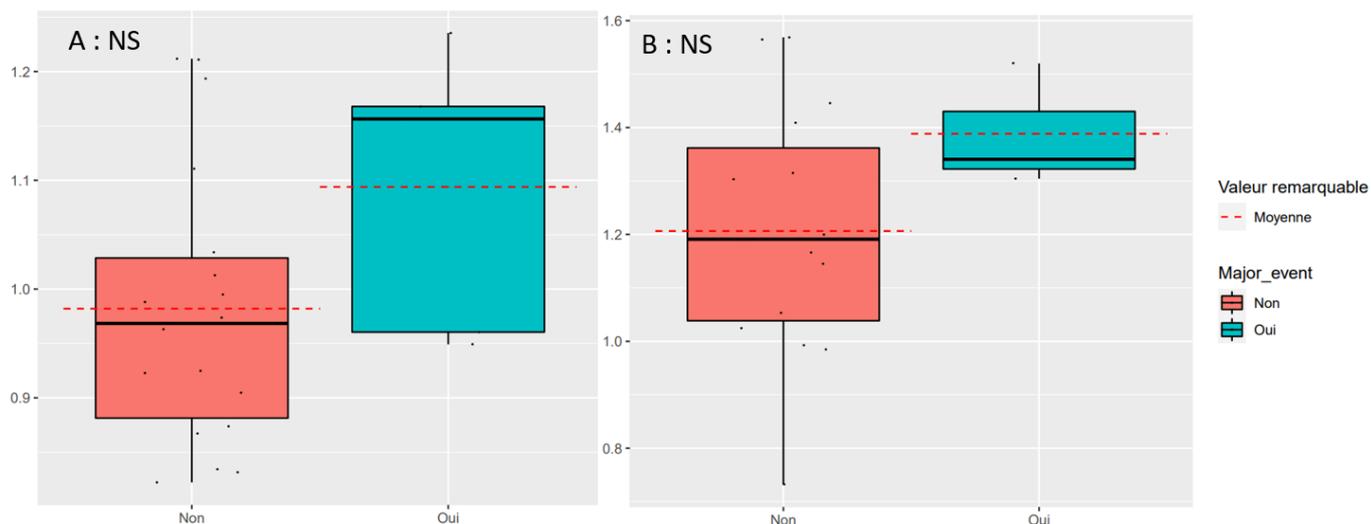
	élévation du NT-Pro BNP en ng/L †[3-6]	élévation du BNP† en ng/L
Age < 50 ans :	> 450	>100
Age entre 50-74 ans	> 900	>200
Age ≥ 75 ans	> 1800	>400
MDRD < 30 ml/min/1,73m ²	> 2000	>500

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

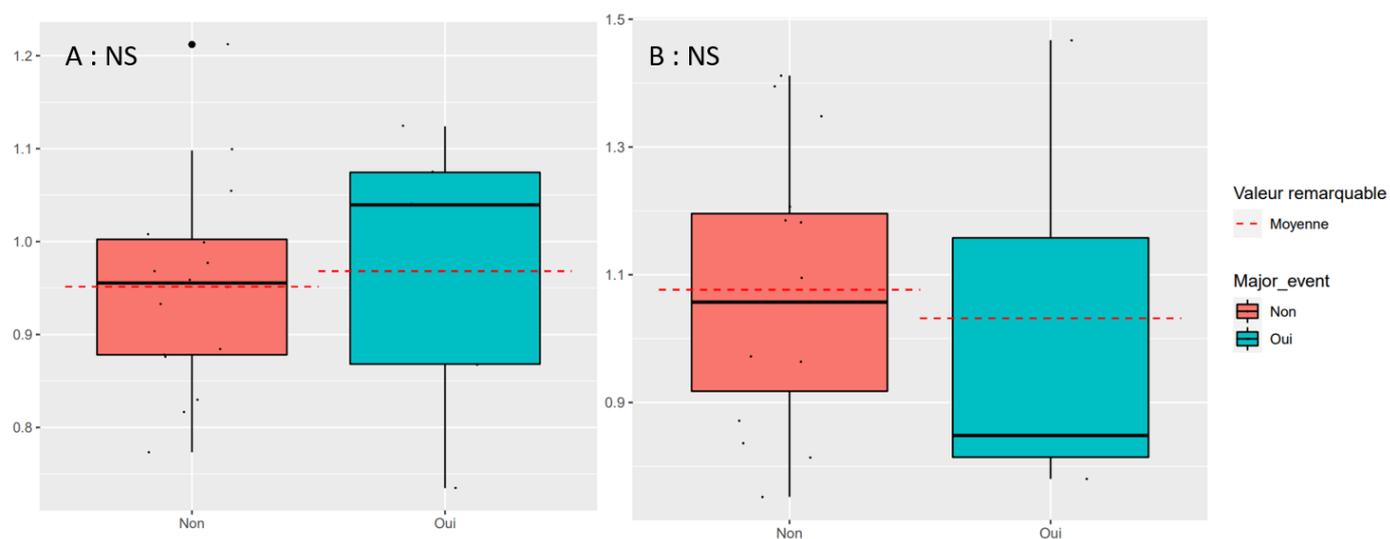
A. des signes liés à une insuffisance cardiaque ;

B. une dyspnée (ou des œdèmes périphériques) **AVEC** élévation du NT-Pro BNP ou du BNP comme précisé ci-dessus.

Annexe 3 : Couplage VA (Ea/Ees) au repos décrit par la méthode 1 (A) et la méthode 2 (B) et selon la survenue d'un événement majeur chez les patients avec FEVG < 45 % à 1 mois. Major_event : événement majeur.



Annexe 4 : Couplage VA (Ea/Ees) au hand-grip décrit par la méthode 1 (A) et la méthode 2 (B) et selon la survenue d'un événement majeur chez les patients avec FEVG < 45 % à 1 mois. Major_event : événement majeur.



VIII. Bibliographie

1. Infarctus du myocarde [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde>
2. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 14 nov 2017;136(20):1908-19.
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. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Manemann SM, Chamberlain AM, Jiang R, et al. Atherosclerotic Burden and Heart Failure After Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 1 mai 2016;1(2):156-62.
5. Liem SS, van der Hoeven BL, Oemrawsingh PV, Bax JJ, van der Bom JG, Bosch J, et al. MISSION!: Optimization of acute and chronic care for patients with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 1 janv 2007;153(1):14.e1-14.e11.
6. 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.
7. Hallén J. Troponin for the Estimation of Infarct Size: What Have We Learned? *CRD*. 2012;121(3):204-12.
8. 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.
9. 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. *European Heart Journal*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
10. 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.
11. Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. déc 1997;30(7):1618-24.

12. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ, Holmes DR, Ajmone Marsan N, et al. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling: Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *JACC Heart Fail.* févr 2020;8(2):131-40.
13. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2 févr 2010;121(4):505-11.
14. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 1 août 2005;289(2):H501-12.
15. Sagawa K, Lie RK, Schaefer J. Translation of Otto Frank's paper « Die Grundform des Arteriellen Pulses » *Zeitschrift für Biologie* 37: 483-526 (1899). *J Mol Cell Cardiol.* mars 1990;22(3):253-4.
16. Suga H, Sagawa K. Instantaneous Pressure-Volume Relationships and Their Ratio in the Excised, Supported Canine Left Ventricle. *Circulation Research.* 1 juill 1974;35(1):117-26.
17. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM. End-systolic pressure/volume ratio: A new index of ventricular contractility. *American Journal of Cardiology.* 1 nov 1977;40(5):748-53.
18. Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol.* 2012;3:90.
19. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-Vascular Interaction in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* janv 2008;4(1):23-36.
20. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 24 sept 2013;62(13):1165-72.
21. Takeuchi M, Igarashi Y, Tomimoto S, Odake M, Hayashi T, Tsukamoto T, et al. Single-beat estimation of the slope of the end-systolic pressure-volume relation in the human left ventricle. *Circulation.* janv 1991;83(1):202-12.
22. Chen CH, Fetcs B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *Journal of the American College of Cardiology.* 1 déc 2001;38(7):2028-34.
23. Shishido T, Hayashi K, Shigemi K, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K. Single-beat estimation of end-systolic elastance using bilinearly approximated time-varying elastance curve. *Circulation.* 17 oct 2000;102(16):1983-9.
24. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol.* nov 1983;245(5 Pt 1):H773-780.

25. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng.* 1984;12(2):163-89.
26. DeWitt ES, Black KJ, Kheir JN. Rodent Working Heart Model for the Study of Myocardial Performance and Oxygen Consumption. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 16 août 2016;(114):e54149.
27. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput.* 1 févr 2009;47(2):131-41.
28. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: « establishing normal and reference values ». *Eur Heart J.* oct 2010;31(19):2338-50.
29. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* avr 2019;21(4):402-24.
30. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng.* 1992;20(1):41-62.
31. Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. *Artery Res.* mars 2013;7(1).
32. Khalafbeigui F, Suga H, Sagawa K. Left ventricular systolic pressure-volume area correlates with oxygen consumption. *Am J Physiol.* nov 1979;237(5):H566-569.
33. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J.* juin 1993;125(6):1659-66.
34. Kolh P, Lambermont B, Ghuysen A, D'Orio V, Gerard P, Morimont P, et al. Alteration of left ventriculo-arterial coupling and mechanical efficiency during acute myocardial ischemia. *Int Angiol.* juin 2003;22(2):148-58.
35. Voorhees AP, Han HC. Biomechanics of Cardiac Function. *Compr Physiol.* 20 sept 2015;5(4):1623-44.
36. Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu BA, Popescu AC, Ginghina C, Leballi E, et al. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. *J Am Soc Echocardiogr.* nov 2009;22(11):1239-45.
37. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 24 sept 2013;62(13):1165-72.
38. LEMAN B. Evaluation du couplage ventriculo-artériel en pratique clinique et influence de paramètres modifiant les conditions de charge. Etude d'une population présentant une

altération de la fonction ventriculaire gauche en post-infarctus [Thèse]. [Lille]: Lille 2; 2018.

39. Hietanen E. Cardiovascular responses to static exercise. *Scand J Work Environ Health*. déc 1984;10(6 Spec No):397-402.
40. Alachkar MN, Kirschfink A, Grebe J, Almalla M, Frick M, Milzi A, et al. Dynamic handgrip exercise for the evaluation of mitral valve regurgitation: an echocardiographic study to identify exertion induced severe mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging*. mars 2021;37(3):891-902.
41. Rinder MR, Miller TR, Ehsani AA. Effects of endurance exercise training on left ventricular systolic performance and ventriculoarterial coupling in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal*. 1 juill 1999;138(1):169-74.
42. 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.
43. Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse (Basel)*. janv 2017;4(4):180-92.
44. Antohi EL, Chioncel O, Mihaileanu S. Overcoming the Limits of Ejection Fraction and Ventricular-Arterial Coupling in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750965.
45. Anastasio F, Testa M, Ferreri C, Rossi A, Ruocco G, Feola M. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients: The Prognostic Role of Pulse Wave Velocity, Augmentation Index and Stiffness Index. *J Clin Med*. 17 juin 2022;11(12):3507.
46. Bombardini T, Galderisi M, Agricola E, Coppola V, Mottola G, Picano E. Negative stress echo: further prognostic stratification with assessment of pressure-volume relation. *Int J Cardiol*. 23 mai 2008;126(2):258-67.
47. Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. *Biomed Res Int*. 2013;2013:235194.
48. Iakovou I, Karpanou EA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK, Cokkinos DV. Assessment of arterial ventricular coupling changes in patients under therapy with various antihypertensive agents by a non-invasive echocardiographic method. *Int J Cardiol*. sept 2004;96(3):355-60.
49. Dekleva M, Lazic JS, Soldatovic I, Inkrot S, Arandjelovic A, Waagstein F, et al. Improvement of Ventricular-Arterial Coupling in Elderly Patients with Heart Failure After Beta Blocker Therapy: Results from the CIBIS-ELD Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. juin 2015;29(3):287-94.
50. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 10 sept 2011;71(13):1689-701.

51. 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.
52. Pugliese NR, Balletti A, Armenia S, De BN, Faita F, Mengozzi A, et al. Ventricular-Arterial Coupling Derived From Proximal Aortic Stiffness and Aerobic Capacity Across the Heart Failure Spectrum. *JACC: Cardiovascular Imaging*. sept 2022;15(9):1545-59.
53. Asanoi H, Sasayama S, Kameyama T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res*. août 1989;65(2):483-93.
54. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 7 nov 2018;363:k4247.
55. Saeed S, Holm H, Nilsson P. Ventricular-arterial coupling as a potential therapeutic target in diabetes. *J Pak Med Assoc*. nov 2021;71(11):2637-40.
56. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 19 juill 2005;46(2):291-8.
57. Starling MR. Left ventricular pump efficiency in long-term mitral regurgitation assessed by means of left ventricular-arterial coupling relations. *Am Heart J*. mai 1994;127(5):1324-35.
58. Najjar SS, Schulman SP, Gerstenblith G, Fleg JL, Kass DA, O'Connor F, et al. Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise. *J Am Coll Cardiol*. 4 août 2004;44(3):611-7.

AUTEUR : Nom : FAVATA

Prénom : Francesco

Date de soutenance : 4 octobre 2022

Titre de la thèse : Valeur prédictive du couplage ventriculo-artériel au repos et au hand-grip dans une population de post-infarctus : Cohorte RIGID-MI

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : *Cardiologie*

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

Mots-clés : infarctus du myocarde ; syndrome coronarien aigu ; couplage ventriculo-artériel ; hand-grip ; pronostic ; rigidité artérielle ; élastance artérielle ; élastance télésystolique

Contexte : L'infarctus du myocarde (IDM) est une problématique de santé publique à l'origine de morbi-mortalité (insuffisance cardiaque notamment). La prédiction des événements reste difficile. Nous souhaitons étudier la relation entre le ventricule gauche et l'arbre artériel en s'intéressant au couplage ventriculo-artériel (CVA). L'objectif de notre travail est d'évaluer l'apport pronostique du CVA au repos et après une manœuvre de hand-grip (HG) en post-infarctus afin d'améliorer la prédiction des événements.

Méthode : L'étude était monocentrique prospective au CHU de Lille. 418 patients ayant présenté un IDM ont été inclus de janvier 2018 à juin 2021. Tous les patients ont bénéficié d'une consultation de suivi à 1 mois permettant un recueil des paramètres cliniques, échographiques et du CVA selon 2 méthodes non invasives au repos et après HG. Un suivi téléphonique a permis de recueillir la survenue des événements. Le critère de jugement principal composite était constitué de la survenue d'un décès toute cause, une hospitalisation cardiovasculaire non programmée, une insuffisance cardiaque, un AVC de cause cardio-embolique et la récurrence d'un IDM. La population a été stratifiée selon la FEVG à 1 mois $< 45\%$ ou $\geq 45\%$. Des analyses de survies par tertiles de CVA et la constitution d'un modèle de Cox « backward » ont été réalisées.

Résultats : Après un suivi médian de 35 mois, 53 patients (13%) ont présenté un événement. Dans le groupe FEVG $< 45\%$, en univarié la diminution de la FEVG, l'altération du test de marche (TM6) et l'augmentation du CVA au HG (méthode 2) étaient prédictifs d'un événement. En multivariée, la diminution de la FEVG initiale était le meilleur facteur prédictif. Dans le groupe FEVG $\geq 45\%$, les facteurs prédictifs en univarié étaient l'âge, le diabète, le fait d'avoir fait un STEMI, l'altération du TM6, la diminution du SLG, l'augmentation du volume de l'oreillette gauche (VOGi), l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) au repos et l'élastance artérielle au HG. En multivarié, l'altération du TM6, l'augmentation du VOGi et l'augmentation de la VOP étaient les meilleurs facteurs prédictifs.

Conclusion : Le CVA (méthode2) après HG était un facteur prédictif d'événement en analyse univarié mais ne résistait pas à un ajustement pour les patients avec FEVG $< 45\%$ à 1 mois. Le CVA au repos et au hand-grip ne permettaient pas de prédire la survenue des événements dans la population avec une FEVG $\geq 45\%$.

Composition du Jury :

Président : Pr David MONTAIGNE

Assesseurs : Pr Gilles LEMESLE, Dr Augustin COISNE

Directeur de thèse : Dr Samy AGHEZZAF