

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

**Strain longitudinal global du  
ventricule droit par feature tracking  
à l'IRM dans l'insuffisance  
cardiaque à fraction d'éjection  
préservée**

Auteur : Victor Ciocea  
Promoteur : Pr. A.C. Pouleur  
Président du jury : Pr. C. Beauloye  
Année académique 2018-2019  
Master en médecine à finalité spécialisée



## **Remerciements**

Avant toute chose, je tiens à remercier ma promotrice **Madame la Professeure Anne-Catherine Pouleur** pour son encadrement, sa disponibilité, et pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser mon premier abstract. Sa guidance durant ce travail a renforcé ma passion pour la cardiologie, et m'a introduit au monde de la recherche clinique.

Je remercie **Madame la Docteur Clotilde Roy** pour sa bienveillance et son aide concernant la récolte de données, la partie statistique et la réalisation de l'abstract. Ce projet n'aurait pu être réalisé sans sa collaboration.

Je remercie également **Monsieur le Professeur Christian Brohet** pour m'avoir orienté vers ce domaine de recherche cardiovasculaire.

Ma gratitude revient à **l'équipe de recherche du laboratoire de pathologie cardiovasculaire** pour son accueil et sa précieuse assistance au long de ce travail.

Je remercie **Mme Daniela Climov et Mlle Laura Gallée** pour la correction de ce mémoire.

Enfin, je remercie **mes parents, ma famille et mes proches** pour leur soutien sans faille tout au long de ce mémoire.

*A mes grands-parents, Victor et Victoria.*

## **Table des matières**

<b>1. PREAMBULE</b>	<b>8</b>
<b>2. INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
<b>2.1 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</b>	<b>8</b>
2.1.1 DEFINITION	8
2.1.2 EPIDEMIOLOGIE	9
2.1.3 TROIS TYPES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE	10
<b>2.2 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FRACTION D'EJECTION PRESERVEE</b>	<b>10</b>
2.2.1 EPIDEMIOLOGIE	10
2.2.2 DIAGNOSTIC	12
2.2.3 PHYSIOPATHOLOGIE	13
<b>2.3 EVALUATION DE LA FONCTION VENTRICULAIRE DROITE</b>	<b>17</b>
2.3.1 NOTIONS DE BASE ET DEFIS DE L'EVALUATION DU VENTRICULE DROIT	17
2.3.2 EVALUATION DE LA FONCTION VENTRICULAIRE DROITE ET FEATURE TRACKING	17
<b>3. ETUDE PROSPECTIVE</b>	<b>20</b>
<b>3.1 CONTEXTE</b>	<b>20</b>
<b>3.2 OBJECTIFS</b>	<b>20</b>
<b>3.3 MATERIELS ET METHODES</b>	<b>20</b>
3.3.1 POPULATION	20
3.3.2 VARIABLES	21
3.3.3 ANALYSES STATISTIQUES	25
<b>3.4 RESULTATS</b>	<b>26</b>
3.4.1 STATISTIQUES DESCRIPTIVES	26
3.4.2 TEST DE COMPARAISON DE LA MOYENNE DU RVGLS DANS LES DEUX GROUPES	32
3.4.3 CORRELATION DU RV-GLS ET REGRESSION UNIVARIEE DANS LA COHORTE ENTIERE	33
3.4.4 CORRELATION DU RV-GLS ET REGRESSION UNIVARIEE POUR CHAQUE GROUPE	35
3.4.5 ANALYSE DE REGRESSION MULTIPLE POUR EXPLIQUER LA VARIABLE RV-GLS	37
3.4.6 ANALYSE DE COX	38
<b>4. DISCUSSION</b>	<b>39</b>
<b>4.1 SYNTHESE DES RESULTATS OBTENUS</b>	<b>39</b>
<b>4.2 COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE</b>	<b>40</b>
<b>4.3 LIMITATIONS ET PERSPECTIVES D'AVENIR</b>	<b>41</b>
4.3.1 LIMITATIONS DU FEATURE TRACKING	41
4.3.2 LIMITATIONS DE L'ETUDE	42
4.3.3 PERSPECTIVES D'AVENIR	42
<b>4.4 CONCLUSION</b>	<b>43</b>
<b>5. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>44</b>
<b>6. ANNEXE</b>	<b>48</b>

## Liste des abréviations

<b>2D</b> : Deux dimensions	<b>HTA</b> : hypertension artérielle.
<b>3D</b> : Trois dimensions	<b>IC</b> : Insuffisance cardiaque
<b>ARA</b> : Antagoniste des récepteurs à l'aldostérone	<b>IECA</b> : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
<b>BB</b> : Beta-bloquant	<b>IRM</b> : Imagerie par résonance magnétique
<b>BMI</b> : Indice de masse corporelle	<b>LAVi</b> : Left atrial volume index
<b>BNP</b> : Bone Natriuretic Peptid.	<b>LV EDVi</b> : Left ventricle end diastolic volume index
<b>BPCO</b> : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive	<b>LV endo GLS</b> : left ventricle global longitudinal strain in the endocardial layer
<b>CK-EPI</b> : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration	<b>LV-GLS</b> : Left ventricle global longitudinal strain
<b>cMR-FT</b> : cardiac Magnetic Résonance Feature Tracking	<b>LV-GRS</b> : Left ventricle global radial strain
<b>cMR-MT</b> : cardiac Magnetic Resonance Myocardial Tagging	<b>LV</b> : Left ventricle
<b>cMR</b> : cardiac Magnetic Résonance.	<b>LVEF</b> : Left ventricle ejection fraction
<b>Ctrl</b> : Contrôles	<b>LVMi</b> : Left ventricle mass index
<b>DFG</b> : Débit de filtration glomérulaire	<b>NO</b> : Nitric Oxyde
<b>ECG</b> : Electrocardiogramme	<b>NT pro BNP</b> : Fraction terminale du peptide natriurétique de type B
<b>ECV</b> : Extra-cellular volume	<b>NYHA</b> : Hew York Heart Association
<b>EDV</b> : End diastolic volume	<b>R2</b> : R squared / Coefficient de détermination
<b>ESV</b> : End systolic volume	<b>RAVi</b> : Right atrial volume index
<b>FA</b> : Fibrillation atriale.	<b>RGS</b> : Radial global strain
<b>GMPC</b> : Guanosine monophosphate cyclique	<b>RV</b> : Right ventricle
<b>GOLD</b> : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	<b>RV FAC</b> : Right ventricle fractionnal aera change
<b>HF</b> : Heart failure.	<b>RV-GLS</b> : Right ventricle global longitudinal strain
<b>HFmrEF</b> : Heart failure with mid-range ejection fraction / Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérée.	<b>RVEF</b> : Right ventricle ejection fraction
<b>HFpEF</b> : Heart failure with preserved ejection fraction / Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.	<b>SD</b> : standard deviation
<b>HFrfEF</b> : Heart failure with reduced ejection fraction / Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.	<b>SE</b> : Standard error.
<b>HR</b> : Hazard ratio.	<b>SSFP</b> : Steady State Free Precession
	<b>SV</b> : stroke volume
	<b>TAPSE</b> : Tricuspid annular plane systolic excursion

## **Résumé du mémoire de recherche clinique**

**Contexte** : Le strain du ventricule droit apparait de plus en plus comme un outil sensible et précis pour évaluer la fonction du ventricule droit, et représente un prédicteur puissant de survie chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HF<sub>r</sub>EF). L'impact potentiel du strain du ventricule droit à l'IRM chez les patients à fraction d'éjection préservée (HF<sub>p</sub>EF) est encore inconnu.

**Objectif** : Notre objectif est d'analyser le strain longitudinal global du ventricule droit (RV-GLS) à l'IRM chez un groupe contrôle et un groupe de patients HF<sub>p</sub>EF, et évaluer l'impact pronostique des valeurs obtenues.

**Matériel et méthodes** : Entre janvier 2015 et juin 2017, nous avons prospectivement inclus 100 patients (79 ± 8 ans, 59 % femmes) et 64 contrôles (56 ± 20 ans, 52 % femmes). Tous les sujets ont eu une échographie 2D complète et une IRM en rythme sinusal. Une vue quatre cavités a été analysée par feature tracking 2D pour évaluer le RV-GLS. Les patients HF<sub>p</sub>EF ont bénéficié d'un suivi concernant la mortalité de toutes causes et la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (événement combiné).

**Résultats** : Chez les patients HF<sub>p</sub>EF, le RV-GLS est significativement réduit par rapport au groupe contrôle (-14.6 ± 4.6% versus -17.0 ± 3.9% ; p=0,007). En raison de la mauvaise qualité du tracking, 28 contrôles (44%) et 20 HF<sub>p</sub>EF (20%) ont été exclus de l'analyse. Le log NT-proBNP et le RVEF à l'IRM sont significativement corrélés avec le RV-GLS dans la cohorte entière. Chez les contrôles, RV-GLS est significativement corrélé au LV EDVi mesuré à l'échographie et à l'IRM, et au LVEF et RV EDVi mesurés à l'IRM. L'analyse de régression linéaire multiple a montré que la RVEF à l'IRM et le log NT-proBNP étaient des prédicteurs significatifs du RV-GLS (p<0.001 et p=0.016 respectivement). Durant une période de suivi moyenne de 17 ± 10 mois, 35 patients HF<sub>p</sub>EF (44%) ont atteint l'événement combiné (17 décès de toutes causes et 29 hospitalisations pour insuffisance cardiaque). L'analyse de Cox a indiqué que le RV-GLS par IRM n'est pas significativement associé à la mortalité ou aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

**Conclusions** : Le RV-GLS évalué par IRM est significativement différent entre le groupe contrôle et le groupe de patients HF<sub>p</sub>EF, et significativement associé à la fraction d'éjection du

ventricule droit et au taux de NT-proBNP. Cependant, dans cette petite cohorte, le RV-GLS n'est pas prédicteur de mortalité ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

## **Abstract**

**Background:** Right ventricle (RV) strain has emerged as an accurate and sensitive tool for RV function assessment and is a powerful predictor of survival in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). The impact of RV strain assessed by cardiac magnetic resonance (cMR) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is unknown.

**Purpose:** We sought to analyze RV-GLS by cMR in controls and HFpEF patients and analyze its prognostic value.

**Methods:** Between January 2015 and June 2017, we prospectively enrolled 100 consecutive patients with HFpEF ( $79 \pm 8$  years, 59% women) and 64 controls ( $56 \pm 20$  years, 52% women). All patients underwent complete 2D echo and 3Tesla cMR in sinus rhythm. A four-chamber view was analyzed by 2D feature tracking to evaluate the global longitudinal strain of RV (RV-GLS). HFpEF patients were followed up for a combined outcome of all-cause mortality and first HF hospitalization.

**Results:** In HFpEF, mean RV-GLS was significantly lower than in controls ( $-14.6 \pm 4.6\%$  vs  $-17.0 \pm 3.9\%$ ;  $p=0.007$ ). Due to poor tracking quality, 28 controls (44%) and 20 HFpEF patients (20%) were excluded from the analysis. Log NT-proBNP and RVEF by cMR were associated with RV-GLS in our cohort. In controls, RV-GLS was significantly associated with LV EDVi by echography and cMR, and LVEF and RV EDVi by cMR. Multiple regression analysis showed that RVEF by cMR and NTproBNP ( $p<0.001$  and  $p=0.016$  respectively) were significant predictors of RV strain. During a mean follow-up of  $17 \pm 10$  months, 35 HFpEF patients (44%) reached the combined outcome (17 all cause deaths and 29 first HF hospitalization). In Cox analysis, RV-feature tracking by cMR was not significantly associated with combined outcome.

**Conclusions:** RV-GLS assessed by cMR feature tracking is significantly different between controls and HFpEF patients and is significantly associated with RV ejection fraction and NTproBNP level. However, in this small cohort, RV GLS was not associated with poor outcome in HFpEF.

# **1. Préambule**

L'insuffisance cardiaque, déclarée comme une épidémie, affecte plus de 26 millions de personnes dans le monde. Pour la moitié de celles-ci, la fraction d'éjection du ventricule gauche est préservée. La fonction du ventricule droit chez de tels patients est apparue comme incontournable ces dernières années. Récemment, un nouvel outil pour l'évaluer - le feature tracking - s'est confirmé comme une méthode sensible et efficace, en plus d'être un prédicteur puissant de survie chez les patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection réduite. Toutefois, sa valeur dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) reste encore à préciser. Son impact sur base de l'IRM dans l'évaluation de patients HFpEF reste encore à préciser. Cette introduction s'attardera donc sur l'insuffisance cardiaque et le sous type que représente l'HFpEF. Elle exposera ensuite l'apport de l'étude de la fonction ventriculaire droite et portera enfin sur le principe du feature tracking à l'IRM cardiaque.

## **2. Introduction**

### **2.1 L'insuffisance cardiaque**

#### **2.1.1 Définition**

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique complexe résultant de toute anomalie structurelle ou fonctionnelle portant atteinte au débit cardiaque, et/ou engendrant une élévation des pressions intracardiaques. Les besoins métaboliques de l'organisme ne sont alors plus satisfaits. Le plus souvent, on ne peut y attribuer une seule étiologie bien précise. On remarque toutefois que l'insuffisance cardiaque est souvent associée à de multiples comorbidités cardiovasculaires ou non (hypertension artérielle, pathologie des artères coronaires, diabète, obésité, dyslipidémie, syndrome des apnées du sommeil, anémie, et maladie rénale) qui concourent toutes à la dégradation de la fonction cardiaque (1) (2). Cela est particulièrement vrai pour l'HFpEF. L'augmentation de la fréquence de ces comorbidités représente d'ailleurs un enjeu de santé publique conséquent.

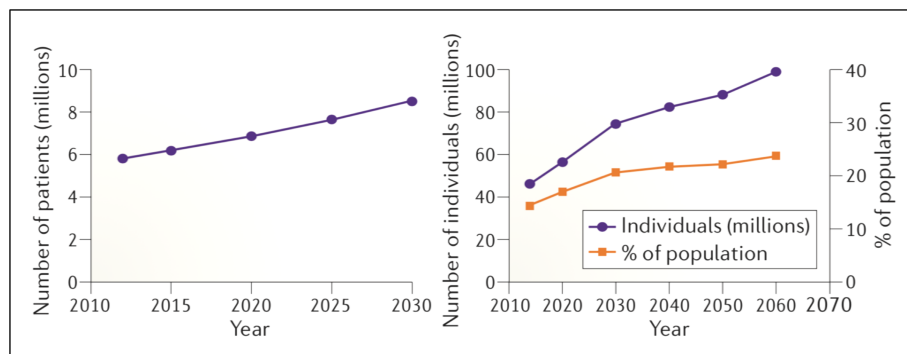
Chez le patient, cette pathologie se traduit par des symptômes typiques (dyspnée, fatigue, œdèmes des membres inférieurs) (1) affectant l'espérance et la qualité de vie du patient. Ils sont accompagnés de signes cliniques (œdèmes périphériques, crépitants des bases pulmonaires,

turgescence des jugulaires) qui manquent cependant de reproductibilité, surtout chez des patients âgés ou obèses (3) (4) (5).

Plusieurs marqueurs de décès ou d'hospitalisation ont été développés, mais leur utilisation en pratique clinique reste limitée, et la stratification précise du risque des différents patients souffrant d'insuffisance cardiaque reste complexe. Une telle approche est pourtant essentielle dans la stratégie de prise en charge.

### 2.1.2 Epidémiologie

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique qui touche 2% de la population occidentale, avec une prévalence nettement liée à l'âge (1% chez les gens de 40 ans, 10% chez les 75 ans et plus). Elle a été déclarée comme une épidémie, affectant plus de 26 million de personnes dans le monde (6). Son incidence est estimée à 5 à 10 cas par 1000 personnes par an. Sa prévalence augmente continuellement du fait du vieillissement de la population, de l'amélioration de la prise en charge des pathologies aiguës du myocarde, et l'augmentation de la fréquence des comorbidités (hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale, etc). L'histoire clinique de celle-ci est fréquemment parsemée d'épisodes de décompensation, faisant de l'insuffisance cardiaque la première cause d'hospitalisation chez les patients de 65 ans et plus (7) (2).



Graph 1 : Projection de l'augmentation du nombre de patients insuffisants cardiaques aux Etats Unis d'Amérique de 2012 à 2030 en considérant une incidence spécifique à l'âge, au sexe et à l'ethnicité stable (8).

La mortalité est élevée, comme le démontre l'étude Rotterdam en Europe, où elle atteint respectivement 11% et 41% à 1 an et 5 ans de suivi après diagnostic d'insuffisance cardiaque (9). La mortalité à 5 ans est d'ailleurs comparable à celle de la plupart des cancers (10). En outre, la qualité de vie dans l'insuffisance cardiaque est inférieure à la majorité des autres pathologies chroniques (6).

### 2.1.3 Trois types d'insuffisance cardiaque

Il existe plusieurs types d'insuffisance cardiaque qui se distinguent par la fraction d'éjection du ventricule gauche mesurée à l'échocardiographie ou la résonance magnétique cardiaque (7). Celle-ci s'obtient en rapportant le volume d'éjection systolique (SV), qui correspond à la soustraction du volume télédiastolique (EDV) par le volume télésystolique (ESV), au EDV. Le range normal se situe entre 50% et 70% (typiquement 60%).

$$FEVG = \frac{EDV - ESV}{EDV}$$

Historiquement limitée uniquement au concept de pompe cardiaque défaillante engendrant une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, il a été rapidement reconnu qu'une insuffisance cardiaque est possible avec une fraction d'éjection préservée. On distingue ainsi l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) avec une fraction d'éjection du ventricule gauche > 50%, et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF) avec une fraction d'éjection du ventricule gauche < 40%. Plus récemment, en 2016, une troisième catégorie a été établie dans les guidelines de la Société Européenne de Cardiologie (1) : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyenne (HFmrEF). Cette dernière est située dans une zone grise, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche comprise entre 40% et 49%.

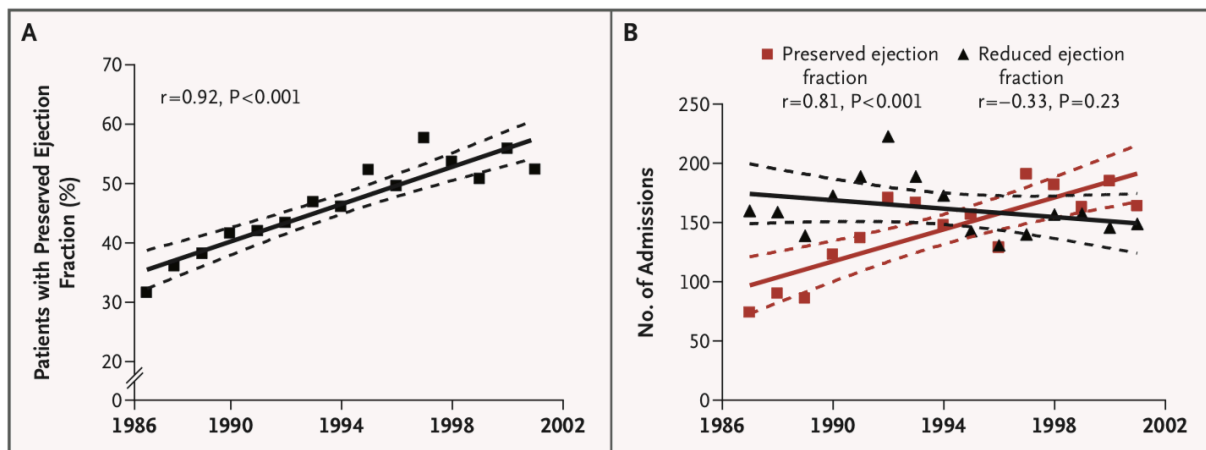
Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite: FEVG < 40%
Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: FEVG > 50%
Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyenne: FEVG 40-49%

## 2.2 L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

### 2.2.1 Epidémiologie

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est un concept relativement récent, et insuffisamment étudié et compris du fait de l'hétérogénéité des tableaux cliniques et de la complexité de sa physiopathologie (4). Pourtant, les données épidémiologiques récentes indiquent qu'approximativement 50% des patients avec un diagnostic posé d'insuffisance cardiaque ont une fraction d'éjection préservée (11) (12) (13), avec d'importantes variations

(40-71%) en fonction des études du fait du tableau disparate que représente l' HFpEF, ainsi que du manque de standardisation des critères diagnostiques (13). La proportion de patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection préservée augmente de 1% par an. L'HFpEF deviendra ainsi l'insuffisance cardiaque prépondérante dans la prochaine décennie (14).



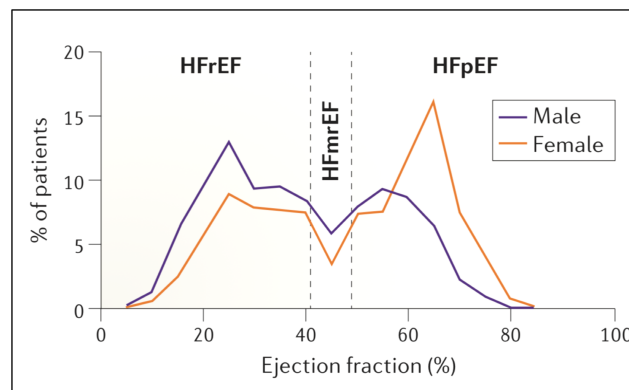
Graph 2 : Le graphique A indique le pourcentage croissant dans le temps de patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection préservée. Le graphique B montre le nombre d'hospitalisations pour les deux types d'insuffisance cardiaque dans le temps. La ligne continue représente la ligne de régression pour la relation entre l'année d'admission et le pourcentage de patients présentant une HFpEF. Les lignes discontinues représentent l'intervalle de confiance à 95% (14).

Cette augmentation de prévalence de l'HFpEF peut s'expliquer par plusieurs facteurs. En premier lieu, l'espérance de vie augmente et la population mondiale vieillit. Aux Etats-Unis d'Amérique par exemple, le pourcentage de la population âgée de 65 ans et plus est passé de 9% en 1960 à 13% en 2010, avec une projection estimée à 20,2% en 2050 (13). A cela s'ajoute l'augmentation des comorbidités, cardiovasculaires ou non, ces dernières années. Enfin, l'amélioration récente des connaissances concernant l'HFpEF majore le nombre de cas diagnostiqués.

La morbi-mortalité de l'HFpEF et celle de l'HFReEF sont comparables. La survie de l'HFpEF n'a cependant pas augmenté dans le temps, contrairement à l'HFReEF (12). Cette dernière bénéficie en effet des « *prognosis modifying drugs* », tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (ARA) et les bêtabloquants (BB). L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, pour laquelle aucune intervention thérapeutique n'a pu démontrer son efficacité, reste ainsi associée à un haut

taux de mortalité et morbidité : entre 5 à 8% de mortalité annuelle (11) (14) (15). Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'HFpEF est donc nécessaire en vue de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques et améliorer la survie de ces patients.

Plusieurs études se sont récemment penchées sur les particularités épidémiologiques de l'HFpEF. Elles indiquent que, comparativement aux patients ayant une fraction d'éjection réduite, les patients avec une fraction d'éjection préservée sont plus souvent des femmes, plus âgés, et ont une prévalence de comorbidités plus importante telles que les maladies pulmonaires chroniques, un BMI plus élevé, une fibrillation atriale, de l'anémie, ou encore une insuffisance rénale chronique (13). On retrouve plus souvent une histoire d'hypertension artérielle, avec cependant moins d'antécédents de maladie coronarienne (16).



Graph 3 : Distribution de la fraction d'éjection chez 1223 patients chez lesquels un diagnostic d'insuffisance cardiaque a été posé sur base des critères de Framingham, en fonction du sexe, dans une étude de communauté aux Etats Unis d'Amérique en 2012 (8).

### 2.2.2 Diagnostic

Poser un diagnostic d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée reste délicat. En plus de prendre en compte les signes et symptômes qui sont le plus souvent aspécifiques, il sera nécessaire de mesurer la fraction d'éjection du ventricule gauche ( $\geq 50\%$  pour parler d'HFpEF) et de doser les peptides natriurétiques (BNP  $> 35$  pg/mL et/ou pro-BNP  $> 125$  pg/mL) (1). Ce bilan initial devra impérativement être complété par la mise en évidence de défauts structurels ou fonctionnels du cœur par imagerie. En cas de doute, une mesure invasive des pressions de remplissage du ventricule gauche peut confirmer le diagnostic.

### **2.2.3 Physiopathologie**

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (parfois appelée, de façon réductrice, insuffisance diastolique) résulte d'anomalies de la relaxation du ventricule gauche et un défaut de remplissage ventriculaire. La dysfonction diastolique du ventricule gauche, que ce soit au repos ou uniquement à l'effort, y joue donc un rôle central. Ce dernier peut, dans certaines circonstances telles qu'une hypertension artérielle chronique, avoir à exercer un effort supplémentaire pour éjecter le sang de façon efficace, amenant à une hypertrophie de ses fibres myocardiques. Cette stratégie permet dans un premier temps de maintenir un débit cardiaque satisfaisant malgré la post-charge augmentée.

A long terme cependant, le remodelage du ventricule, qui dans le cas de l'HFpEF est concentrique, réduit le volume disponible au remplissage du sang. Cela explique le fait que la fraction d'éjection reste artificiellement intacte, malgré la baisse du débit cardiaque. Cette hypertrophie n'est pas sans effet sur l'oxygénation du myocarde qui voit l'épaisseur de sa paroi augmenter progressivement. Il s'en suit une altération des tissus souffrant de ce manque d'apport en oxygène, avec apparition de fibrose et atteinte de la compliance du muscle cardiaque, composante essentielle à la diastole. L'hypertension veineuse pulmonaire qui en résulte abouti à une atteinte du cœur droit (oreillette et ventricule), et peut mener in fine à une dysfonction diastolique et systolique du ventricule droit. Cette atteinte de l'oreillette droite explique la fréquence augmentée de fibrillation atriale que l'on retrouve dans l'HFpEF. La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée reste toutefois partiellement incomprise et souvent sans étiologie évidente.

Récemment, un mécanisme additionnel a été proposé : un contexte pro-inflammatoire systémique induit par les différentes comorbidités retrouvées dans l'HFpEF (telles que l'hypertension artérielle, le diabète, le syndrome métabolique, et le tabagisme) peuvent conduire à une inflammation endothéliale micro vasculaire systémique. Cela engendre une inflammation du myocarde avec fibrose, et un remodelage par la diminution de la biodisponibilité du NO (Oxyde Nitrique), du contenu du GMPc et de l'activité de la protéine kinase G dans les cardiomyocytes. A long terme, cet état pro-inflammatoire mène inévitablement à une hypertrophie du muscle cardiaque avec augmentation de la tension de repos du ventricule gauche. L'HFpEF résulte donc d'une synergie des différentes comorbidités

dans l'atteinte vasculaire et ventriculaire, tant d'un point de vue structurel que fonctionnel (12) (11) (17) (18) (19).

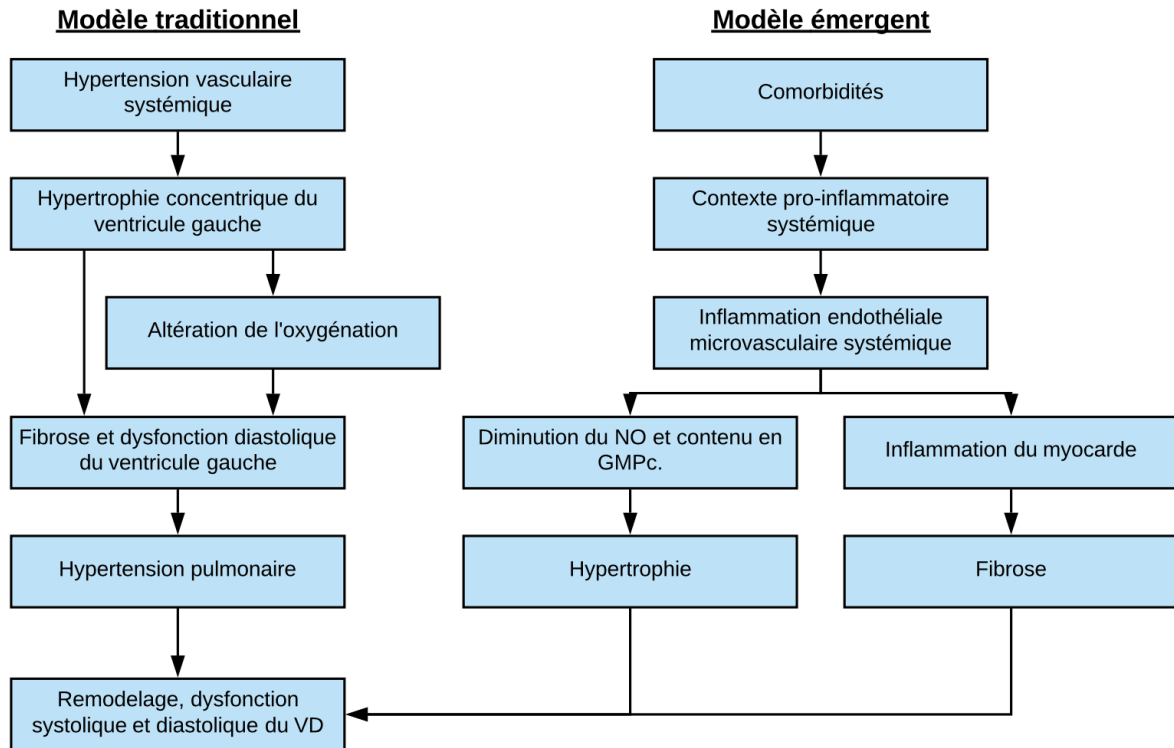


Illustration 1 : Le modèle traditionnel et le modèle émergent de l'HFpEF.

## 2.2 La fonction ventriculaire droite

### 2.2.1 Contexte

En situation physiologique, le ventricule droit est la cavité cardiaque la plus antérieure, situé directement derrière le sternum. Sa chambre est constituée de trois parties (portion d'entrée – portion trabéculée – portion de sortie) (20). Il est longtemps resté ignoré et peu étudié, relégué à la fonction de simple pompe au travers des poumons (21). Ce n'est qu'entre les années 1950 et 1970, en tentant de prendre en charge l'hypoplasie de ventricule droit, que des chirurgiens ont la première fois évoqué l'importance de sa fonction (22). Depuis, il a clairement été établi qu'une atteinte du ventricule droit peut coexister chez certains patients insuffisants cardiaques. L'implication de la fonction ventriculaire droite dans le cadre de l'HFpEF est particulièrement intéressante à évaluer, une affection de cette dernière ayant récemment été associée à une

augmentation significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, des décès de cause cardiaque, et de toutes causes (23) (24) (25).

Le ventricule gauche sain est en théorie capable d'éjecter le sang dans la circulation systémique sans l'aide du ventricule droit. Le rôle de ce dernier est de maintenir une pression et un débit sanguin corrects dans l'artère pulmonaire, mais aussi de garantir une pression veineuse systémique basse pour prévenir toute congestion (26). Il travaille avec les mêmes volumes que le ventricule gauche mais dans un système de basse pression. Cependant, en cas d'hypertension pulmonaire ou d'atteinte de la fonction ventriculaire gauche, le ventricule droit apparaît alors indispensable pour maintenir un débit cardiaque satisfaisant. L'étude de la fonction du ventricule droit et son implication dans l'HFpEF se confirme donc être primordiale pour développer les mécanismes de physiopathologie et permettre la mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques. Pourtant, celle-ci reste peu étudiée, et ne fait pas partie des critères diagnostics ni pronostics de l'HFpEF.

### **2.2.2 Définition**

Une dysfonction du ventricule droit sera évoquée en présence de paramètres anormaux. Il est par contre question d'insuffisance ventriculaire droite en présence de symptômes et signes cliniques typiques de pression veineuse élevée et/ou de distribution insuffisante du flux sanguin dans la circulation pulmonaire, au repos ou à l'exercice (27). L'insuffisance ventriculaire droite se traduit donc par une congestion veineuse en amont, un mauvais remplissage du LV en aval, et peut aller jusqu'au choc cardiogénique (21).

### **2.2.3 Epidémiologie**

Selon une méta-analyse ayant inclus 11 études et 4732 patients, une dysfonction ventriculaire droite se retrouve chez presque la moitié des insuffisants cardiaques (28). L'incidence de patients HFpEF présentant une dysfonction ventriculaire droite n'est quant à elle pas bien établie en raison d'un manque de données épidémiologiques. La prévalence est estimée à 30%, bien que cette valeur varie en fonction de la méthode utilisée pour la définir, et des critères d'exclusion des différentes études (29) (30) (31).

#### 2.2.4 Physiopathologie

L'apparition d'une dysfonction du RV chez les patients HFpEF est encore partiellement incomprise. Elle peut s'expliquer, comme exposé précédemment, par l'augmentation de la pression veineuse pulmonaire secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche, ou par la majoration des résistances vasculaires pulmonaires, engendrant une postcharge élevée pour le ventricule droit. Ce dernier peut facilement travailler avec un excès de volume, mais tolère difficilement une surcharge de pression (21). On observe alors une augmentation de la contractilité et une hypertrophie, engendrant une augmentation de la consommation en oxygène par le myocarde et une diminution de la perfusion de ce dernier, menant progressivement à une dysfonction ventriculaire droite (30). On comprend alors aisément que celle-ci soit fortement (mais pas exclusivement) associée à l'hypertension pulmonaire (32) (33).

La dysfonction du RV ne s'explique pas pour autant uniquement par une augmentation des pressions de travail imposées à celui-ci. Elle peut en effet se retrouver sans hypertension pulmonaire (33). Plusieurs éléments expliquent cela : les ventricules droit et gauche partagent certaines fibres myocardiques, et le septum interventriculaire peut présenter certains défauts touchant ainsi les deux ventricules (34). Ceux-ci se partagent d'ailleurs un espace intra péricardique limité : une dilatation du ventricule gauche peut donc affecter la fonction diastolique du RV.

D'autres comorbidités associées à l'HFpEF telles que la fibrillation atriale, l'hypertension artérielle, les bronchopathies chroniques obstructives, l'obésité et le diabète, peuvent porter atteinte à la fonction ventriculaire droite sans influencer la post-charge, suggérant également l'implication d'un état d'inflammation systémique dans la genèse de l'atteinte ventriculaire droite (31).

Inversement, il est possible de retrouver chez certains patients une hypertension pulmonaire sans atteinte de la fonction ventriculaire droite. La raison pour laquelle un tiers des patients HFpEF développent une dysfonction ventriculaire droite contrairement aux deux tiers restants demeure largement incomprise. Notons que la dysfonction ventriculaire droite et l'hypertension pulmonaire ont chacune leur valeur pronostique. Enfin, la dysfonction ventriculaire droite peut

être responsable d'une altération de la fonction rénale de par la congestion veineuse périphérique engendrée. Ceci, associé aux conditions pro-inflammatoires, peut, à son tour, porter atteinte à la fonction des deux ventricules.

En guise de conclusion, la prise en compte de la dysfonction ventriculaire droite est récemment devenue incontournable dans l'étude l'insuffisance cardiaque, en particulier dans l'HFpEF (35). Elle représente non seulement la contractilité intrinsèque du RV, mais également la postcharge qui lui est imposée par le système vasculaire pulmonaire et l'éventuelle surcharge du ventricule gauche. Cette mesure, résultante de divers mécanismes physiopathologiques en jeu, devient alors un outil précis dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque et s'est avéré être un facteur prédictif de mortalité indépendant. Son évaluation est malheureusement souvent compromise par la géométrie complexe du ventricule droit et le manque de consensus.

## 2.3 Evaluation de la fonction ventriculaire droite

### 2.3.1 Notions de base et défis de l'évaluation du ventricule droit

L'analyse de la fonction du RV reste délicate pour le clinicien, il présente en effet une morphologie et une cinétique de ses parois complexe (21). En coupe longitudinale, le RV se présente sous forme de triangle, tandis qu'il prend l'allure d'un croissant enlaçant le ventricule gauche en coupe transversale. Contrairement au LV dont la paroi épaisse se compose de trois couches, le RV présente une paroi fine. Son bord libre comprend des fibres à prédominance transversale dont la contraction contribue à hauteur de 20% de la fraction d'éjection, tandis que le septum présente des fibres à disposition hélicoïdale, qui se raccourcissent dans l'axe longitudinal du RV, comptant pour 80% de la fraction d'éjection. Le ventricule droit a donc une contraction principalement longitudinale (36).

### 2.3.2 Evaluation de la fonction ventriculaire droite et feature tracking

L'intérêt croissant dans l'évaluation de la fonction cardiaque, et plus récemment dans la fonction ventriculaire droite, a encouragé le développement de plusieurs techniques de mesure du strain myocardique.

### **a. Le strain myocardique.**

Le strain est une mesure de la déformation du myocarde pouvant se mesurer de façon longitudinale en axe long, ou en axe court pour le strain circonférentiel et radial. Il est défini par la variation relative de la longueur des fibres cardiaques lors du cycle systole-diastole. C'est donc un ratio obtenu en soustrayant la longueur initiale de la fibre myocardique à la longueur finale de celle-ci, le tout rapporté à la longueur initiale. Il s'exprime en pourcentage : des valeurs positives indiquent un allongement, tandis que des valeurs négatives rapportent un raccourcissement. Le strain longitudinal mesuré durant la systole apparaîtra donc comme une valeur négative exprimée en pourcentage de déformation (37). Plusieurs méthodes permettent de calculer le strain du ventricule droit, tant à l'échographie (*speckle tracking*) qu'à l'IRM (*myocardial tagging* et *feature tracking*). Ces différentes techniques sont exposées ci-dessous.

### **b. Le strain par *speckle tracking* à l'échographie**

L'échocardiographie est un des examens non invasifs les plus utilisés dans l'évaluation de la fonction ventriculaire droite. Elle permet de mesurer une multitude de paramètres tels que l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide - TAPSE, une éventuelle dilatation des cavités cardiaques droites et le strain longitudinal du ventricule droit par *speckle tracking*. La diminution du strain du ventricule droit à l'échographie est récemment apparue comme un puissant facteur prédictif de survie, particulièrement chez les patients HFrEF (38), mais aussi chez les insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection préservée (39). Cette mesure du strain par *speckle tracking* peut toutefois être limitée par des pertes de signal, la réverbération, et la résolution temporelle. Malgré l'association du tracking de la valve mitrale (*mitral annular plane*) et de l'interface sang-myocarde en vue de surmonter ces défauts, l'échographie reste restreinte par les particularités morphologiques du RV présentées précédemment, et la proportion non négligeable de patients obèses dans l'HFpEF.

### **c. Le strain par *myocardial tagging* à l'IRM**

Au vu des limitations du *speckle tracking*, l'IRM est de plus en plus utilisée (40). Elle est d'ailleurs recommandée (recommandation de classe IC) en cas de suspicion d'insuffisance cardiaque chez des patients peu échogènes, afin d'évaluer la structure et la fonction cardiaque (41). Cette technique d'imagerie constitue le gold standard, jouissant d'une précision et d'une reproductibilité excellente dans l'analyse du RV (15, 42). Elle est en outre particulièrement

adaptée à l'anatomie tridimensionnelle complexe du ventricule droit et est utilisée depuis plusieurs années pour l'analyse du strain myocardique. Depuis sa présentation par Zerhouni en 1988 (43), le tagging myocardique (cMR tagging – cMR-MT) a largement été validée dans la mesure du strain myocardique (44). La nécessité de post-traitement des images pour permettre la détection de changements régionaux de déformation a cependant limité son utilisation en pratique clinique.

#### **d. Le strain par *feature tracking* à l'IRM**

Pour surmonter les limitations du cMR-MT, une nouvelle technique d'évaluation du strain, le *feature tracking*, a récemment vu le jour. Cette technique suit un ensemble de pixels sur les différentes images ciné<sup>1</sup>, permettant la détection et le *tracking* des mouvements myocardiques. Le *feature tracking* à l'IRM a déjà été validé par de nombreuses études dans l'évaluation de la déformation du ventricule gauche. Il s'est avéré être un marqueur de la dysfonction ventriculaire gauche plus précoce et sensible que l'évaluation du LVEF seul (46). Le *feature tracking* à l'imagerie par résonance magnétique représente donc un standard dans l'analyse de la cinétique myocardique (47) et se révèle être une nouvelle opportunité pour étudier la fonction ventriculaire droite dans le cadre de l'HFpEF.

---

<sup>1</sup> Le SSFP (Steady State Free Precession) est un type d'imagerie par résonance magnétique rapide dans laquelle tant la magnétisation longitudinale que transversale sont constantes. Elles atteignent un état d'équilibre (« steady state ») différent du zéro de par l'utilisation d'un temps de répétition bien plus court que le T2 (temps de relaxation des tissus), ne permettant pas la décroissance complète du signal de précession. La rapidité d'acquisition de ces images joue également un rôle, permettant de diminuer le risque d'artéfacts, engendrés par la respiration par exemple, le patient étant en effet maintenu en courte apnée durant ce processus. (45)

## **3. Etude Prospective**

### **3.1 Contexte**

Le strain du ventricule droit apparaît de plus en plus comme un outil sensible et précis pour évaluer la fonction du ventricule droit et est un prédicteur puissant de survie chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. L'impact que pourrait avoir le strain du ventricule droit à l'IRM chez de tels patients est encore inconnu.

### **3.2 Objectifs**

L'objectif premier de cette étude est d'analyser le strain du ventricule droit à l'IRM chez des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée. Le deuxième objectif est de le comparer à un groupe contrôle de sujets sains, et enfin d'analyser l'impact pronostic des valeurs obtenues.

### **3.3 Matériels et méthodes**

#### **3.3.1 Population**

Ce mémoire porte sur une analyse de données récoltées chez 100 patients prospectivement inclus entre décembre 2014 et juin 2017 dans le laboratoire de recherche cardiovasculaire aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles.

Les critères d'inclusion ont été les suivants : un âge  $\geq 50$  ans, une classe de New York Heart Association  $\geq$  II, des signes cliniques typiques d'insuffisance cardiaque, des signes de remodelage (hypertrophie du ventricule gauche, dilatation de l'oreillette gauche) et/ou de dysfonction diastolique à l'échocardiographie, une fraction d'éjection du ventricule gauche  $\geq 50\%$ , et enfin une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année ou un dosage du NT pro BNP supérieur à 350 pg/ml dans les 60 jours précédant l'inclusion dans l'étude.

Les critères d'exclusion ont été les suivants : valvulopathie sévère, cardiopathie infiltrative ou hypertrophique, cardiopathie congénitale ou péricardique, fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire  $>140$  bpm, anémie sévère (hémoglobine  $< 7\text{g/dl}$ ), et broncho-pneumopathie chronique obstructive de grade GOLD 3 ou 4.

Les patients souffrant d'HFpEF ont bénéficié d'un suivi moyen de  $17 \pm 10$  mois, concernant la mortalité de toutes causes et la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, représentant l'évènement combiné.

Le groupe de patients a été comparé à un groupe de 64 contrôles ( $56 \pm 20$  ans, 52% femmes) sans antécédents cardiovasculaires. Tous ces sujets devaient avoir un examen clinique complet, un ECG, une échocardiographie et un test de tolérance à l'effort normaux afin d'être inclus dans l'étude.

Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique hospitalo-facultaire de l'Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

### **3.3.2 Variables**

#### *a. Caractéristiques de base*

Les variables démographiques telles que l'âge (années), le sexe (femmes n, %), l'indice de masse corporelle ( $\text{kgm}/\text{m}^2$ ), la pression artérielle moyenne (mmHg) et la classe fonctionnelle de NYHA (n, % de III-IV) ont été récoltées pour tous les sujets. Les antécédents médicaux ont également été recueillis (n, %) tels que la fibrillation atriale, les cardiomyopathies ischémiques, la présence d'épisodes d'insuffisance cardiaque ou de chirurgie valvulaire dans les antécédents, la BPCO et enfin l'apnée du sommeil. Nous avons par ailleurs collecté les différents facteurs de risque (n, %) : tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, et antécédents cardiovasculaires familiaux. Enfin, les traitements par diurétiques de l'anse, thiazidés, IECA ou ARA, antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes, beta-bloquants antiagrégants, anticoagulants oraux, et statines ont été enregistrés.

#### *b. Biologie*

L'hémoglobine, le cholestérol total et le débit de filtration glomérulaire (DFG) ont été obtenus chez tous les sujets après une prise de sang veineuse durant l'hospitalisation ou en ambulatoire. Un dosage du N-terminal pro-BNP a également été effectué.

c. Echocardiographie

Tous les sujets de cette étude ont eu une échocardiographie 2D complète (iE33 system Philips) lors de l'inclusion, avec évaluation de la structure des deux ventricules, de la fonction valvulaire, ainsi que de la fonction systolique et diastolique. Les pressions pulmonaires ont été estimées à l'aide du doppler de flux de régurgitation de la valve tricuspide. Le tableau 1 reprend les différents paramètres récoltés.

Paramètres échocardiographiques
LA volume index (LAVi) (ml/m <sup>2</sup> )
LV EDV index (LV EDVi) (ml/m <sup>2</sup> )
LV ejection fraction (%)
LV Endo GLS (%)
LV mass index (LVMI) (g/m <sup>2</sup> )
E wave velocity (m/s)
Septal e' (m/s)
E/e' septal ratio
RV/RA gradient (mmHg)
RV fractional area change (RV FAC) (%)
TAPSE (mm)

Tableau 1 : Paramètres échocardiographiques

d. Imagerie cardiaque par résonance magnétique

Une résonance cardiaque a été effectuée chez tous les sujets de l'étude en utilisant un système de trois Tesla (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Le tableau 2 reprend les différents paramètres obtenus à la résonance.

Paramètres cMR
LA volume index (LAVi) (ml/m <sup>2</sup> )
LV EDV index (LV EDVi) (ml/m <sup>2</sup> )
LV ejection fraction (LVEF) (%)
LV mass index (LVMI)(g/m <sup>2</sup> )
RV EDV index (RV EDVi) (ml/m <sup>2</sup> )
RV ejection fraction (RVEF) (%)
ECV (%)

Tableau 2 : Paramètres cMR

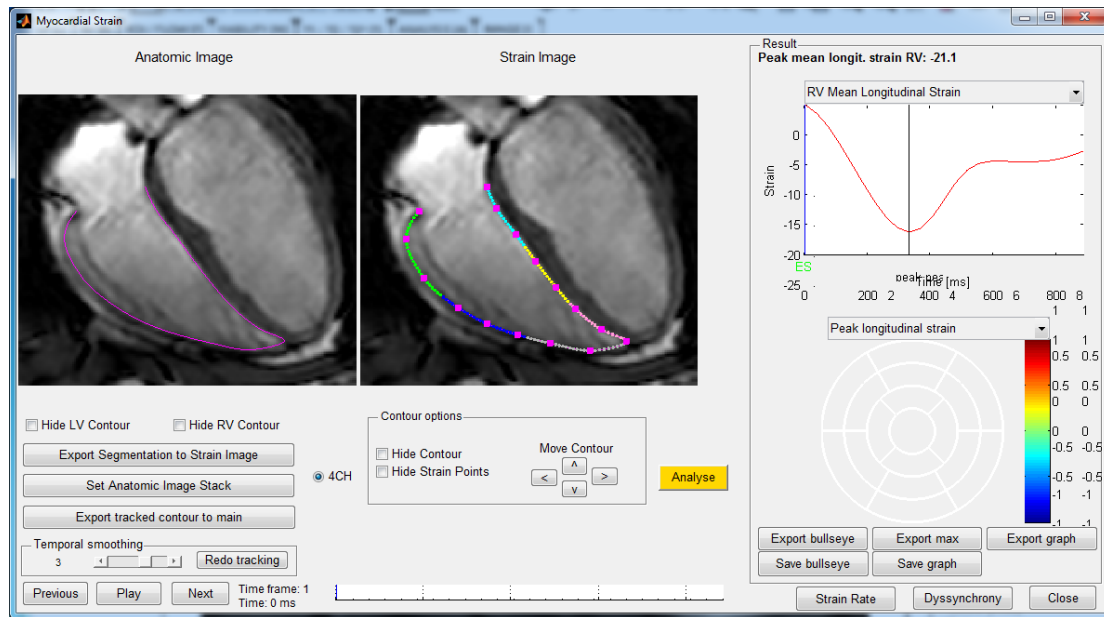
e. Résumé des variables

Démographie	Facteurs de risque cardiovasculaire	Antécédents médicaux	Biologie	Traitement	Echocardiographie	IRM cardiaque
Age	Tabagisme	Fibrillation atriale	Hémoglobine	Diurétiques de l'anse	LAVI	LAVI
Sexe	Hypertension	Cardiomyopathie ischémique	Cholesterol total	Thiazidés	LV EDV	LV EDV
IMC	Diabète	Antécédents d'épisode d'IC	DFG	Antagoniste des récepteurs aux	LVEF	LVEF
Pression artérielle moyenne	Antécédents cardiovasculaires	Antécédents de chirurgie valvulaire	NT-proBNP	Beta-bloquants	LVMI	LVMI
NYHA	Hypercholestérolémie	BPCO		IECA ou ARA	LV Endo GLS	RV EDV index
		Apnée du sommeil		Antiagrégant	E wave velocity	RV ejection fraction
				Anticoagulant oraux	Septal e'	ECV
				Statines	E/e' septal ratio	<b>RV-GLS</b>
					RV/RA gradient	
					RV fractional area change	
					TAPSE	

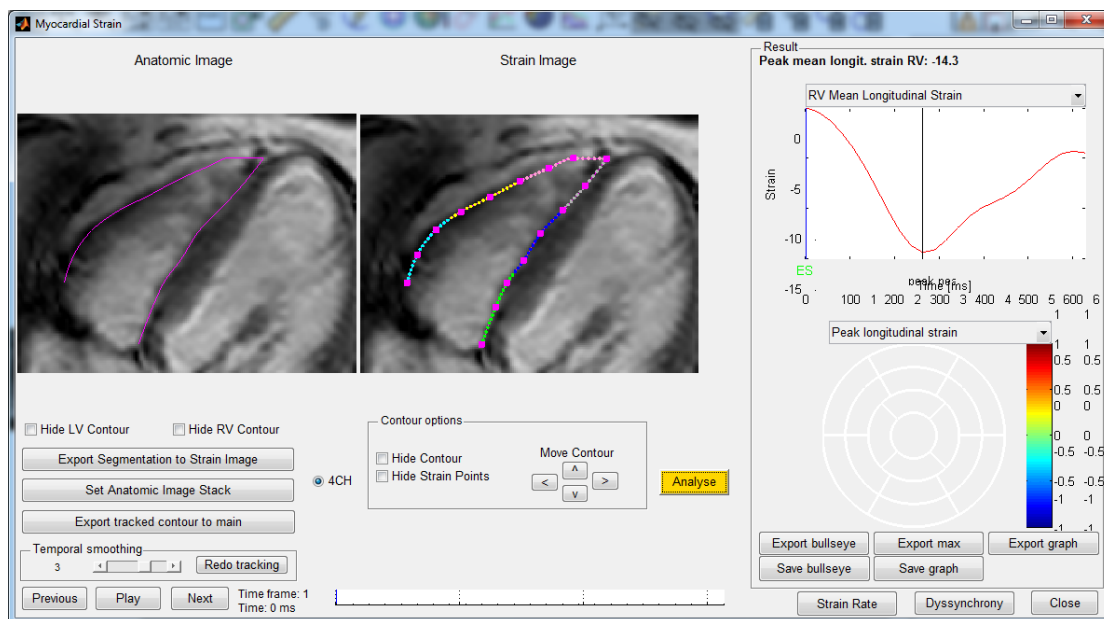
Tableau 3 : résumé des variables collectées

f. Strain

Le strain longitudinal global du ventricule droit a été obtenu après l'analyse des images de résonance magnétique ciné à l'aide du logiciel Segment version 1.9 (Medvisio, Lund, Sweden). Une image en 4 cavités a été utilisée pour mettre en évidence manuellement les parois du ventricule droit par le même observateur, ainsi que le plan de la valve tricuspide. Le strain des six différents segments de la paroi du ventricule droit a été obtenu par feature tracking et le strain longitudinal global du ventricule droit a été calculé pour chaque sujet. Uniquement les patients en rythme sinusal ont été retenus.



*Illustration 2 : Strain par feature tracking chez un contrôle sain. Dans cet exemple, le strain obtenu est de -21.1%.*



*Illustration 3 : Strain par feature tracking chez un patient HFpEF. Dans cet exemple, le strain obtenu est de -14.3%.*

Un score de qualité a été attribué à chaque sujet en fonction de la qualité du tracking des différents segments de la paroi du ventricule droit, comme présenté dans l'illustration 4. Un score de 1 a été attribué aux sujets avec un bon tracking des six segments. Un score de 2 a été assigné aux individus présentant un des six segments de mauvaise qualité de tracking, et finalement un score de 3 a été donné aux sujets ayant deux segments ou plus présentant un

piètre tracking, ou un segment pour lequel le tracking est totalement déficient. Ce score a été attribué par le même observateur. Les individus présentant un score de 3 ont ensuite été exclus de l'étude, comme indiqué dans l'illustration 5.

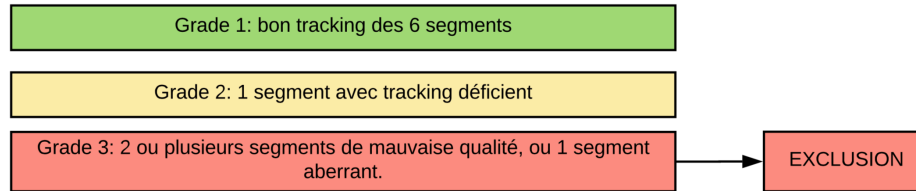


Illustration 4 : Score attribué au feature tracking de chaque sujet.

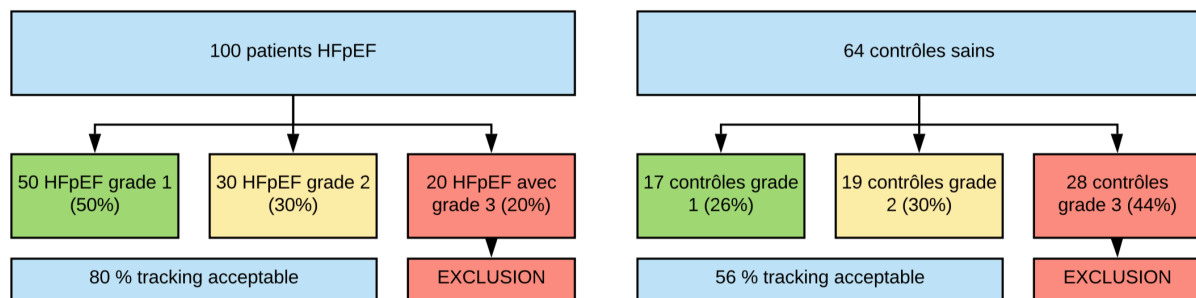


Illustration 5 : Flow Chart des deux groupes.

### 3.3.3 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du programme SPSS version 22 (SPSS Corp., Somers, New York). Les résultats pour les variables continues sont exprimés en « moyenne  $\pm$  1 écart-type » si elles ont une distribution normale, ou en tant que « médiane (25<sup>ième</sup> et 75<sup>ième</sup> percentiles) » si la distribution est non-gaussienne. Les variables catégoriques sont exprimées en tant que « effectif (pourcentage) ».

Les comparaisons entre les deux groupes ont été réalisées en utilisant des tests de Student pour deux échantillons indépendants ou des tests chi-carré, selon le type de variable analysée. Tous les tests statistiques sont bilatéraux et une p-valeur  $< 0,05$  est considérée statistiquement significative.

Afin d'évaluer la relation entre les variables et RV-GLS, l'analyse de régression linéaire univariée a été réalisée pour calculer le coefficient de corrélation et sa p-valeur. Ensuite, les variables pertinentes avec une p-valeur  $< 0,05$  ont été incluses dans un modèle de régression linéaire multiple avec une procédure de sélection « forward ».

La survie des patients et l'association de RV-GLS avec l'évènement combiné (décès ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque) ont été évaluées en utilisant le modèle de régression de Cox univarié.

### 3.4 Résultats

#### 3.4.1 Statistiques descriptives

Les variables suivantes ont été récoltées chez 80 patients HFpEF ( $79 \pm 8$  ans, 60% femmes) et 36 sujets contrôles ( $62 \pm 20$  ans, 61% femmes) présentant un feature tracking acceptable : les caractéristiques de base, les facteurs de risque cardiovasculaires, les mesures biologiques, ainsi que les données obtenues à l'échographique et à la résonance.

	<b>Contrôles (n=36)</b>	<b>HFpEF (n=80)</b>	<b>P-valeur</b>
<b>Caractéristiques de base</b>			
Age (années)	$62 \pm 18$	$79 \pm 8$	<0.001
Femmes (n, %)	22 (61%)	50 (60%)	0.87
Index masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	$24 \pm 3$	$27 \pm 6$	0.004
Pression artérielle moyenne (mmHg)	$110 \pm 16$	$94 \pm 13$	<0.001
NYHA grade III-IV (n, %)	0 (0%)	36 (43%)	<0.001

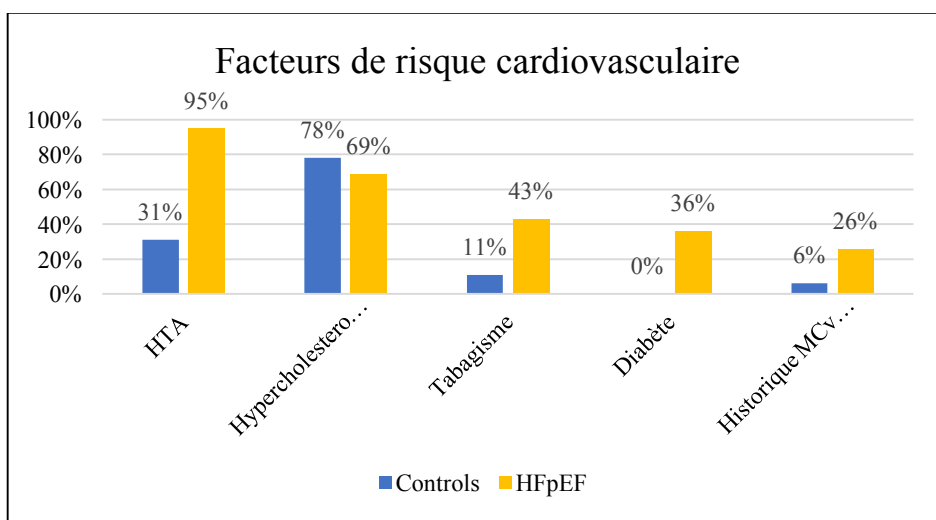
*Tableau 4 : Caractéristiques de base.*

Le tableau 4 illustre les caractéristiques de base dans les deux groupes ainsi que la p-valeur des tests de comparaison entre eux-ci. Comparativement au groupe contrôle, les patients HFpEF sont en moyenne plus âgés ( $p < 0,001$ ) et ont un BMI supérieur ( $p = 0,004$ ). Notons par ailleurs une prédominance de femmes dans la population des patients HFpEF, comme attendu dans ce type d'insuffisance cardiaque.

	<b>Contrôles (n=36)</b>	<b>HFpEF (n=80)</b>	<b>P-valeur</b>
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>			
Tabagisme (n, %)	4 (11%)	36 (43%)	0.001
Hypertension (n, %)	11 (31%)	80 (95%)	<0.001
Diabète (n, %)	0 (0%)	30 (36%)	<0.001
Antécédents cardiovasculaires familiaux (n, %)	2 (6%)	22 (26%)	0.009
Hypercholestérolémie (n, %)	28 (78%)	58 (69%)	0.33

*Tableau 5 : Facteurs de risque cardiovasculaire.*

Le tableau 5 compare les facteurs de risque cardiovasculaire dans les deux groupes. Comme attendu, ceux-ci ont une plus grande prévalence chez les insuffisants cardiaques : 43% sont fumeurs (vs 11%,  $p=0,001$ ), 95% sont hypertendus (vs 31%,  $p<0,001$ ), 36% sont diabétiques (vs 0%,  $p<0,001$ ) et 26% ont des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (vs 6%  $p=0,009$ ). Pour l'hypercholestérolémie la différence entre les deux groupes est non significative ( $p=0,33$ ). Le graphique numéro 4 présente ces facteurs de risques ordonnés par ordre décroissant du pourcentage chez les patients.

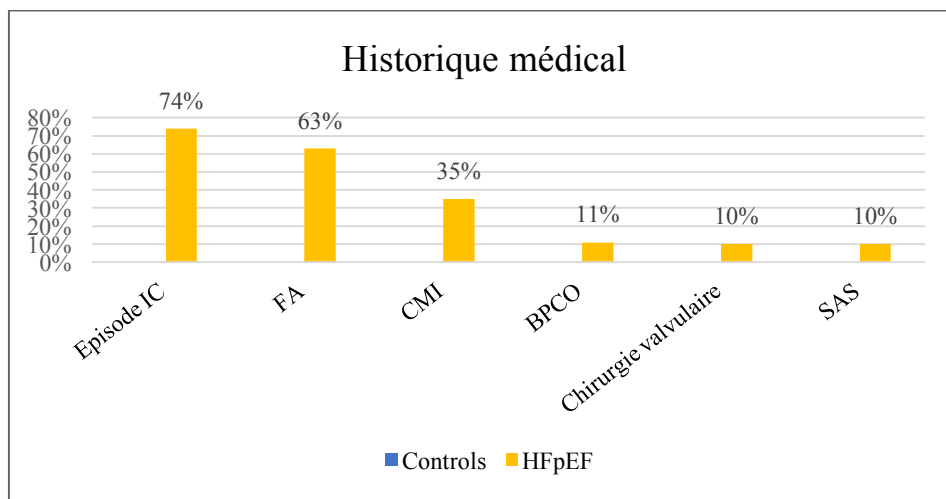


*Graph 4 : Diagramme de Pareto : facteurs de risque cardiovasculaire.*

	<b>Contrôles (n=36)</b>	<b>HFpEF (n=80)</b>	<b>P-valeur</b>
<b>Antécédents médicaux</b>			
Fibrillation atriale (n, %)	1 (0.03%)	53(63%)	<0.001
Cardiomyopathie ischémique (n, %)	0 (0%)	29 (35%)	<0.001
Antécédents d'épisode d'IC (n, %)	0 (0%)	62 (74%)	<0.001
Antécédents de chirurgie valvulaire (n, %)	0 (0%)	8 (10%)	0.056
BPCO (n, %)	0 (0%)	9 (11%)	0.041
Apnée du sommeil (n, %)	0 (0%)	8 (10%)	0.056

*Tableau 6 : Antécédents médicaux.*

Comme attendu, le tableau 6 met en évidence un plus grand nombre d'antécédents dans le groupe des patients insuffisants cardiaques, comparativement aux contrôles. On retrouve en effet 74% d'antécédents d'épisode d'IC (vs. 0%,  $p<0,001$ ), 63% de fibrillation atriale (vs. 0,03%,  $p<0,001$ ), 35% de cardiomyopathie ischémique (vs. 0%,  $p<0,001$ ), et 11% de BPCO (vs 0%,  $p=0,04$ ). Par ailleurs, 10% des patients ont présenté de l'apnée du sommeil et 10% ont bénéficié d'une chirurgie valvulaire, sans toutefois une mise en évidence d'une différence par rapport aux contrôles (0%,  $p=0,056$ , tant pour l'apnée du sommeil que pour la chirurgie valvulaire). Le graphe 5 présente les antécédents médicaux ordonnés par ordre décroissant du pourcentage.



Graphe 5 : Diagramme de Pareto : Antécédents médicaux. SAS= Syndrome des apnées du sommeil, BPCO= Bronchopneumopathie chronique obstructive, CMI = Cardiomyopathie ischémique, FA= Fibrillation atriale, IC= insuffisance cardiaque.

	<b>Contrôles (n=36)</b>	<b>HFpEF (n=80)</b>	<b>P-valeur</b>
<b>Biologie</b>			
Hémoglobine (g/dl)	14.1 ± 1.1	11.5 ± 1.9	<0.001
Cholesterol total (mg/dl)	204.8 ± 38	152.8 ± 46	<0.001
DFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) par CK-EPI	69 ± 16	50 ± 19	<0.001
NT-proBNP (pg/ml)	96 (7.2 ;477)	1261 (57 ;9352)	<0.001

Tableau 7 : Biologie.

Les différents dosages sanguins mettent en évidence des différences significatives entre les deux groupes. On retrouve logiquement une valeur de NT pro BNP significativement supérieure chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ( $p < 0,001$ ). La fonction rénale calculée par CK-EPI est en outre significativement inférieure dans le groupe d'HFpEF ( $p < 0,001$ ), concordant avec le fait qu'une insuffisance rénale est une comorbidité fréquemment retrouvée chez les insuffisants cardiaques. Notons toutefois que l'âge plus avancé des patients peut également expliquer une fonction rénale diminuée. Le taux de cholestérol total est lui aussi significativement moindre chez les patients ( $p < 0,001$ ), cela s'expliquant par la grande proportion de sujets traités par statines dans ce groupe (cf. tableau 8).

	<b>Contrôles (n=36)</b>	<b>HFpEF (n=80)</b>	<b>P-valeur</b>
<b>Médication</b>			
Diurétiques de l'anse (n, %)	0 (0%)	60 (71%)	<0.001
Thiazidés (n, %)	0 (0%)	15 (18%)	0.006
Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (n, %)	0 (0%)	18 (21%)	0.002

Beta-bloquants(n, %)	1 (3%)	54 (64%)	<0.001
IECA or ARA (n, %)	4 (11%)	58 (69%)	<0.001
Antiagrégant (n, %)	3 (8%)	33 (40%)	0.001
Anticoagulant oraux (n, %)	1 (3%)	47 (56%)	<0.001
Statines (n, %)	5 (14%)	40 (48%)	<0.001

*Tableau 8 : Traitements.*

Le tableau 8 illustre les pourcentages de différents traitements fréquemment retrouvés chez des patients insuffisants cardiaques, avec des différences significatives attendues entre les deux groupes.

	<b>Contrôles (n=36)</b>	<b>HFpEF (n=80)</b>	<b>P-valeur</b>
<b>Paramètres échocardiographiques</b>			
LA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	21 ± 6	45 ± 18	<0.001
RA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	19 ± 6	37 ± 21	<0.001
LV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	64 ± 15	65 ± 11	0,56
LV ejection fraction (%)	64 ± 5	64 ± 7	0.95
LV Endo GLS (%)	-20 ± 2	-17 ± 3	<0.001
E wave velocity (m/s)	61 ± 18	90 ± 28	<0.001
Septal e' (m/s)	7,2 ± 2,70	5,3 ± 1.5	<0.001
E/e' septal ratio	8.7 ± 1.8	18.2 ± 8	<0.001
RV/RA gradient (mmHg)	17 ± 5	31 ± 11	<0.001
RV fractional area change (%)	46 ± 8	41 ± 9	0.009
TAPSE (mm)	24 ± 4	18 ± 5	<0.001

*Tableau 9 : Paramètres échocardiographiques.*

Comme attendu, le groupe de patients HFpEF présente des paramètres échocardiographiques typiques d'une dysfonction diastolique, significativement différents des contrôles. Ainsi, la valeur de LAVi, qui indique le volume atrial gauche indexé à la surface corporelle de chaque individu, est plus que doublée chez les patients HFpEF comparativement aux contrôles ( $p < 0,001$ ). Le E/e' septal ratio et le septal e' sont également significativement différents entre les deux groupes ( $p < 0,001$  pour ces deux paramètres). Le strain longitudinal global du ventricule gauche (LV endo GLS) est significativement altéré chez les patients HFpEF ( $p < 0,001$ ).

Le TAPSE, qui correspond au déplacement longitudinal de la portion latérale de l'anneau tricuspideen, est significativement inférieur dans le groupe des patients ( $p < 0,001$ ). Cette mesure reflète le raccourcissement longitudinal du RV, qui représente la majeure partie de la contraction ventriculaire droite. Enfin, le rapport RV/RA, le RV FAC ( $p = 0,009$ ) et la E wave velocity sont également significativement différents dans les deux groupes ( $p < 0,001$ ).

Nous n'observons par contre pas de différence significative entre les deux groupes concernant le LV EDVi ( $p = 0,56$ ). Le LV EF ( $p = 0,95$ ) est logiquement lui aussi comparable entre les contrôles et les patients puisque ces derniers ont, par définition, une fraction d'éjection préservée.

	<b>Contrôles (n=36)</b>	<b>HFpEF (n=80)</b>	<b>P-valeur</b>
<b>Paramètres cMR</b>			
LA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	31 ± 10	67 ± 25	<0.001
LV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	75 ± 16	71 ± 17	0,21
LV ejection fraction (%)	63 ± 6	62 ± 8	0.59
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	57 ± 12	66 ± 14	0.001
RV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	77 ± 15	80 ± 28	0,44
RV ejection fraction (%)	58 ± 5	56 ± 9	0.18
ECV (%)	27 ± 3.2	33 ± 5.2	<0.001

*Tableau 10 : Paramètres cMR.*

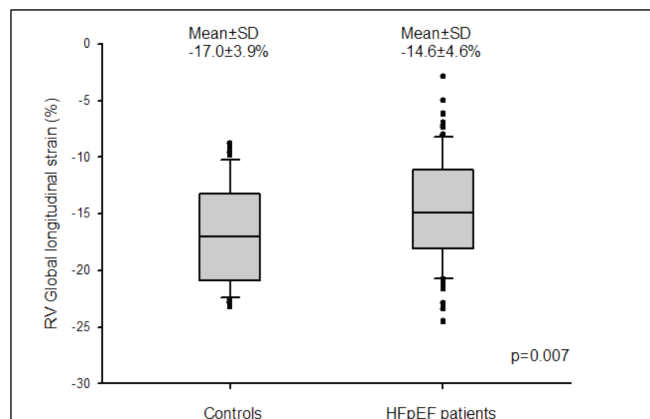
De façon similaire à la mesure échographique de ces paramètres, le LAVi et le LVMi mesurés à la résonance sont significativement supérieurs dans le groupe HFpEF ( $p < 0,001$  et  $p = 0,001$  respectivement). L'ECV est également significativement majoré chez les patients ( $p < 0,001$ ). Les autres variables à la résonance montrent des différences non significatives.

### 3.4.2 Test de comparaison de la moyenne du RVGLS dans les deux groupes

Comparaison des moyennes	Moyenne
RV GLS contrôles (n=36)	-17.0 ± 3.9%
RV GLS patients (n=80)	-14,6 ± 4,6%

Tableau 11 : Moyennes de RV GLS dans les deux groupes.

Comparativement au groupe contrôle, les patients HFpEF présentent un strain longitudinal global moyen significativement altéré :  $-14,6 \pm 4,6\%$  vs  $-17,0 \pm 3,9\%$  ;  $p = 0,007$ . La différence moyenne observée est de  $2,41 \pm 0,88$ . Préalablement au test de la moyenne, le test de comparaison de la variance dans les deux populations donne un résultat non significatif ( $p = 0,402$ ). Ainsi, le test retenu pour comparer la moyenne RV-GLS est le t-test pour échantillons indépendants en supposant les variances égales (cf. annexe).



Graphe 6 : Box Plot du RV-GLS des contrôles et des patients HFpEF.

### 3.4.3 Corrélation du RV-GLS et régression univariée dans la cohorte entière

	<b>r</b>	<b>P value</b>
<b>Biology</b>		
Hemoglobin (g/dl)	-0,05	0,60
Total cholesterol (mg/dl)	-0,28	0,003
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) by CK-EPI	-0,006	0,94
NT-proBNP (pg/ml)	0,27	0,003
log NT-proBNP	0,29	0,001
<b>Echo study</b>		
LA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0,28	0,002
RA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0,34	0,001
LV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	0,13	0,16
LV ejection fraction (%)	-0,28	0,001
LV Endo GLS (%)	0,34	0,001
E wave velocity (m/s)	0,29	0,001
Septal e' (m/s)	-0,05	0,62
E/e' septal ratio	0,28	0,002
RV/RA gradient (mmHg)	0,15	0,13
RV fractional area change (%)	-0,29	0,001
TAPSE (mm)	-0,24	0,006
<b>cMR study</b>		
LA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0,27	0,003
LV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	0,14	0,13
LV ejection fraction (%)	-0,32	0,001
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	<b>0,36</b>	0,001
RV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	0,29	0,002
RV ejection fraction (%)	<b>-0,45</b>	<0,001
ECV (%)	0,25	0,005

Tableau 12 : Analyse de corrélation du RV-GLS dans la cohorte entière. En **gras** les coefficients de corrélation > **0,35** en valeur absolue.

#### a. Corrélations négatives

En considérant les coefficients de corrélation supérieurs à 0,35 (valeur absolue), le RV GLS est significativement négativement corrélé avec la fraction d'éjection du ventricule droit mesurée à l'IRM (**RVEF**) ( $r = -0,45$  ;  $p < 0,001$ ). D'autres variables montrent une corrélation négative significative, mais cette relation est faible (entre - 0,20 et - 0,32) : le cholestérol total ( $r = -0,28$  ;  $p = 0,003$ ), la fraction d'éjection du ventricule gauche (LVEF) mesurée à l'échographie ( $r$

= - 0,28 ; p=0,001) et celle à l'IRM (r = -0,32 ; p=0,001), le RV FAC (-0,29 ; 0,001), et enfin le TAPSE (-0,24 ; 0,006).

*b. Corrélation positives*

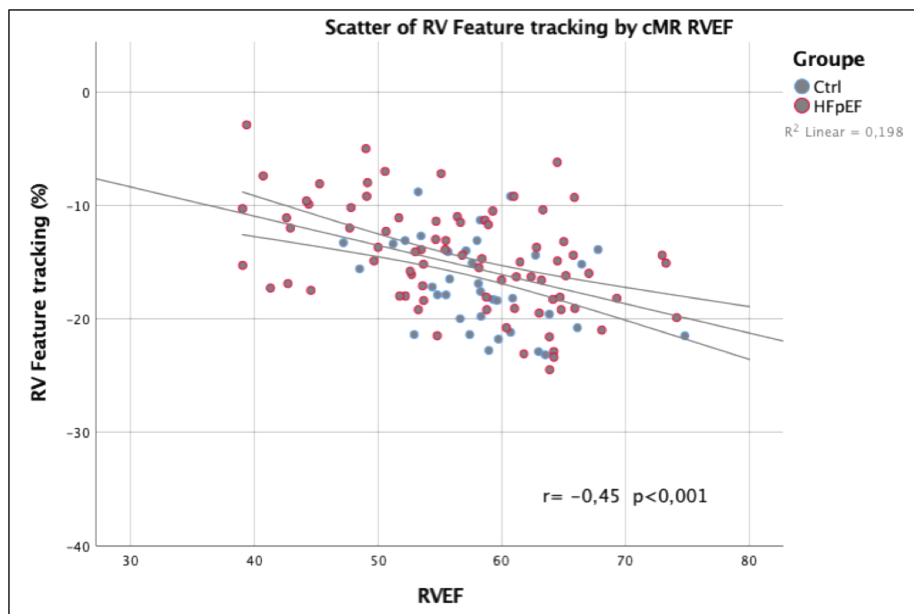
En considérant les coefficients de corrélation supérieurs à 0,35, RV-GLS est significativement positivement corrélé avec le **LVMi** (r=0,36 ; p=0,001).

D'autres corrélations positives sont significatives mais faibles, telles que le logNTproBNP (r=0,29), ainsi que les variables suivantes :

- Variables à l'échographie : RAVi (r=0,34), LAVi (r=0,28), RV endo GLS (r=0,34), E wave velocity (r=0,29), et E/e'septal ratio (r=0,28).
- Variables à la résonance : LAVi (r=0,27), RV EDVi (r=0,29), et l'ECV (r= 0,25).

*c. Droite de régression linéaire entre RV-GLS et RVEF à l'IRM*

La droite de régression linéaire (la droite ajustée et son intervalle de confiance) entre RV-GLS et RVEF illustre cette corrélation négative significative (r=-0,45, p<0,001) dans le graphe 7. Ainsi, 20% de la variabilité de RV-GLS est expliqué par la relation linéaire avec RVEF.



Graph 7 : Droite de régression linéaire entre RV-GLS et RVEF à l'IRM.

### 3.4.4 Corrélation du RV-GLS et régression univariée pour chaque groupe

Afin de mieux caractériser la corrélation du RV-GLS avec les variables, nous avons effectué une analyse de corrélation dans chaque groupe séparément. Le tableau 13 illustre les résultats obtenus.

Groups	Controls (n=36)		HFpEF (n=80)	
	r	P value	r	P value
<b>Biology</b>				
Hemoglobin (g/dl)	0,20	0,25	0,09	0,43
Total cholesterol (mg/dl)	-0,19	0,27	-0,23	0,06
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) by CK-EPI	0,15	0,40	-0,06	0,59
logNTproBNP	<b>0,41</b>	0,015	<b>0,36</b>	0,001
<b>Echo study</b>				
LA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0,31	0,089	0,19	0,09
RA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0,38	0,083	0,25	0,033
LV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	<b>0,49</b>	0,002	0,09	0,45
LV ejection fraction (%)	-0,19	0,27	-0,32	0,004
LV Endo GLS (%)	-0,11	0,53	-0,33	0,003
E wave velocity (m/s)	0,12	0,50	0,25	0,026
Septal e' (m/s)	0,18	0,29	-0,01	0,94
E/e' septal ratio	-0,12	0,48	0,26	0,022
RV/RA gradient (mmHg)	-0,05	0,82	0,02	0,87
RV fractional area change (%)	-0,09	0,005	-0,31	0,005
TAPSE (mm)	0,17	0,004	-0,32	0,004
<b>cMR study</b>				
LA volume index (ml/m <sup>2</sup> )	0,04	0,82	0,23	0,04
LV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	<b>0,36</b>	0,033	0,10	0,37
LV ejection fraction (%)	<b>-0,36</b>	0,030	-0,34	0,002
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	0,26	0,13	0,32	0,004
RV EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	<b>0,45</b>	0,006	0,22	0,045
RV ejection fraction (%)	<b>-0,37</b>	0,028	<b>-0,45</b>	<0,001
ECV (%)	0,05	0,79	0,21	0,064

Tableau 13 : Analyse de corrélation du RV-GLS pour chaque groupe séparément. En **gras** les coefficients de corrélation > **0,35** en valeur absolue.

a. Analyse de corrélation RV-GLS dans le groupe contrôle

En considérant les coefficients de corrélation supérieurs à 0,35 (valeur absolue) dans le groupe contrôle, le RV-GLS est significativement corrélé avec les variables suivantes : **logNTproBNP** ( $r = 0,41$  ;  $p=0,015$ ), **LV EDVi à l'échographie** ( $r = 0,49$  ;  $p=0,002$ ), et quatre variables obtenues à la résonance : **LV EDVi** ( $r = 0,36$  ;  $p=0,033$ ), **LVEF** ( $r = -0,36$  ;  $p=0,030$ ), **RV EDVi** ( $r=0,45$  ;  $p=0,006$ ) et **RVEF** ( $r = -0,37$  ;  $p=0,028$ ).

D'autres corrélations sont significatives mais faibles : RV FAC ( $r = -0,09$ ) et TAPSE ( $r=0,17$ ).

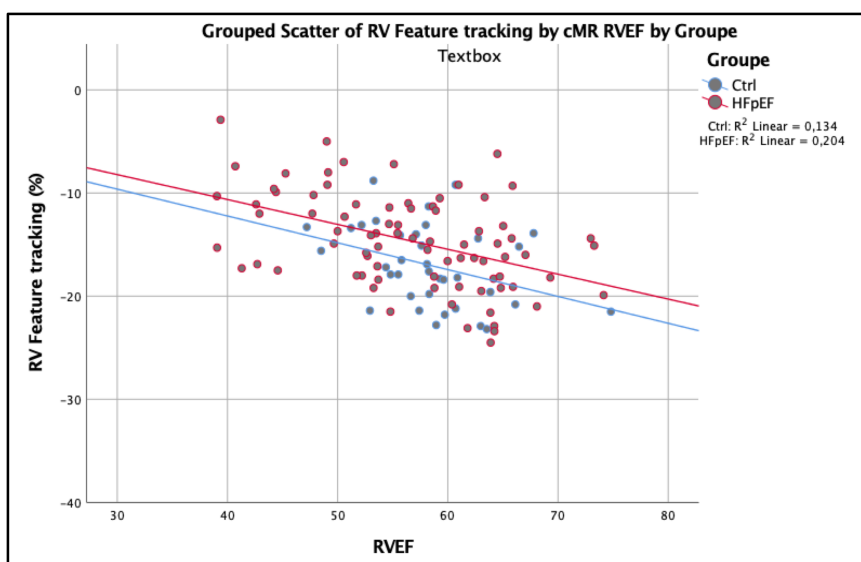
b. Analyse de corrélation RV-GLS dans le groupe HFpEF

En considérant les coefficients de corrélation supérieurs à 0,35 (valeur absolue) dans le groupe de patients HFpEF, le RV-GLS est significativement positivement corrélé avec le **logNTproBNP** ( $r=0,36$  ;  $p=0,001$ ) et significativement négativement corrélé **RVEF** ( $r = -0,45$  ;  $p<0,001$ ).

D'autres corrélations sont significatives mais faibles, avec cinq variables à l'échographie : LVEF ( $r=-0,32$  ;  $p=0,004$ ), LV endo GLS ( $r = 0,33$  ;  $p=0,003$ ), RV FAC ( $r = -0,31$  ;  $p= 0,005$ ), RAVi ( $r=0,25$ ,  $p=0,033$ ) et TAPSE ( $r =-0,32$  ;  $p=0,004$ ), et avec deux variables obtenues à la résonance : LVEF ( $r = -0,34$  ;  $p=0,002$ ) et LVMI ( $r =0,32$  ;  $p=0,004$ ).

c. Droite de régression linéaire entre RV-GLS et RVEF à l'IRM pour chaque groupe

Le graphe 8 présente la droite de régression linéaire entre RV-GLS et RVEF pour chaque groupe séparément. Pour les patients, 20% de la variabilité du RV GLS est expliqué par la relation linéaire avec la variable RVEF, tandis que pour le groupe contrôle, la même relation explique 13% de la variabilité du RV-GLS.



Graph 8 : droite régression linéaire entre RV-GLS et RVEF pour chaque groupe séparément.

### 3.4.5 Analyse de régression multiple pour expliquer la variable RV-GLS

Pour expliquer la variabilité de RV-GLS dans notre cohorte, trois prédicteurs s'avèrent être significatifs : RVEF ( $p < 0,001$ ), logNTproBNP ( $p = 0,017$ ), LVMI ( $p = 0,032$ ). Par la procédure de sélection *step-wise* des prédicteurs, il en ressort ainsi trois modèles de régression linéaire significatifs ( $p < 0,001$  pour tous les trois), qui expliquent respectivement 19%, 24% et 28% de la variabilité de RV-GSL (R2 ajusté).

Modèles de régression multiple	R2	R2 ajusté	R2 change
1. RV-GLS = -0,95 - 0,24 RVEF	,204	,194	,204
2. RV-GLS = -10,77 - 0,20 RVEF + 2,44 logNTproBNP	,263	,243	,059
3. RV-GLS = -16,27 - 0,18 RVEF + 2,15 logNTproBNP + 0,08 LVMI	,308	,280	,045

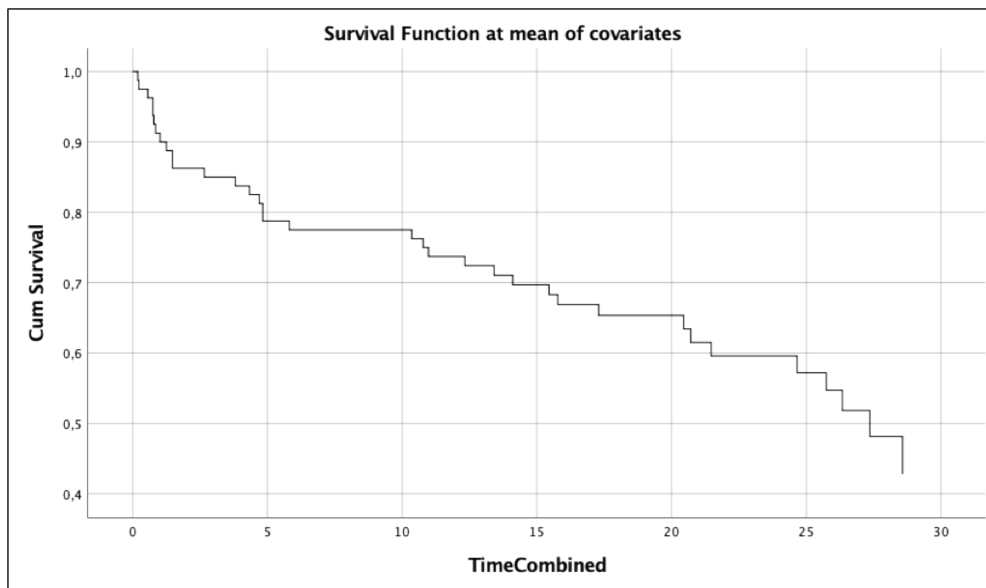
Tableau 14 : Les trois modèles de régression multiple.

En mettant en balance la complexité du modèle et son pouvoir de prédiction (basé sur le calcul du changement de coefficient de détermination lorsqu'on ajoute un prédicteur), nous retenons le deuxième modèle contenant deux prédicteurs : RVEF et logNTproBNP. Celui-ci explique 26% de la variabilité de RV-GLS (R2=26,3%). En effet, en ajoutant LVMI comme troisième prédicteur, le gain de R2 est seulement de 4,5%.

### 3.4.6 Analyse de Cox

Parmi les 80 patients ayant bénéficié d'un suivi moyen de  $17 \pm 10$  mois, 17 patients sont décédés (21%) et 29 (36%) ont été hospitalisés pour IC. Au total, 35 patients (41,7%) ont été hospitalisés et/ou sont décédés (l'évènement survenu en premier). En considérant l'évènement combiné (décès ou hospitalisation), le modèle de régression de Cox univarié n'est pas significatif. La variable RV-feature tracking n'est pas significativement associée à l'évènement combiné dans notre cohorte (**HR=1,00** [0,93-1,07],  $p=0,90$ ).

Le graphique de la fonction de survie montre les pourcentages suivants : après 1 an (12 mois) la survie est de 72%, ce qui représente le pourcentage de patients en vie qui n'ont pas été hospitalisés (SE=0,05). Après deux ans, la survie est de 57% (SE=0,06).



Grappe 9 : courbe de survie.

## **4. Discussion**

### **4.1 Synthèse des résultats obtenus**

Cette étude a comporté 100 patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection conservée et 64 contrôles sains, prospectivement inclus entre janvier 2015 et juin 2017. Tous ont bénéficié d'une résonance cardiaque afin d'obtenir le strain longitudinal global du ventricule droit (RV GLS) en rythme sinusal. Un score de qualité de trois grades a été appliqué afin d'évaluer la qualité du feature tracking : 28 contrôles (44%) et 20 HFpEF (20%) présentant une faible qualité de tracking ont ainsi été exclus. Il est intéressant de soulever le fait qu'une proportion double de contrôles ont été exclus comparativement aux patients, faisant suspecter une difficulté de la méthode du feature tracking, avec le programme utilisé, à suivre correctement les mouvements ventriculaires droits plus rapides des contrôles sains.

Premièrement, en comparant la moyenne du strain longitudinal global du ventricule droit obtenue dans les deux groupes, nous avons constaté que celle des patients HFpEF est significativement différente de la moyenne RV-GLS des contrôles ( $-14.6 \pm 4.6\%$  et  $-17.0 \pm 3.9\%$  respectivement ;  $p=0,007$ ).

Nous avons cherché à déterminer quelles variables sont corrélées au strain longitudinal global du ventricule droit dans la cohorte. Pour ce faire, une analyse par régression univariée linéaire a été effectuée. La fraction d'éjection du ventricule droit mesurée à l'IRM (RVEF) ( $r = -0,45$  ;  $p < 0,001$ ) et LVMI ( $r=0,36$  ;  $p=0,001$ ) sont significativement corrélés avec le RV-GLS.

Nous avons appliqué la même analyse statistique à chaque groupe séparément. Dans le groupe des contrôles RV-GLS a été significativement corrélé avec le logNTproBNP ( $r = 0,41$  ;  $p=0,015$ ), le LV EDVi à l'échographie ( $r = 0,49$  ;  $p=0,002$ ), et quatre variables obtenues à la résonance : LV EDVi ( $r = 0,36$  ;  $p=0,033$ ), LVEF ( $r = -0,36$  ;  $p=0,030$ ), RV EDVi ( $r = 0,45$  ;  $p=0,006$ ) et RVEF ( $r = -0,37$  ;  $p=0,028$ ). Dans le groupe HFpEF, RV-GLS a été significativement positivement corrélé avec le logNTproBNP ( $r = 0,36$  ;  $p=0,001$ ) et significativement négativement corrélé avec le RVEF ( $r = -0,45$  ;  $p < 0,001$ ).

De toutes ces variables significativement corrélées au strain, deux sont retenues : RVEF à l'IRM et logNTproBNP, car elles présentent une corrélation significative et supérieure à 0,35 dans chaque groupe.

De plus, l'analyse par régression multiple a montré que la mesure de la fraction d'éjection du ventricule droit par IRM et le log NT proBNP étaient des prédicteurs significatifs du strain ventriculaire droit.

En vue d'analyser l'impact pronostique des valeurs de RV-GLS obtenues dans ce type d'insuffisance cardiaque, les patients HFpEF ont bénéficié d'un suivi concernant la mortalité de toutes causes et la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, constituant l'évènement combiné. Durant une période de suivi moyen de  $17 \pm 10$  mois, 35 patients HFpEF (44%) ont atteint l'évènement combiné (17 décès de toutes causes et 29 premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque). L'analyse de Cox a montré que le feature tracking du ventricule droit n'est pas significativement associé avec l'évènement combiné dans notre cohorte.

## 4.2 Comparaison des résultats obtenus avec les données de la littérature

En vue de déterminer les valeurs normales de strain par feature tracking, une revue systématique par méta-analyse des valeurs de strain normales mesurées à l'IRM a été effectuée par Vo et al. en 2017 (48). Une analyse<sup>2</sup> des différentes mesures de strain chez 659 sujets sains issus de 18 études différentes a été réalisée<sup>3</sup>. Cette méta analyse rapporte une moyenne de RV-GLS de **-21.8** (-23.3 à -20.2%) (Tableau 15). Comparativement, notre étude a montré une moyenne de RV-GLS chez les contrôles sains de **-17.0** (-13.1 à -20.0%). Cette hétérogénéité, qui a également été constatée au sein de la méta-analyse pour les différents strains, est expliquée par les auteurs par trois raisons potentielles : 1) les valeurs normales de strain peuvent différer dans des populations différentes ; 2) la variabilité inter-observateur ; et 3) l'utilisation de logiciels différents. Par ailleurs, les auteurs rapportent une plus grande hétérogénéité du RV-GLS

---

<sup>2</sup> Le logiciel que nous avons utilisé (Segment 1.9) est différent de celui utilisé dans la majorité des études de la méta-analyse (Diogenes ou 2D CPA, TomTec Imaging Systems).

<sup>3</sup> La majorité de ces études ont utilisé des images ciné SSFP avec 1.5 T

comparativement aux autres strains (LV-GLS, LV-GRS, etc.) qui n'est pas expliquée par l'âge, le sexe, ni la séquence ou le logiciel utilisé. Cette meta-analyse conclut par “*most papers had sample sizes of <50, and studies with larger sample sizes are needed for a more accurate estimation of normal ranges in MRI-FT, especially in RVGLS.*” (48)

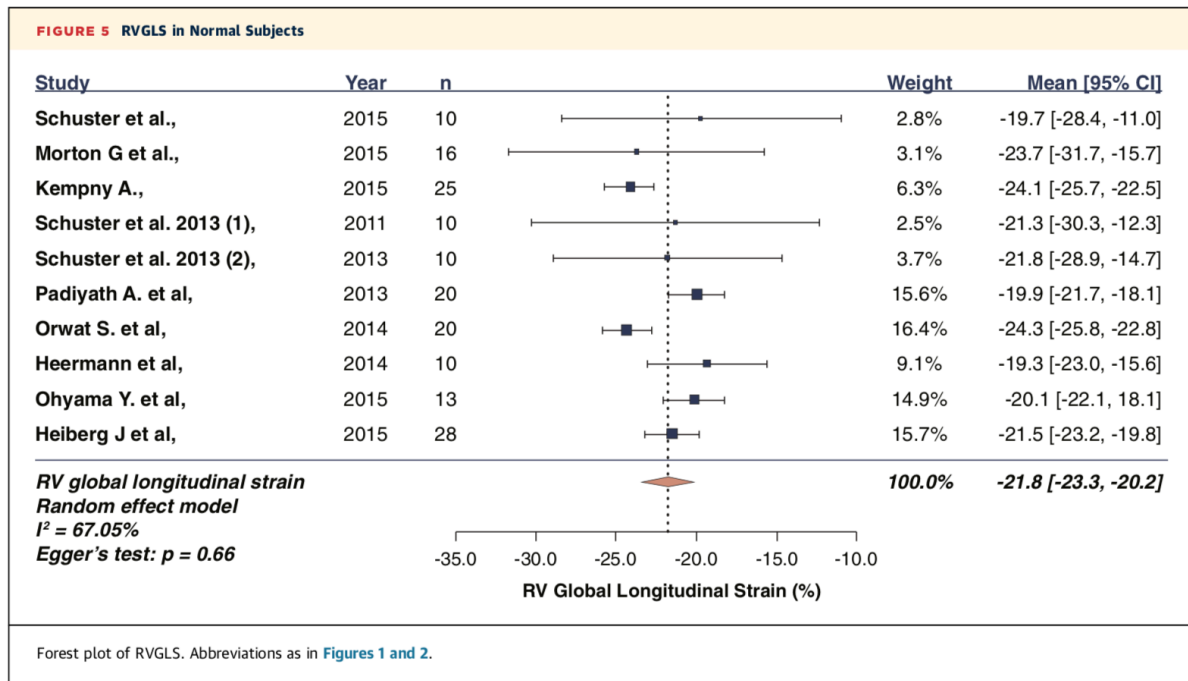


Tableau 15 : Forest Plot du RV-GLS. (48)

Une petite étude récente confirme la reproductibilité significativement inférieure du RV-GLS et du RGS comparativement aux autres strains, tant chez des insuffisants cardiaques (n=12) que chez des contrôles sains (n=12) (49). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude du RV-GLS à l'IRM chez les patients HFpEF.

### 4.3 Limitations et perspectives d'avenir

#### 4.3.1 Limitations du feature tracking

L'IRM constitue une excellente approche pour l'analyse du ventricule droit, et est la méthode la plus adaptée à l'anatomie tridimensionnelle complexe de celui-ci. Le feature tracking à la résonance s'avère par ailleurs être une mesure non invasive rapide et sans irradiation. Il présente toutefois plusieurs limitations : la faible masse myocardique et les nombreuses trabéculations du ventricule droit engendrent inévitablement une plus grande variabilité du RV-

GLS comparativement au ventricule gauche. Par ailleurs, la vue en quatre cavités utilisée pour mesurer le RV-GLS est plus susceptible aux interférences des mouvements respiratoires. Ainsi, le strain du ventricule droit n'a été jugé acceptable que chez 81 % des patients et 56 % des contrôles sains de notre étude. Récemment, une petite étude a montré une augmentation significative de la reproductibilité du feature tracking chez des observateurs expérimentés, indépendamment de la fonction cardiaque et du logiciel utilisé. Par surcroît, l'impact de l'expérience de l'observateur était plus important pour le strain du ventricule droit que pour celui du ventricule gauche (49).

Il est intéressant de constater que, dans notre étude, nettement plus de contrôles (44%) ont eu un tracking déficient que de patients HFpEF (19%). Les mouvements plus rapides et brusques des parois ventriculaires droites des sujets sains pourraient mettre en défaut l'algorithme du logiciel de feature tracking.

Les limitations de cette technique incluent enfin certains désavantages propres à l'IRM, tels qu'un manque de disponibilité en pratique courante, un coût non négligeable, et des contre-indications affectant les patients porteurs d'implants métalliques, dont les dispositifs cardiaques fréquemment retrouvés dans une population d'insuffisants cardiaques.

#### **4.3.2 Limitations de l'étude**

Cette étude est limitée à un seul centre clinique. Un biais d'inclusion ne peut donc pas être écarté. Restreindre l'inclusion des sujets à un seul centre clinique comporte toutefois plusieurs avantages, tels qu'une population homogène, un suivi clinique et des modalités d'examens (IRM, strain) comparables. Il est important de noter que la taille conséquente de l'échantillon peut rendre significatives de faibles corrélations ( $r < 0,35$ ) ou différences de moyennes. Soulignons par ailleurs que la qualité méthodologique d'une cohorte est moindre à celle d'une étude randomisée. Enfin, rappelons que les données de strain ont été récoltées par un seul observateur, n'ayant pas reçu de formation spécifique au feature tracking.

#### **4.3.3 Perspectives d'avenir**

Des études randomisées, multi-centres, réalisées avec des observateurs expérimentés ayant été spécifiquement formés au feature tracking sont nécessaires pour référencer les valeurs de RV-GLS. Par le passé, une variabilité importante avait caractérisé le strain à l'échographie, et avait

poussé l'*European Association of Cardiovascular Imaging* et l'*American Society of Echocardiography* à standardiser l'acquisition du strain au speckle tracking (44). De façon similaire, une telle standardisation des différents logiciels de feature tracking est nécessaire pour permettre une utilisation du RV-GLS en pratique clinique dans la caractérisation des patients HFpEF. Une nouvelle mesure du RV-GLS dans notre cohorte est par ailleurs nécessaire pour évaluer sa reproductibilité.

#### 4.4 Conclusion

L'augmentation continue de la proportion d'insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection préservée, pour lesquels aucune intervention thérapeutique n'a prouvé d'effet sur la survie, constitue un des défis actuels de la cardiologie. La mise en évidence de l'importance de la fonction ventriculaire droite et le besoin indéniable d'une meilleure caractérisation chez de tels patients justifient l'évaluation du strain longitudinal global du ventricule droit à la résonance. Celui-ci s'avère significativement différent chez les contrôles sains et les patients HFpEF. Il est significativement corrélé avec deux méthodes d'évaluation de la fonction cardiaque bien établies : le log NT-proBNP et la fraction d'éjection du ventricule droit à l'IRM (RVEF). Dans notre étude, RVG-GLS n'est cependant pas prédicteur de mortalité de toute cause ou d'une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il constitue en ce sens une approche novatrice prometteuse, nécessitant une meilleure standardisation des méthodes de feature tracking afin de permettre une utilisation en pratique clinique.

## **5. Bibliographie**

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
3. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865-73.
4. J. Remes HM, A. Reunanen, K. Pyorala. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *European Heart Journal*. 1991;12(3):315-21.
5. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ*. 2005;331(7529):1379.
6. Lund LH, Savarese G. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;03(01).
7. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):18-28.
8. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602.
9. Bytyci I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(1):63-8.
10. E. B. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015(385):812-24.
11. Desai AS. Heart failure with preserved ejection fraction: time for a new approach? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):272-4.
12. Gladden JD, Linke WA, Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1037-53.
13. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):401-10.
14. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.

15. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
16. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2349-56.
17. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2129-37.
18. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1868-77.
19. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
20. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i2-13.
21. Benats MB PA, Pasquet A. Le ventricule droit dans l'insuffisance cardiaque. *Louvain Med*. 2017:557-61.
22. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-48.
23. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, Geelhoed B, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1472-87.
24. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;121(2):252-8.
25. Pouleur AC, Rousseau MF, Ahn SA, Amzulescu M, Demeure F, de Meester C, et al. Right Ventricular Systolic Dysfunction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death After Coronary Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2176-84.
26. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TA, et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i19-26.
27. Berthelot E EP, Sitbon O. A comprehensive approach to right heart failure.

28. Iglesias-Garriz I O-GC, Garrote C, Lopez- Benito M, Martin J, Alonso D, et al. . Contribution of right ventricular dysfunction to heart failure mortality: a meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2012;13(3):e62–9.
29. Zakeri R, Mohammed SF. Epidemiology of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(5):295-301.
30. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(12):942-54.
31. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014;35(48):3452-62.
32. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2014;130(25):2310-20.
33. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation.* 2009;120(20):1951-60.
34. Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1664-71.
35. La Gerche A, Roberts TJ. Straining the RV to predict the future. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(2):170-1.
36. Buckberg G, Hoffman JI. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3166-71 e1-4.
37. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(2):133-48.
38. Houard L, Benaets MB, de Meester de Ravenstein C, Rousseau MF, Ahn SA, Amzulescu MS, et al. Additional Prognostic Value of 2D Right Ventricular Speckle-Tracking Strain for Prediction of Survival in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Comparative Study With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019.
39. Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmood M, et al. Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol.* 2017;9(4):312-9.
40. Truong VT, Safdar KS, Kalra DK, Gao X, Ambach S, Taylor MD, et al. Cardiac magnetic resonance tissue tracking in right ventricle: Feasibility and normal values. *Magn Reson Imaging.* 2017;38:189-95.

41. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):16-37.
42. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2879-88.
43. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988;169(1):59-63.
44. Salerno M. Feature Tracking by CMR: A "Double Feature"? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):206-8.
45. Chavhan GB, Babyn PS, Jankharia BG, Cheng HL, Shroff MM. Steady-state MR imaging sequences: physics, classification, and clinical applications. *Radiographics*. 2008;28(4):1147-60.
46. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):144-51.
47. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):871-81.
48. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):196-205.
49. Backhaus SJ, Metschies G, Billing M, Kowallick JT, Gertz RJ, Lapinskas T, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging feature tracking: Impact of training on observer performance and reproducibility. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210127.

## 6. Annexe

### A. Test de comparaison de la moyenne RVGLS

Group Statistics					
	Groupe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FeaturetrackingcMR	HFpEF	80	-14,600	4,5696	,5109
	Ctrl	36	-17,014	3,8938	,6490

Independent Samples Test				
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means
		F	Sig.	t
FeaturetrackingcMR	Equal variances assumed	,707	,402	2,750
	Equal variances not assumed			2,923

Independent Samples Test				
		t-test for Equality of Means		
		df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
FeaturetrackingcMR	Equal variances assumed	114	,007	2,4139
	Equal variances not assumed	78,472	,005	2,4139

Independent Samples Test				
		t-test for Equality of Means		
		Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			Lower	Upper
FeaturetrackingcMR	Equal variances assumed	,8777	,6752	4,1526
	Equal variances not assumed	,8259	,7697	4,0581

## B. Test de régression multiple pour expliquer la variable RVGLS

**Model Summary<sup>d</sup>**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics	
					R Square Change	F Change
1	,452 <sup>a</sup>	,204	,194	4,1554	,204	19,494
2	,513 <sup>b</sup>	,263	,243	4,0255	,059	5,985
3	,555 <sup>c</sup>	,308	,280	3,9273	,045	4,796

**Model Summary<sup>d</sup>**

Model	df1	Change Statistics		Sig. F Change
		df2		
1		1	76	,000
2		1	75	,017
3		1	74	,032

- a. Predictors: (Constant), RVEF  
 b. Predictors: (Constant), RVEF, logNTproBis  
 c. Predictors: (Constant), RVEF, logNTproBis, LVMI  
 d. Dependent Variable: FeaturetrackingcMR

**ANOVA<sup>a</sup>**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	336,620	1	336,620	19,494	,000 <sup>b</sup>
	Residual	1312,349	76	17,268		
	Total	1648,969	77			
2	Regression	433,611	2	216,806	13,379	,000 <sup>c</sup>
	Residual	1215,358	75	16,205		
	Total	1648,969	77			
3	Regression	507,590	3	169,197	10,970	,000 <sup>d</sup>
	Residual	1141,379	74	15,424		
	Total	1648,969	77			

- a. Dependent Variable: FeaturetrackingcMR  
 b. Predictors: (Constant), RVEF  
 c. Predictors: (Constant), RVEF, logNTproBis  
 d. Predictors: (Constant), RVEF, logNTproBis, LVMI

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized	t	Sig.
		B	Std. Error	Coefficients Beta		
1	(Constant)	-,948	3,128		-,303	,763
	RVEF	-,242	,055	-,452	-4,415	,000
2	(Constant)	-10,771	5,030		-2,141	,036
	RVEF	-,200	,056	-,374	-3,588	,001
	logNTproBis	2,442	,998	,255	2,446	,017
3	(Constant)	-16,273	5,513		-2,952	,004
	RVEF	-,178	,055	-,331	-3,204	,002
	logNTproBis	2,154	,983	,225	2,193	,031
	LVMl	,077	,035	,220	2,190	,032

### C. Cox Regression

#### Case Processing Summary

		N	Percent
Cases available in analysis	Event <sup>a</sup>	35	41,7%
	Censored	45	53,6%
	Total	80	95,2%
Cases dropped	Cases with missing values	4	4,8%
	Cases with negative time	0	0,0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	0,0%
	Total	4	4,8%
Total		84	100,0%

#### Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a</sup>

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
274,608	,001	1	,978	,001	1	,978

#### Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a</sup>

Change From Previous Block		
Chi-square	df	Sig.
,001	1	,978

a. Beginning Block Number 1. Method = Enter

### Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
FeaturetrackingcMR	,001	,035	,001	1	,978	1,001

### Variables in the Equation

	95,0% CI for Exp(B)	
	Lower	Upper
FeaturetrackingcMR	,934	1,073

### Covariate Means

	Mean
FeaturetrackingcMR	-14,600

### Survival Table

Time	Baseline Cum	At mean of covariates		
	Hazard	Survival	SE	Cum Hazard
,197260273972603	,013	,988	,012	,013
,230136986301370	,025	,975	,017	,025
,558904109589041	,038	,963	,021	,038
,756164383561644	,065	,938	,027	,065
,789041095890411	,078	,925	,029	,078
,854794520547945	,092	,913	,031	,092
1,019178082191780	,105	,900	,033	,105
1,249315068493150	,119	,888	,035	,119
1,479452054794520	,148	,863	,038	,148
2,663013698630140	,163	,850	,040	,163
3,813698630136990	,177	,838	,041	,177
4,339726027397260	,192	,825	,042	,192
4,701369863013700	,208	,813	,043	,208
4,832876712328770	,239	,788	,045	,239
5,819178082191780	,255	,775	,046	,255
10,356164383561644	,271	,763	,047	,271
10,783561643835617	,288	,750	,048	,288
10,980821917808220	,305	,737	,049	,305
12,328767123287673	,323	,724	,050	,323
13,413698630136988	,342	,710	,050	,342
14,104109589041094	,361	,697	,051	,361
15,452054794520550	,381	,683	,052	,381
15,780821917808218	,402	,669	,053	,402
17,293150684931508	,425	,653	,054	,425
20,449315068493153	,455	,634	,055	,455

20,712328767123290	,486	,615	,057	,486
21,468493150684930	,518	,596	,058	,518
24,657534246575345	,559	,572	,060	,559
25,742465753424657	,603	,547	,062	,603
26,334246575342465	,657	,518	,065	,657
27,353424657534248	,731	,481	,070	,731
28,569863013698630	,849	,428	,078	,849

