

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 30 octobre 2014 à Poitiers

par **Madame Michaela Rehman**

Fonction régionale du ventricule droit
analysée par échocardiographie speckle-tracking 2D
dans l'hypertension pulmonaire.
Relation avec les épreuves d'effort cardio-respiratoires.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Luc Christiaens

Membres :

Monsieur le Professeur Pascal Roblot

Monsieur le Professeur Joseph Allal

Monsieur le Professeur Daniel Herpin

Madame le Docteur Anne-Claire Simon

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Petros Nihoyannopoulos,
Hammersmith Hospital, Londres, Royaume-Uni

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier mon directeur de thèse, le Professeur Petros Nihoyannopoulos pour son aide et sa disponibilité tout au long de l'élaboration de ce travail. Merci de m'avoir fait découvrir la recherche clinique dans un environnement si captivant.

Merci aux « sonographes » du laboratoire d'échocardiographie du Hammersmith Hospital à Londres pour leurs conseils techniques, leur patience et leur bonne humeur.

Merci au Professeur Allal, au Professeur Christiaens et au Professeur Herpin qui m'ont accompagnée et encadrée tout au long de mon internat.

Merci aux membres de mon jury de thèse qui me font l'honneur d'évaluer mon travail.

Merci à tous les médecins du service de cardiologie du CHU de Poitiers de m'avoir transmis leur passion pour la médecine hospitalière.

Merci au personnel paramédical pour leur travail d'équipe et leur dévouement.

Merci à tous mes co-internes, qui ont contribué à faire de mon internat une période si riche et épanouissante.

Merci à mes parents et mes frères et sœurs qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici.

Enfin, merci à Benoit pour son soutien infailible et à Théodose pour son énergie débordante.

Thèse traduite de l'anglais par l'auteur. Titre original « Right Ventricular Regional function assessed by 2D speckle-tracking echocardiography in Pulmonary Hypertension. Relation with Cardio-Pulmonary Exercise-Testing »

En cours de publication. Toute reproduction ou diffusion, même partielle est interdite.

TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS.....	6
1. INTRODUCTION.....	7
2. METHODOLOGIE.....	14
A. SCHEMA DE L'ETUDE.....	14
B. COLLECTE DES DONNEES.....	14
1) Collecte des données échocardiographiques.....	15
2) Collecte des données des EECR.....	23
3) Critères d'exclusion.....	25
C. ANALYSE STATISTIQUE.....	25
1) Analyse primaire.....	26
2) Analyse secondaire.....	26
3) Détermination de la taille de l'échantillon étudié.....	27
3. RESULTATS.....	28
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	28
B. ANALYSE PRIMAIRE.....	32
1) Régression linéaire simple: SLVD régressés aux paramètres d'EECR.....	32
2) Courbe ROC.....	35
C. ANALYSE SECONDAIRE.....	36
1) Correlation SLVD et MEPP.....	36
2) Régression linéaire simple : MEPP régresses aux paramètres d'EECR.....	38
3) Régression linéaire multivariée : MEPP et SLVD régressés aux paramètres d'EECR.....	41
D. REPRODUCTIBILITE.....	42
1) Inter-observateur.....	42
2) Intra-observateur.....	43
3) Inter-marque d'échocardiographe.....	43
4. DISCUSSION.....	44
A. ANALYSE DES RESULTATS.....	44
1. SLVD prédit la capacité d'exercice.....	44
2. Analyse régionale.....	46
3. Relation avec les MEPP.....	46
4. Reproductibilité.....	48
5. Avenir de la technique.....	48
B. LIMITES DE L'ETUDE.....	49
5. CONCLUSION.....	51
6. BIBLIOGRAPHIE.....	53
7. RESUME.....	55
8. SERMENT.....	56

ABBREVIATIONS

CCI : Coefficient de corrélation intraclasse

DS : déviation standard

EECR : Epreuves d'Effort Cardio-Respiratoires

EIQ : Ecart Interquartile

ETT : Echocardiographie trans-thoracique

IEs, IEd : Index d'excentricité télé-systolique, télé-diastolique du ventricule gauche

FRS : Fraction de Raccourcissement de Surface du ventricule droit

HP: Hypertension Pulmonaire

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IPMVD : Index de performance myocardique du ventricule droit

ITVmax : Vitesse maximale du flux de l'Insuffisance Tricuspidale

KTD : Cathétérisme cardiaque droit

MEPP : Marqueurs Echocardiographiques Pronostiques Publiés

OD : Oreillette Droite

O₂ : Oxygène

O₂ pulse : consommation d'oxygène par battement cardiaque

PAP (s,m,d) : Pression Artérielle Pulmonaire (systolique, moyenne, diastolique)

SLVD : Strain longitudinal/aux du ventricule droit

TAPSE : Excursion Systolique du plan de l'anneau tricuspide

TDI : Tissue Doppler Imaging

VD: Ventricule/aire Droit

VE/VCO₂: Equivalent respiratoire pour le gaz carbonique

VO₂ : débit d'oxygène consommé

2D : Deux dimensions

6MWT : Test de marche de six minutes

1. INTRODUCTION

L'Hypertension pulmonaire (HP) est un état pathologique clinique et hémodynamique défini par cathétérisme cardiaque droit (KTD) par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au repos. [ESC/ERS 2009]

TABLE 1. Updated Classification of Pulmonary Hypertension¹

-
1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
 - 1.1. Idiopathic
 - 1.2. Heritable
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglin (with or without hereditary hemorrhagic telangiectasia)
 - 1.2.3. Unknown
 - 1.3. Induced by drugs and toxins
 - 1.4. Associated with PAH
 - 1.4.1. Connective tissue diseases
 - 1.4.2. HIV infection
 - 1.4.3. Portal hypertension
 - 1.4.4. Congenital heart disease
 - 1.4.5. Schistosomiasis
 - 1.4.6. Chronic hemolytic anemia
 - 1.5. Persistent pulmonary hypertension of the newborn
 - 1'. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis
 2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
 - 2.1. Systolic dysfunction
 - 2.2. Diastolic dysfunction
 - 2.3. Valvular disease
 3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and hypoxemia
 - 3.1. Chronic obstructive pulmonary disease
 - 3.2. Interstitial lung disease
 - 3.3. Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive patterns
 - 3.4. Sleep-related breathing disorder
 - 3.5. Alveolar hypoventilation disorders
 - 3.6. Chronic exposure to high altitudes
 - 3.7. Developmental abnormalities
 4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
 5. PH with unclear or multifactorial mechanisms
 - 5.1. Hematologic disorders: Myeloproliferative disorders, splenectomy
 - 5.2. Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3. Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
 - 5.4. Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic kidney failure on dialysis

ALK-1 indicates activin receptor-like kinase 1 gene; BMPR2, bone morphogenetic protein receptor, type 2; PAH, pulmonary artery hypertension; HIV, human immunodeficiency virus.

Selon la classification Dana Point 2008, l'Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP ou HP groupe 1) est caractérisée par une HP pré-capillaire sans autre cause d'HP pré-capillaire comme l'HP secondaire aux pathologies respiratoires ou une hypoxémie chronique (groupe 3), thromboembolique chronique (groupe 4) ou secondaire à des mécanismes non clairs ou multifactoriels (groupe 5). L'HP de groupe 2 est secondaire à une pathologie du cœur gauche, elle est donc post-capillaire. [ESC/ERS 2009]

Nous avons choisi d'étudier le strain longitudinal ventriculaire droit (SLVD) par speckle-tracking 2D dans tous les types d'HP pré-capillaire. La post charge du ventricule droit (VD) est très différente dans l'HP post-capillaire donc ce type d'HP ne sera pas étudié.

Malgré des progrès thérapeutiques récents, le pronostic de l'HP reste médiocre. La dysfonction VD est un facteur de morbi-mortalité majeure. [Mauritz & al. 2012; Mclaughlin & al. 2004; Simon & Pinsky 2011; Van der Veerdoonk & al. 2011, Voelkel & al. 2006]. Il est essentiel d'identifier les patients à risque de développer une insuffisance cardiaque et d'entreprendre des actions préventives précoces. La dysfonction VD globale est un important prédicteur d'insuffisance cardiaque et de mauvais pronostic. Cependant, une évaluation globale ne détectera pas une dysfonction régionale, marqueur précoce d'une dysfonction myocardique [Fayad & al. 1998; Youssef & al. 2008].

Le diagnostic d'HP requiert la mesure des pressions du cœur droit de façon invasive par KTD: Résistance vasculaire pulmonaire, PAP d'occlusion, débit cardiaque, PAP moyenne, systolique et diastolique, Pression auriculaire droite, pression VD. La pression auriculaire droite, le débit cardiaque, la résistance vasculaire pulmonaire, et la PAPm ont un important impact pronostique. Le KTD est indiqué 3 mois après l'introduction d'un traitement ou après une modification thérapeutique [ESC/ERS 2009].

Il s'agit cependant d'une procédure invasive avec une faible mais réelle morbi-mortalité. Il peut donc être très intéressant d'utiliser des techniques non invasives comme

l'échocardiographie speckle-tracking 2D pour le suivi et l'évaluation pronostique de ces patients.

Le strain myocardique quantifie la déformation (allongement ou raccourcissement) d'un segment du myocarde pendant le cycle cardiaque. [Gorcsan & Tanaka 2011; Maréchaux 2013] (Figure 1). Le strain est un nombre sans dimension, souvent exprimé en pourcentage, qui correspond au ratio du changement de longueur sur la longueur initiale (=longueur en diastole). Le strain rate est la dérivé du strain en fonction du temps, soit la vitesse de déformation en s^{-1} . Par exemple, en systole, le strain radial est positif (le myocarde s'épaissit) et le strain longitudinal est négatif (le myocarde se raccourcit). Le strain longitudinal représente le déplacement de la base du cœur vers l'apex.

$$Strain = \frac{(l - l_0)}{l_0} = \frac{l - \text{longueur diastolique}}{\text{longueur diastolique}} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

(l : longueur instantanée, l_0 : longueur initiale, Δl : changement de longueur).

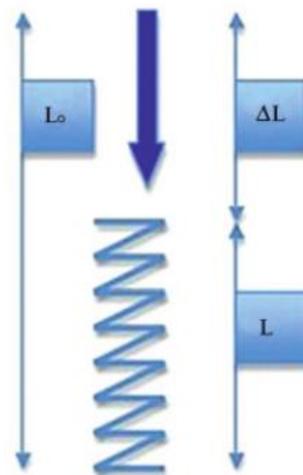
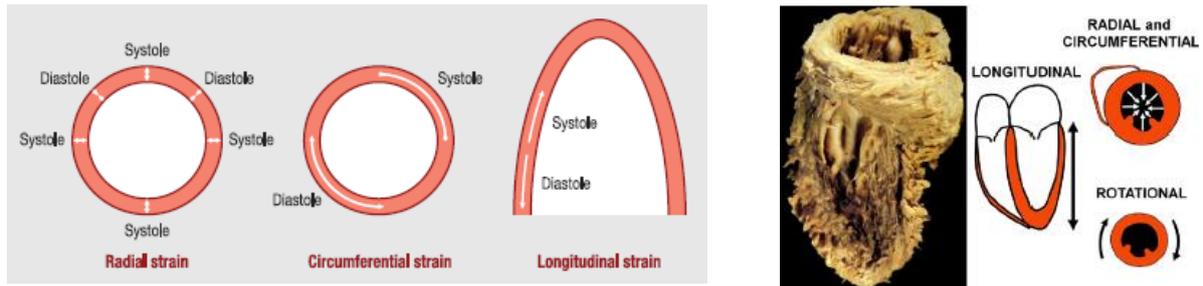


Figure1: Strains myocardiques de Maréchaux 2013, Gorcsan 2011 et Blessberger 2010

Il y a deux méthodes de mesure du strain myocardique: la première avec le Doppler tissulaire (TDI) a une faisabilité et reproductibilité limitée en raison de la dépendance à l'angle du faisceau des ultrasons. La deuxième méthode, utilisée dans notre étude, est le speckle-tracking qui n'a pas cette limitation. Les speckles sont des marqueurs acoustiques naturels présents dans l'image 2D du myocarde. Le déplacement des speckles peut quantifier la déformation myocardique. [Perk, Tunick & Kronzon 2007] (Figure 2).

Le speckle-tracking suit automatiquement le déplacement spatial des speckles.

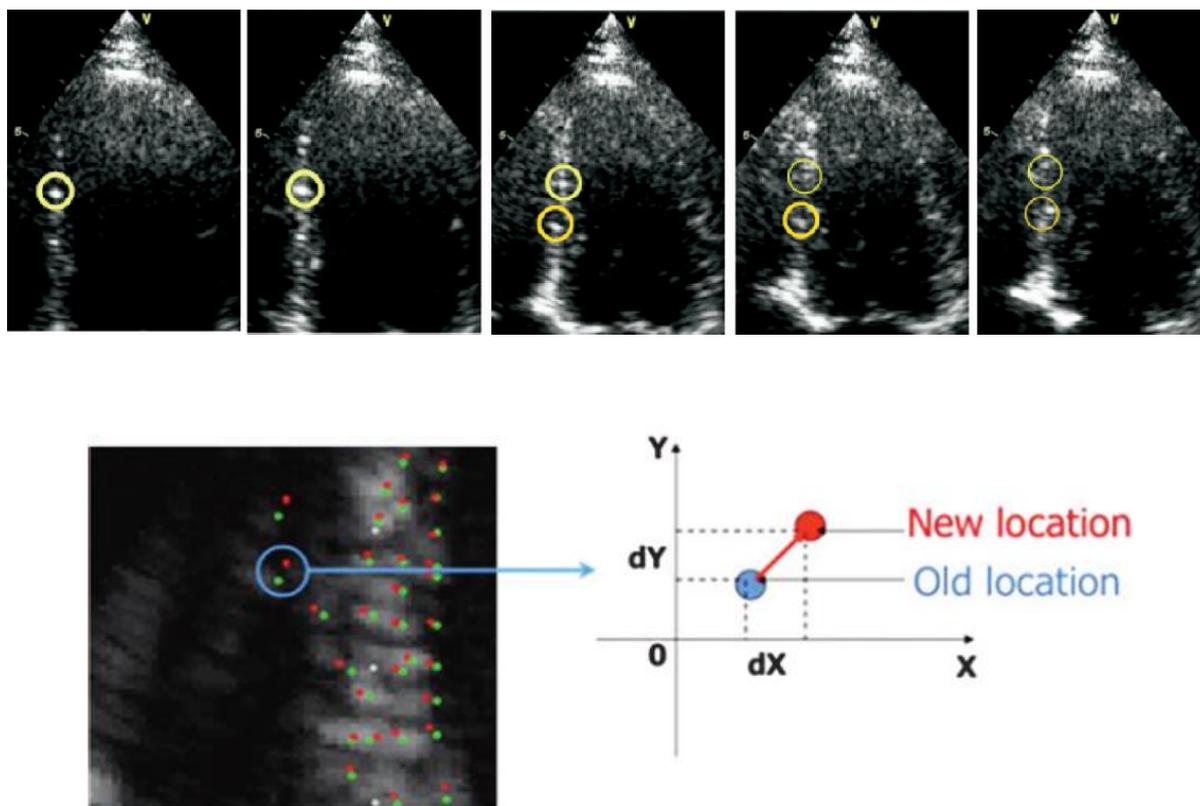


Figure 2: Speckle Tracking de Perk 2007 et de Blessberger 2010

Des paramètres précis d'évaluation de la sévérité de l'HP restent à déterminer. La classe fonctionnelle de l'OMS est étroitement liée à la survie, mais avec une grande variabilité inter-observateur. Le test de marche de six minutes (6MWT) est le seul critère de jugement principal accepté dans les essais cliniques par la FDA (Food and Drug Administration) et l'EAEMP (European Agency for the Evaluation of Medical Products). Mais le 6MWT est influencé par le poids, la taille, l'âge et la motivation. Une corrélation significative entre 6MWT et VO₂max reste à démontrer [ESC/ERS 2009]. La PAP seule n'est corrélée ni à la capacité fonctionnelle, ni au pronostic. Ceci est aisément compris car la PAP baisse avec la progression de la dysfonction VD. En parallèle, une augmentation de la PAP peut être le reflet d'une amélioration de la fonction VD en réponse à un traitement. Il est donc intéressant de standardiser une technique comme le 2D speckle-tracking qui pourrait être utilisée dans la stratification pronostique ou comme critère de jugement principal dans les essais cliniques.

De nombreux auteurs ont déjà démontré que le strain du VD est un marqueur pronostique dans l'HP. [Fine & al. 2013] ont démontré que le SLVD de la paroi libre se détériore avec la classe fonctionnelle de l'OMS et la distance du 6MWT. Plus le strain est altéré, plus l'insuffisance cardiaque est importante, plus élevés sont les taux de BNP (brain natriuretic peptide) et plus élevée est la mortalité. [Sachdev & al. 2011] a montré qu'une altération du SLVD est associée à une progression plus rapide de la maladie et à une consommation plus importante de diurétiques. [Hardegree & al. 2013] ont prouvé que le strain VD est prédicteur de mortalité et de détérioration clinique chez les patients atteints d'HTAP après mise en place d'un traitement spécifique. [Haeck & al. 2012] ont démontré qu'un SLVD plus altéré que 19% est corrélé avec un plus faible TAPSE, une pire classe fonctionnelle et une mortalité globale plus élevée. [Fukada & al. 2011] ont montré que le SLVD de la paroi libre a un potentiel de suivi dans l'HP parce qu'il est prédicteur de la PAPm, de la résistance vasculaire pulmonaire et de la distance dans le 6MWT. [Smith & al. 2014] ont prouvé que tous les strains (surface, longitudinal, circonférentiel et radial) sont réduits chez les patients atteints d'HP par rapport aux témoins. [Rajagopal & al. 2014] ont démontré que le SLVD global a une plus forte corrélation avec la capacité fonctionnelle (6MWT) que les autres mesures standards de la fonction VD. Ils ont aussi démontré qu'une dysfonction régionale significative est associée à une plus forte mortalité, une plus faible distance au 6MWT et une moins bonne classe fonctionnelle que ne l'est une dysfonction globale.

Aucune de ces études n'a utilisé un logiciel conçu spécifiquement pour le speckle-tracking du VD. Aucune étude n'a mis en relation le speckle-tracking du VD aux paramètres d'épreuve d'effort cardio-respiratoire (EECR) dans l'HP.

Nous avons analysé les SLVD de la paroi libre, du septum et le SLVD global (= paroi libre + septum). Le septum interventriculaire a des composants ventriculaires droits et gauches qui ne peuvent être séparés par l'échocardiographie [Fukada & al. 2011]. Donc le strain septal

comprend des valeurs de strain ventriculaires gauches. En analysant les strains de ces deux régions séparément puis ensemble, nous avons pu voir s'il y avait des différences intéressantes.

[Sachdev & al. 2011] a trouvé que les patients atteints d'HP ont les mêmes valeurs de SLVD septal, mais que le SLVD de la paroi libre est réduite chez les patients avec HP.

Plusieurs paramètres échocardiographiques sont reconnus et validés dans la littérature comme ayant une valeur pronostique dans l'HP : ce sont les marqueurs échocardiographiques pronostiques publiés (MEPP). [Raymond & al. 2002] a démontré l'importance pronostique de l'index d'excentricité du ventricule gauche (IE) et de la surface de l'oreillette droite (OD). [Ghio & al. 2008] a montré la valeur pronostique de l'excursion Systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE) et de la fraction de raccourcissement de surface du VD (FRS). Enfin les recommandations [ESC/ERS 2009] citent la surface OD indexée à la surface corporelle, l'IE et l'index de performance myocardique du VD (IPMVD).

Dans notre étude, nos hypothèses sont:

1. Un SLVD réduit peut être prédicteur de capacités d'efforts cardio-respiratoires réduites en utilisant des critères objectifs d'EECR. Les paramètres d'ECCR se détérioreraient avec la détérioration du SLVD.
Le SLVD d'une des trois régions (paroi libre, septum, global) peut être un meilleur prédicteur des paramètres d'EECR.
2. Les SLVD peuvent être corrélés aux MEPP et être des meilleurs prédicteurs de la capacité d'effort que les MEPP.

2. METHODOLOGIE

A. SCHEMA DE L'ETUDE

Cette étude est clinique, mono-centrique et prospective. Elle analyse la fonction régionale du VD, chez des patients atteints d'HP avec une technique d'imagerie quantitative: le 2D speckle-tracking. Les valeurs de SLVD obtenues ont été mises en relation avec les paramètres d'EECR.

Le VD a été segmenté en paroi libre et septum à partir d'une coupe apicale 4 cavités, centrée sur le VD.

Le SLVD de chaque segment a été analysé individuellement et mis en relation avec les paramètres d'EECR. (Pic VO₂, pourcentage de VO₂max prédit, charge maximale, équivalent respiratoire pour le gaz carbonique, O₂ pulse).

B. COLLECTE DES DONNEES

La collecte des données s'est faite entre novembre 2013 et juillet 2014.

Nous avons inclus 120 patients consécutifs suivis dans l'unité d'HP du Hammersmith Hospital de Londres adressés pour une EECR et une ETT dans le laboratoire d'échocardiographie. Pour être inclus, les patients devaient avoir ces examens à un mois d'intervalle maximum pour assurer la stabilité de la maladie.

Tous les groupes d'HP pré-capillaires étaient inclus (Groupes 1, 3, 4, and 5 de la classification de Dana point 2008). Suivant les recommandations de l'ESC 2009, l'HP était diagnostiquée

par KTD: PAPm \geq 25 mm Hg et PAP d'Occlusion \leq 15 mm Hg, pour exclure l'HP post capillaire.

Tous les patients ont consenti à l'utilisation anonymisée de leurs données à des fins de recherche médicale. L'étude fut acceptée par le comité d'éthique local.

1) Collecte des données échocardiographiques

Une ETT complète a été réalisée par un opérateur accrédité par la British Society of Echocardiography avec un des échocardiographes suivants: Philips iE33, Andover, MA, USA, sonde S5-1(33 patients) GE, GE Healthcare, Holten, Norway, vivid 7 sonde M4S (23 patients) et vivid 9 sonde M5Sc (23 patients), et Toshiba Artida Aplio sonde PST-30B ,Toshiba Medical Systems Europe BV, Zoetermeer, The Netherlands (14 patients).

Aucun examen échocardiographique n'a été réalisé à plus d'un mois de l'ECCR.

a. Acquisition du SLVD par Speckle-tracking

Les images ont été enregistrées à partir d'une coupe apicale 4 cavités, centrée sur le VD. Les paramètres d'acquisition ont été optimisés pour le speckle-tracking en limitant la profondeur et le secteur 2D pour améliorer la résolution spatiale et temporelle (> 35 images/seconde).

L'analyse post-acquisition a été réalisée avec le logiciel Epsilon Imaging/Echo Insight 2.2.2.837. Ce logiciel est spécifiquement conçu pour le speckle-tracking du VD. L'endocarde VD a été tracé manuellement en télé-diastole. La qualité du traçage a été évaluée par le logiciel et visuellement par l'opérateur, puis ajusté si besoin.

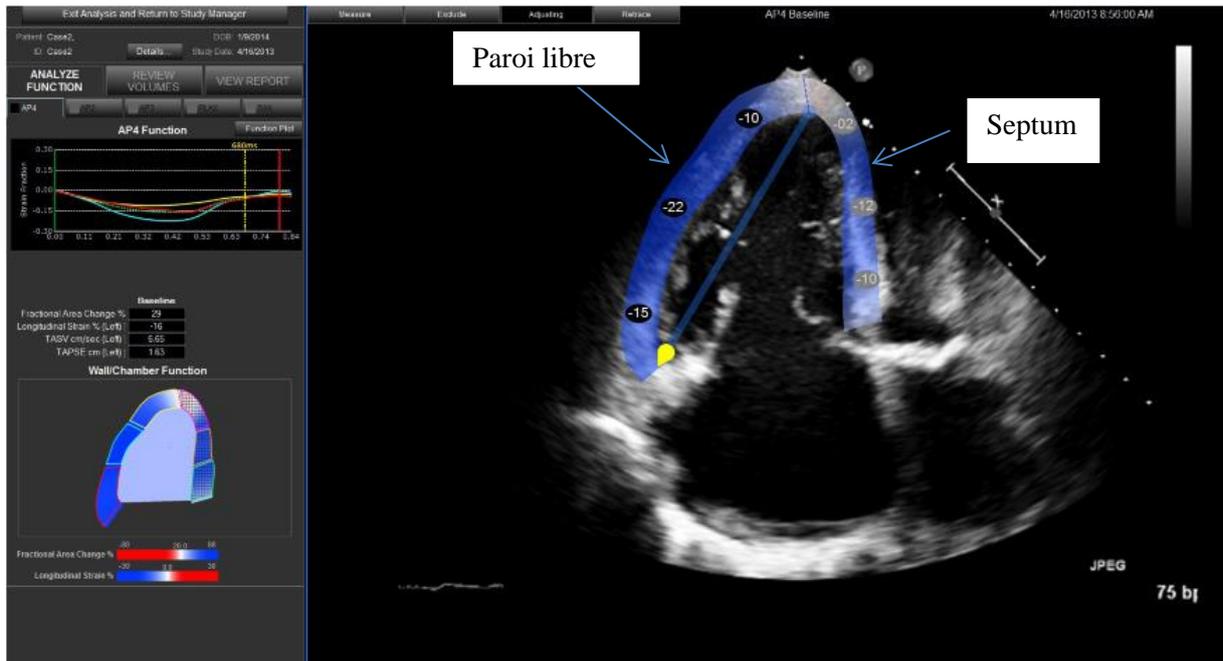


Figure 3: Speckle-tracking 2D du VD avec EchoInsight, de epsilon-imaging.com

b. Paramètres complémentaires d'analyse du VD.

Le diamètre de l'anneau tricuspide, la longueur VD, la vitesse maximale du flux d'Insuffisance tricuspide (ITVmax), la durée de l'accélération de l'éjection VD, et la vitesse de l'onde S' de l'anneau tricuspide en TDI ont été enregistrés.

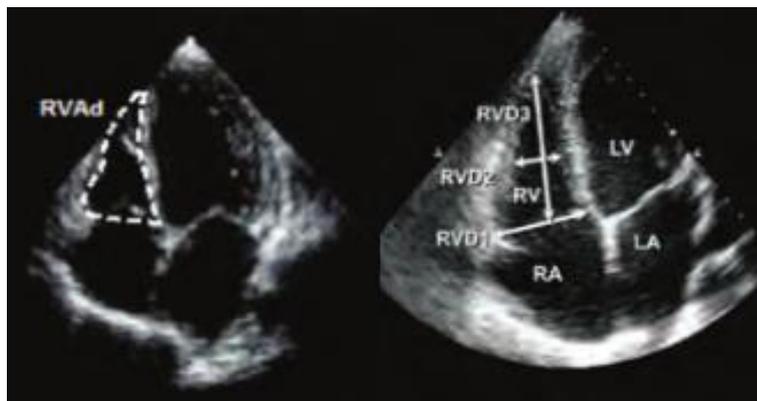


Figure 4: Mesure de l'anneau tricuspide et de la longueur VD selon le BSE PH protocol de bseco.org

Le diamètre de l'anneau tricuspide (Normale<4.2cm) [Rudski & al. 2010] et la longueur VD (Normale<8.6cm) [Rudski & al. 2010] ont été mesurés avec la méthode caliper standard des images échocardiographiques 2D

L'ITVmax retenue (Normal<2.8m /s) [Rudski & al. 2010] était la plus haute vitesse enregistrée en Doppler continu sur le jet de l'insuffisance tricuspide.

Des enregistrements sur de nombreuses coupes ont été réalisés. Aucun patient n'avait d'obstruction sur la voie d'éjection pulmonaire donc la condition était remplie pour que l'ITVmax reflète la PAPs.

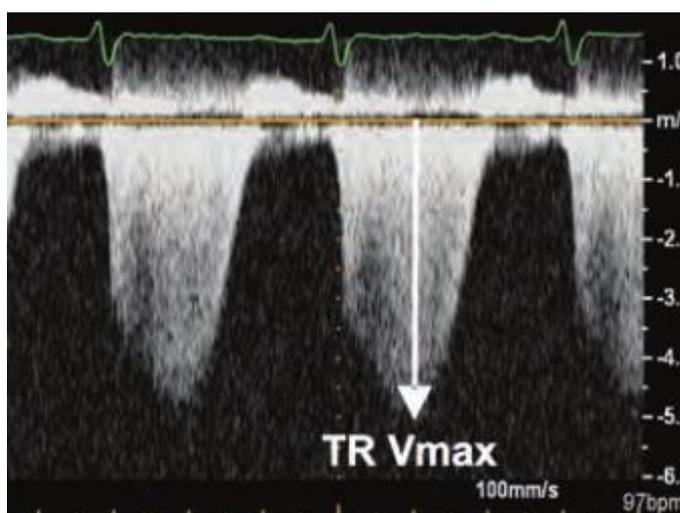


Figure 5: Mesure de l'ITVmax selon le BSE PH protocol a bseco.org

La durée d'accélération de l'éjection VD a été enregistrée en Doppler pulsé avec le curseur positionné au centre de l'artère pulmonaire, et définie comme le temps entre le début de l'éjection et la vélocité systolique maximale. Normale > 105ms [Rudski & al. 2010]

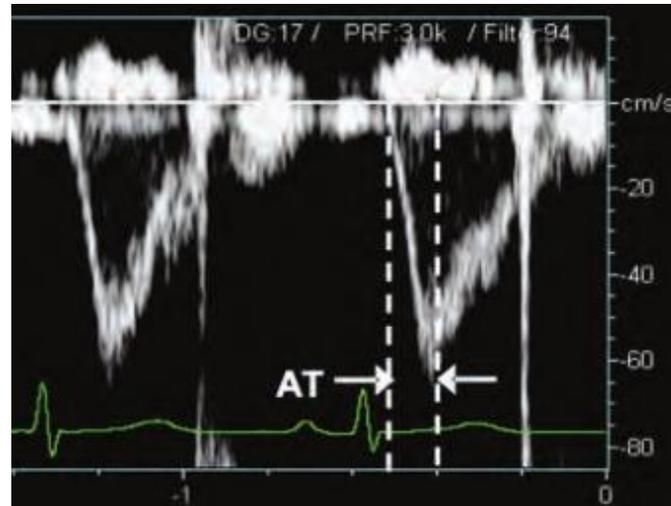


Figure 6: Mesure de la durée de l'accélération de l'éjection VD

selon le BSE PH protocol a bseco.org

La vélocité de l'onde S' de la paroi latérale de l'anneau tricuspide en TDI fut moyennée sur 3 cycles. Valeur normale >10 cm/s. [Rudski & al. 2010]

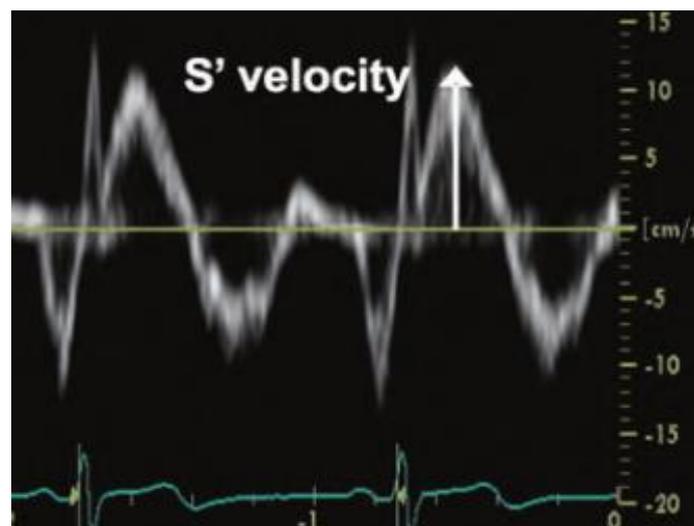


Figure 7: Vélocité de l'onde S'en TDI selon BSE PH protocol a bseco.org

c. Marqueurs échocardiographiques pronostiques publiés

Les marqueurs pronostiques dans l'HP validés par la littérature sont: [Galie & al. 2003; Ghio & al. 2010; Raymond & al. 2002; ESC/ER 2009]

- Fraction de raccourcissement de surface du VD (FRS)
- Excursion Systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE)
- surface OD indexée
- Index de performance myocardique du ventricule droit (IPMVD)
- Index d'excentricité du ventricule gauche (IE)

La FRS fut acquise en mesurant la surface télé-diastolique et télé-systolique du VD en traçant manuellement l'endocarde. La FRS était ensuite calculée avec l'équation suivante:

$FRS (\%) = (surface \text{ télé-diastolique} - surface \text{ télé-systolique}) / surface \text{ télé-diastolique}$.

Normale > 35% [Rudski & al. 2010]

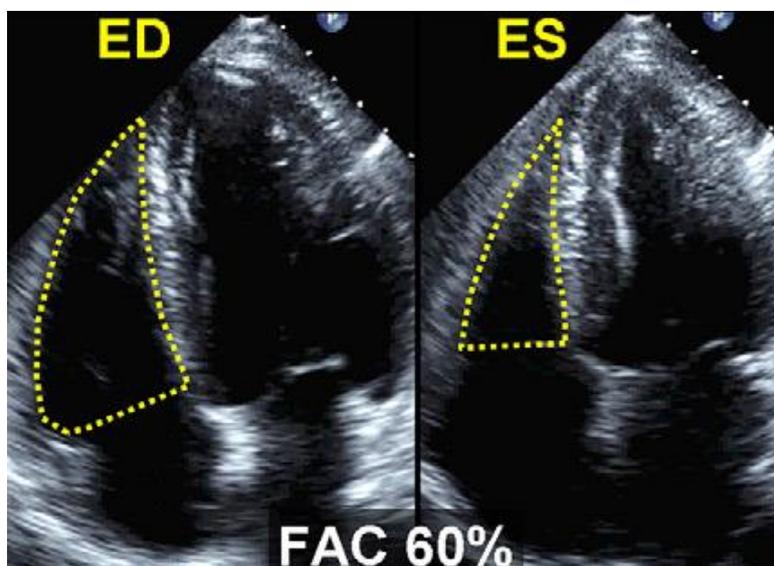


Figure 8: FRS selon echocardiografie.nl

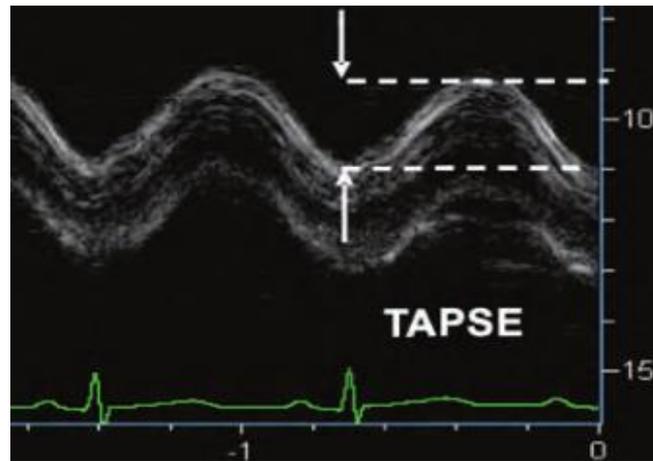


Figure 9: TAPSE selon le PH protocol at bsecho.org

Le TAPSE a été mesuré en positionnant le curseur du mode-M sur le versant latéral de l'anneau tricuspide et en réduisant le secteur à la paroi libre du VD. Le TAPSE était défini comme l'excursion maximale de l'anneau tricuspide de la position la plus apicale après ascension auriculaire jusqu'à la position la plus distale en diastole ventriculaire. Cette mesure reflète le raccourcissement longitudinal du VD en systole (fonction systolique longitudinale) Valeur normale > 16mm [Rudski & al. 2010]

La surface OD a été mesurée à partir de la coupe apicale 4 cavités sur une image 2D standard, en traçant manuellement l'endocarde auriculaire en télé-systole. La surface auriculaire était ensuite indexée à la surface corporelle calculée avec l'équation de Mosteller à partir du poids et de la taille.

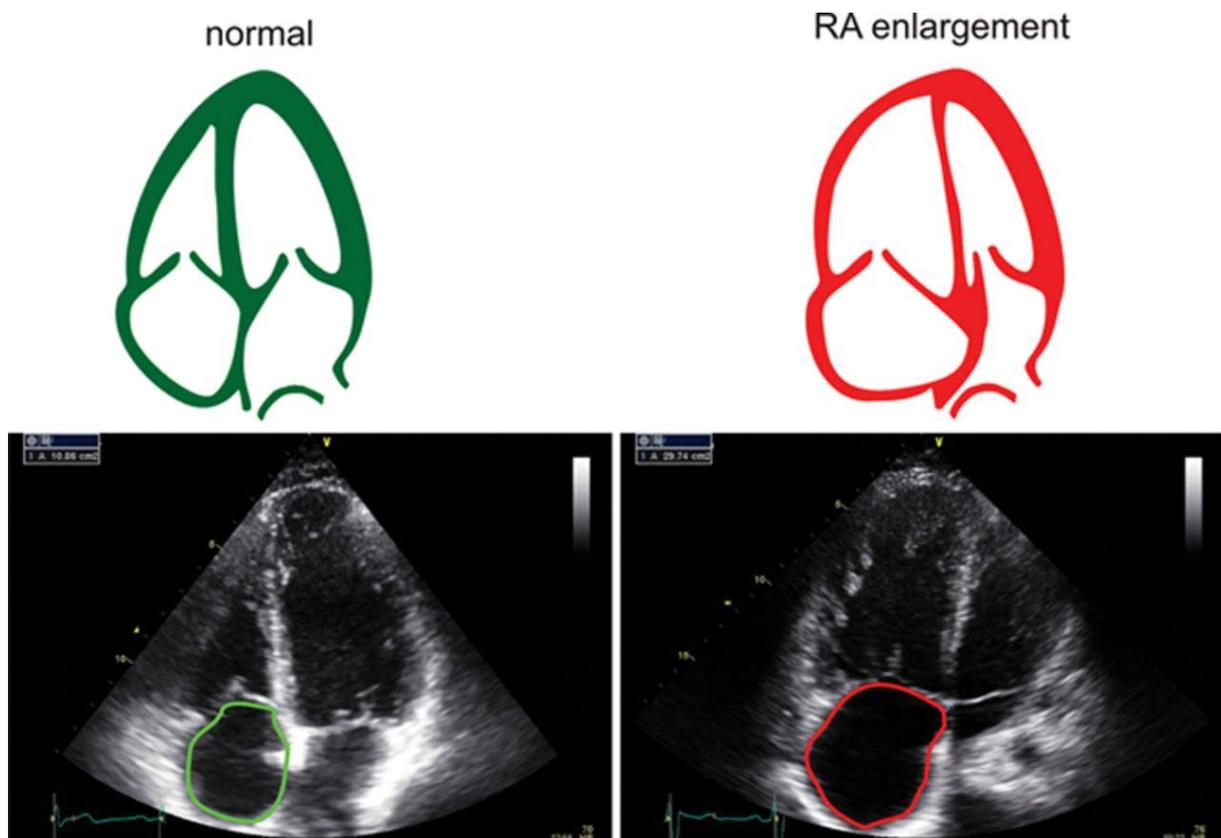


Figure 10: Mesure de la surface OD de circimaging.ahajournals.org

L'IPMVD a été obtenu à partir d'un cycle cardiaque avec le curseur TDI placé sur la paroi libre du VD au niveau de l'anneau tricuspide sur une coupe apicale 4 cavités, le patient tenant sa respiration en fin d'expiration. L'IPMVD est une association de mesures systoliques et diastoliques défini comme

$$\text{IPMVD} = (\text{temps de contraction isovolumétrique} + \text{temps de relaxation isovolumétrique}) / \text{durée de éjection VD}$$

Valeur normale en TDI <0.55 [Rudski & al. 2010]

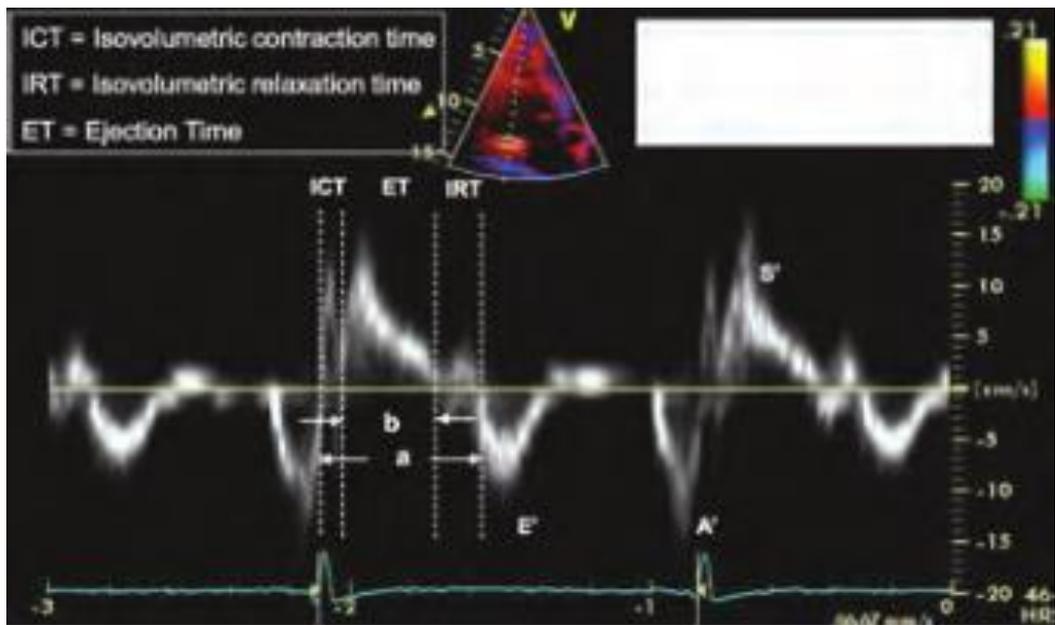


Figure 11: Mesure de l'IPMVD selon BSE PH protocol à bsecho.ORG

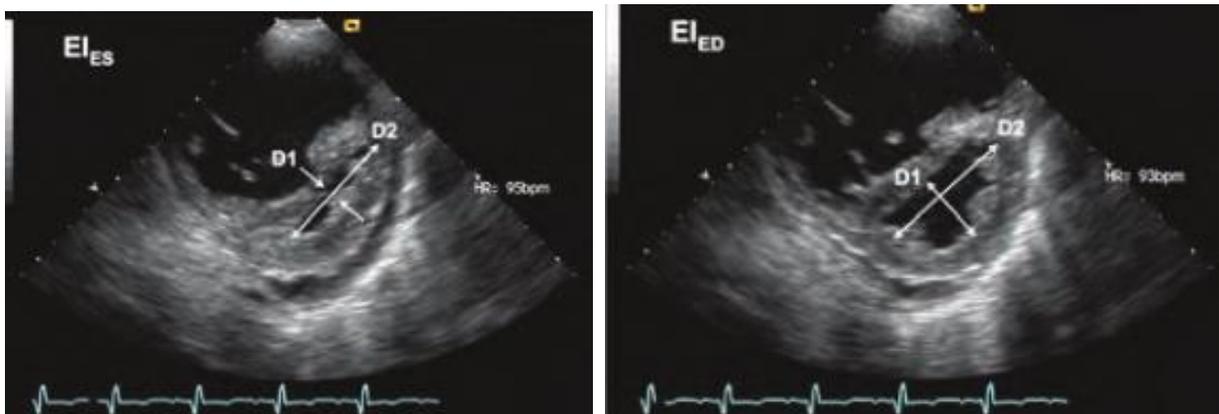


Figure 12: Mesure de l'IE selon BSE PH protocol à bsecho.org

IE a été mesuré sur une coupe parasternale petit axe au niveau de muscles papillaires. C'est le ratio du petit axe du ventricule gauche parallèle au septum sur le petit axe du ventricule gauche perpendiculaire au septum. Cet index est mesuré en télé-systole (IEs) et en télé-diastole (IEd). Valeurs normales=1 [Rudski & al. 2010]

2) Collecte des données d'EECR

L'EECR était réalisée sur bicyclette ergométrique avec un système respiration par respiration (Master Screen CPX; Jaeger; Hoechberg, Germany). Les patients portaient un masque facial et étaient surveillés par un médecin.

Tout a été mis en œuvre pour que le patient poursuive l'effort le plus longtemps possible. Les patients étaient monitorés pendant une période de repos de trois minutes, suivie d'une période de trois minutes de "roue-libre" (pédalage sans résistance), puis pendant la phase d'exercice où la résistance au pédalage augmentait au rythme de 5 à 30watts/min pour atteindre un effort d'une dizaine de minutes. L'effort était poursuivi jusqu'à ce que le patient doive s'arrêter par intolérance ou que la fréquence cardiaque maximale théorique était atteinte.

La pression artérielle, un ECG douze dérivations et la saturation périphérique en O₂ étaient monitorés en continu de façon non invasive.

Les volumes mesurés respiration par respiration étaient la ventilation (VE), la production de CO₂ (VCO₂) et la consommation d'oxygène (VO₂).

VO₂max est la consommation maximale d'oxygène possible de l'organisme, elle définit la limite du système cardio-respiratoire, ou la capacité aérobie maximale. C'est le plateau qu'atteint la consommation d'oxygène et qui ne peut pas être dépassé, même si la charge de travail augmente. Le pic VO₂ est le pic de consommation d'oxygène atteint au cours de l'EECR qui, le plus souvent, ne correspond pas à la VO₂ max. Le patient s'arrête souvent par intolérance à l'examen, avant qu'il n'atteigne sa VO₂max. Ce picVO₂ est indexé au poids du patient, il s'exprime donc en mL/min/kg. Lorsque nous parlons de la VO₂max prédite, il s'agit de la VO₂max prédite pour le patient d'après sa taille, son poids, son âge et son sexe selon la formule de l'ESSC [European Community for Coal and Steel 1993].

La charge maximale était la charge maximale en watts (résistance au pédalage) que le patient a pu atteindre.

VE/VCO₂ est l'équivalent respiratoire pour le gaz carbonique, c'est une mesure de l'efficacité ventilatoire. Il s'agit de la pente mesurée sur la droite avec VE en ordonnées et VCO₂ en abscisse. Seule la partie linéaire de la relation avant que le seuil aérobique ne soit dépassé était incluse. Ce paramètre est indépendant de la motivation du patient. [Schwaiblmair & al. 2011] Valeur normale < 30 [Balady & al. 2010]

L'O₂ pulse est la consommation d'O₂ par battement cardiaque, exprimé en mL/battement. C'est le produit du volume d'éjection systolique et de la différence artérioveineuse en O₂.



Figure 13: EECR de delta-medical.fr

3) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les données échocardiographiques incomplètes (qualité des images insuffisantes pour le speckle-tracking), un bloc de branche complet (qui peut altérer la synchronisation de la contraction cardiaque), la présence d'un pacemaker ou d'un défibrillateur et les arythmies. Les HP de type 2, ou post-capillaires dus à une pathologie du cœur gauche étaient aussi exclus.

Aucun patient n'a eu des examens supplémentaires pour notre étude, tous les examens étaient demandés par l'équipe de l'unité d'HP pour le suivi standard.

C. ANALYSE STATISTIQUE

IBM SPSS Statistics 21 (Chicago, Illinois) a été utilisée pour l'analyse statistique.

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard (DS) pour les données à distribution normale et en médiane \pm écart interquartile (EIQ) pour les données à distribution non normale.

La distribution des données a été analysée par histogramme, graphe Q-Q et test de Shapiro-Wilk.

La corrélation entre variables a été analysée avec une corrélation de Pearson pour les données à distribution normale et une corrélation de Spearman pour les données à distribution non-normale.

La valeur prédictive des paramètres a été analysée avec une régression linéaire. Les prédicteurs étaient les SLVD des trois régions et les MEPP. Les variables dépendantes étaient les paramètres d'EECR.

Une régression linéaire simple puis multivariée a été réalisée pour déterminer les prédicteurs indépendants des paramètres d'EECR.

Les facteurs étaient retirés si $p > 0.05$. Tous les tests étaient bivariés avec un seuil de significativité à 0.05.

Les paramètres d'EECR n'avaient pas une distribution normale, donc nous avons réalisé une transformation logarithmique (\log_{10}) ce qui a permis d'obtenir une distribution normale. Les données ainsi transformées respectaient mieux les hypothèses du modèle de régression.

1) Analyse primaire

Une régression linéaire simple a été réalisée avec les SLVD comme prédicteurs et les paramètres d'EECR comme variables dépendantes.

Nous avons ensuite réalisé une courbe ROC pour déterminer le seuil de SLVD global optimal pour prédire un $VE/VCO_2 > 60$. [Schaiblmair & al. 2012] a démontré qu'au-delà de ce seuil la mortalité à deux ans était multipliée par 5 dans les populations atteintes d'HP.

2) Analyse secondaire

Des tests de corrélation ont été réalisés entre MEPP et SLVD.

Une régression linéaire simple, puis multivariée a été réalisée avec les MEPP et SLVD en prédicteurs et les paramètres d'EECR comme variables dépendantes.

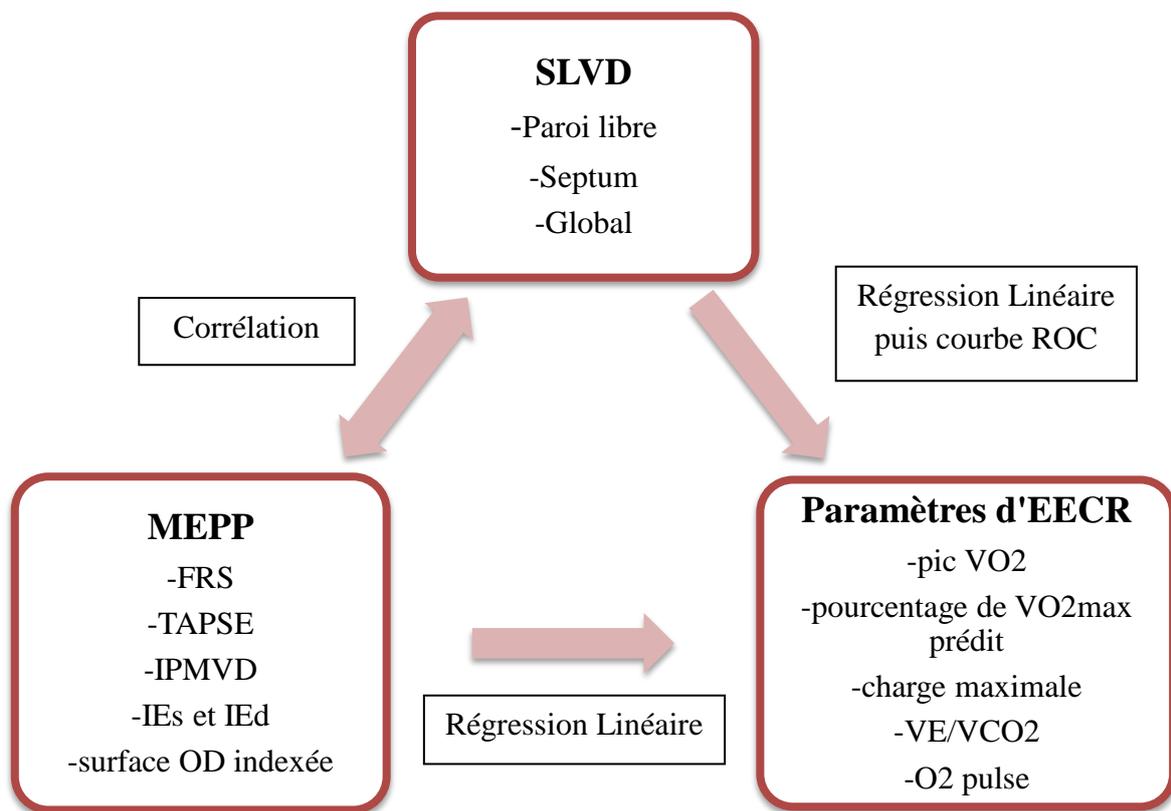


Figure 14: Paramètres analysées et tests statistiques réalisés

3) Détermination de la taille de l'échantillon étudié

Pour la régression:

Pour une régression linéaire simple avec un effet anticipé de 0.15, une puissance à 0.8 et un risque α de 0.05, la taille de l'échantillon nécessaire est de 56 patients.

Pour une régression linéaire multivariée de 5 prédicteurs avec un effet anticipé de 0.15, une puissance à 0.8, un risque α de 0.05, la taille de l'échantillon nécessaire est de 91 patients.

Pour la corrélation:

Pour détecter tous les coefficients de corrélation >0.26 avec une puissance à 0.8 et $\alpha=0.05$, la taille de l'échantillon nécessaire est de 90 patients.

3. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Entre novembre 2013 et juillet 2014, 120 patients consécutifs ont été prospectivement inclus dans l'étude:

11 ont été exclus pour des images dont la qualité était insuffisante pour le speckle-tracking, 15 parce qu'ils n'avaient pas de diagnostic certain d'HP pré-capillaire confirmé par KTD. 93 séries de données complètes ont donc été analysées. (Figure 15)

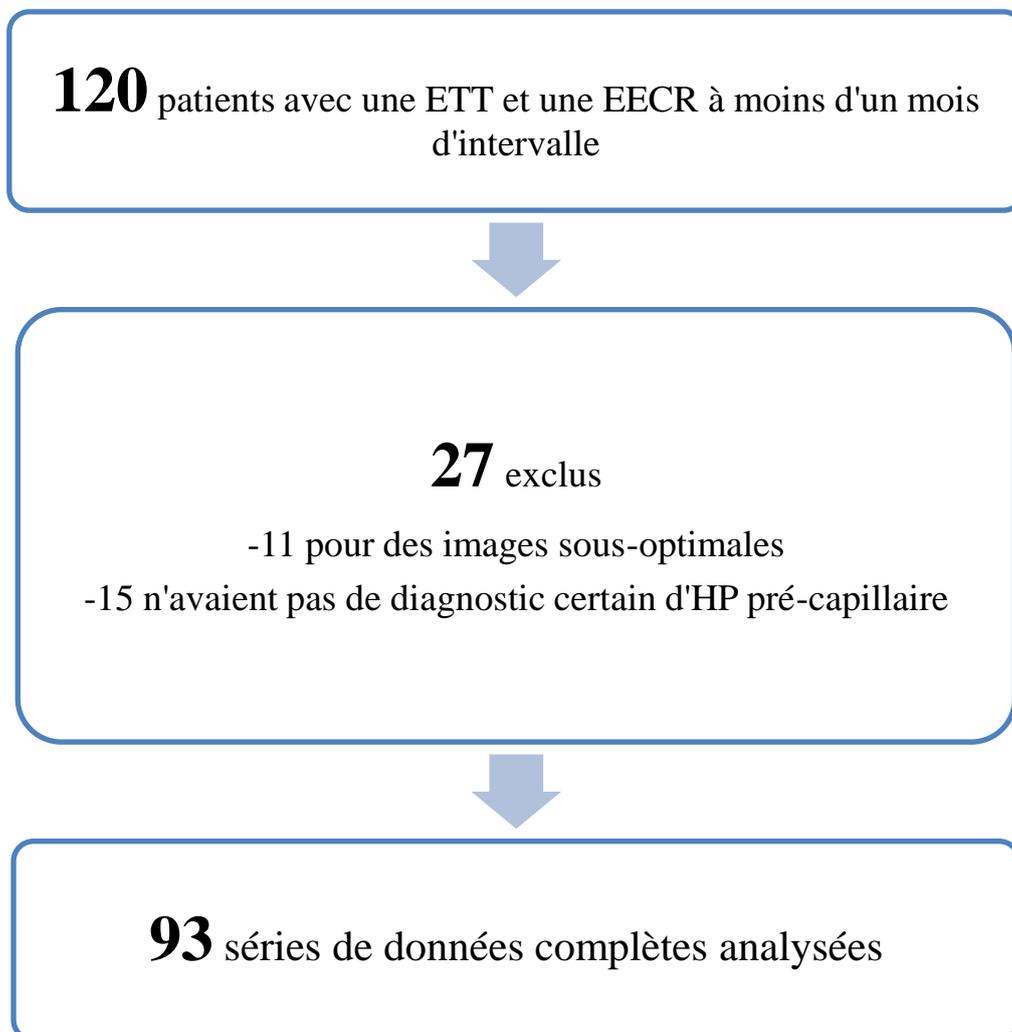


Figure 15: Study flow chart

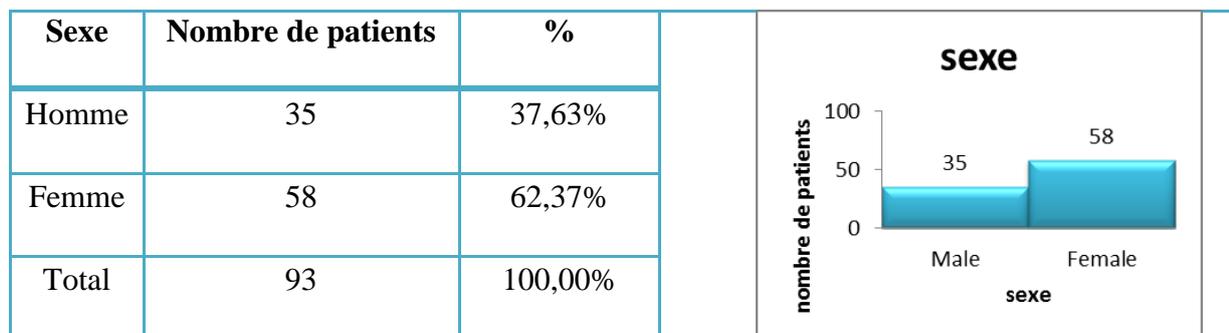


Figure 16: Sexe des patients de la population étudiée

Marque d'échocardiographe	Nombre de patients	%
Toshiba	14	15,05%
Philips	33	35,48%
General Electric	46	49,46%
GE vivid 7	23	24,73%
GE vivid 9	23	24,73%
Total	93	100,00%

Table 2: Marques d'échocardiographes

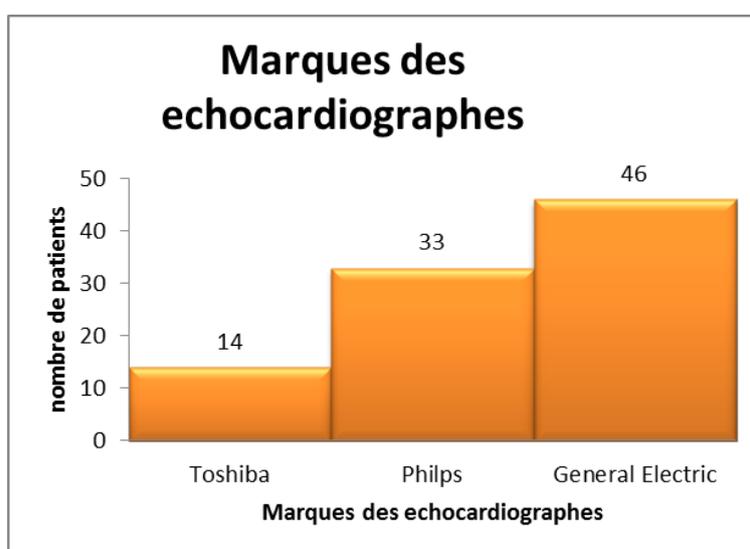


Figure 17: Marques d'échocardiographes

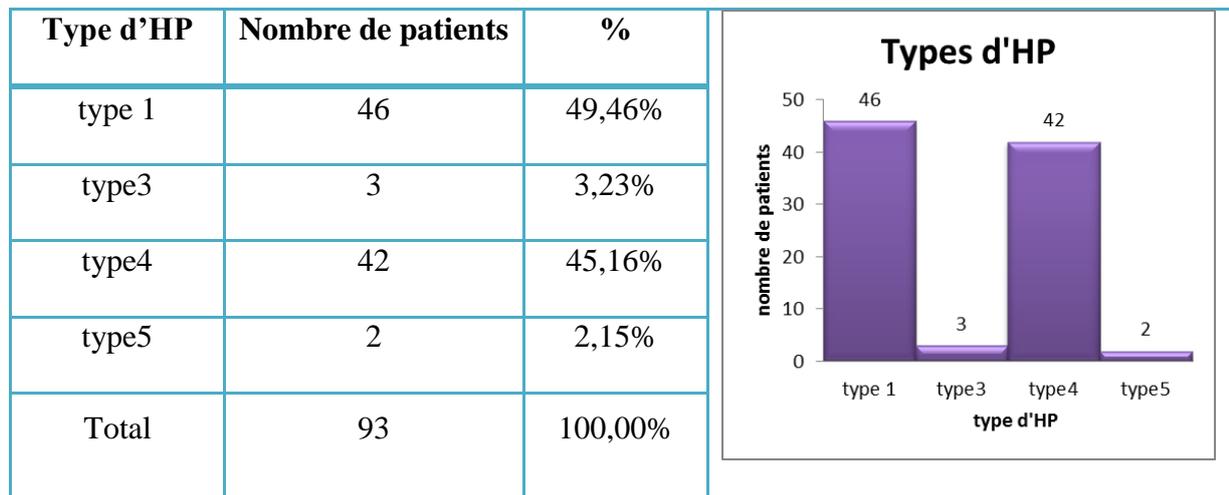


Figure 18: nombre de patients par type d'HP

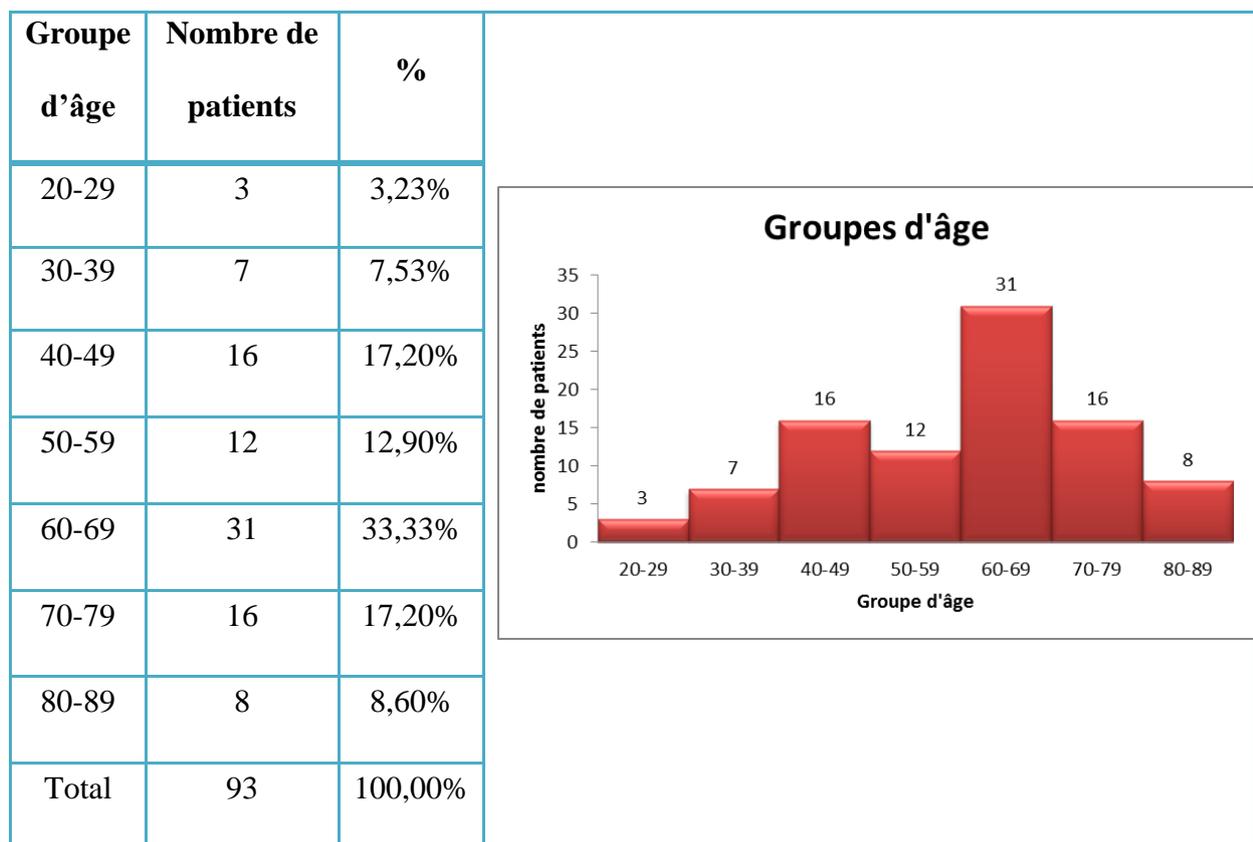


Figure 19: Nombre de patients par groupe d'âge

	Paroi libre	Septum	Global
Moyenne (%)	-14,5	-9,3	-11,8
DS	7,3	4,7	5,3

Table 3: Moyenne et déviation standard des SLVD

	Diamètre de l'anneau tricuspide (cm)	Longueur VD (cm)	ITVmax (m/s)	Durée de l'accélération de l'éjection VD (ms)	S' TDI de l'anneau tricuspide (cm/s)
Médiane	3,76	7,37	3,8	83	10,9
EIQ	1,18	1,5	1,28	33	3,25

Table 4: Médianes et écarts inter-quartiles des paramètres échocardiographiques

	FRS (%)		TAPSE (mm)	IEd	IEs	IPMVD	Surface OD (cm²)	Surface OD indexée (cm²/m²)
Moyenne	22,4	Médiane	16	1,2	1,5	0,53	20	11,34
DS	9,5	EIQ	7,5	0,35	0,75	0,22	9,75	6,6

Table 5: moyenne/médiane et DS/EIQ des MEPP

	Pic VO2 (mL/kg/min)	% de VO2max prédit	Charge maximale (W)	VE/VCO2	O2 pulse (mL/battement)
Médiane	12,9	61	63	42,1	7
EIQ	5,55	31,5	42	21,25	2,9

Table 6: Médianes et écarts interquartiles des paramètres d'EECR

B. ANALYSE PRIMAIRE

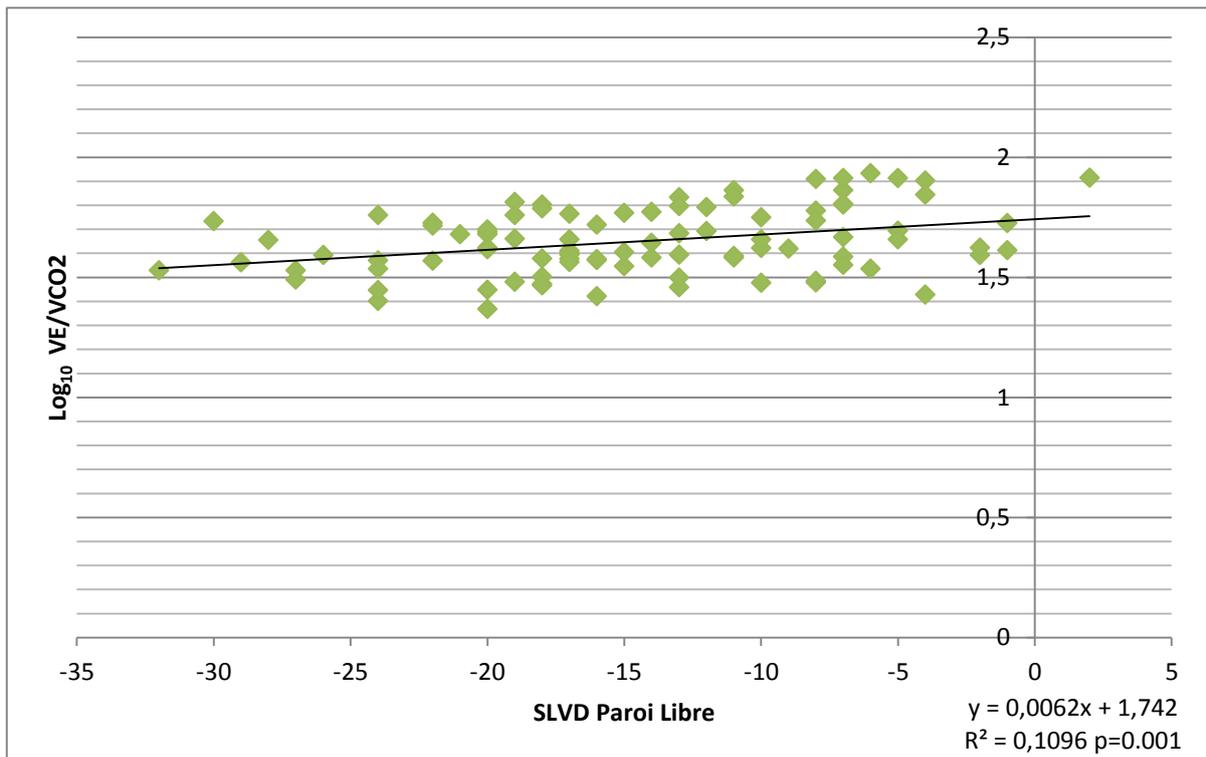
1) Régression linéaire simple: SLVD régressés aux paramètres d'EECR.

Nous avons réalisé une régression linéaire simple avec chaque SLVD en prédicteur et chaque paramètre d'EECR (après transformation logarithmique) en variable dépendante.

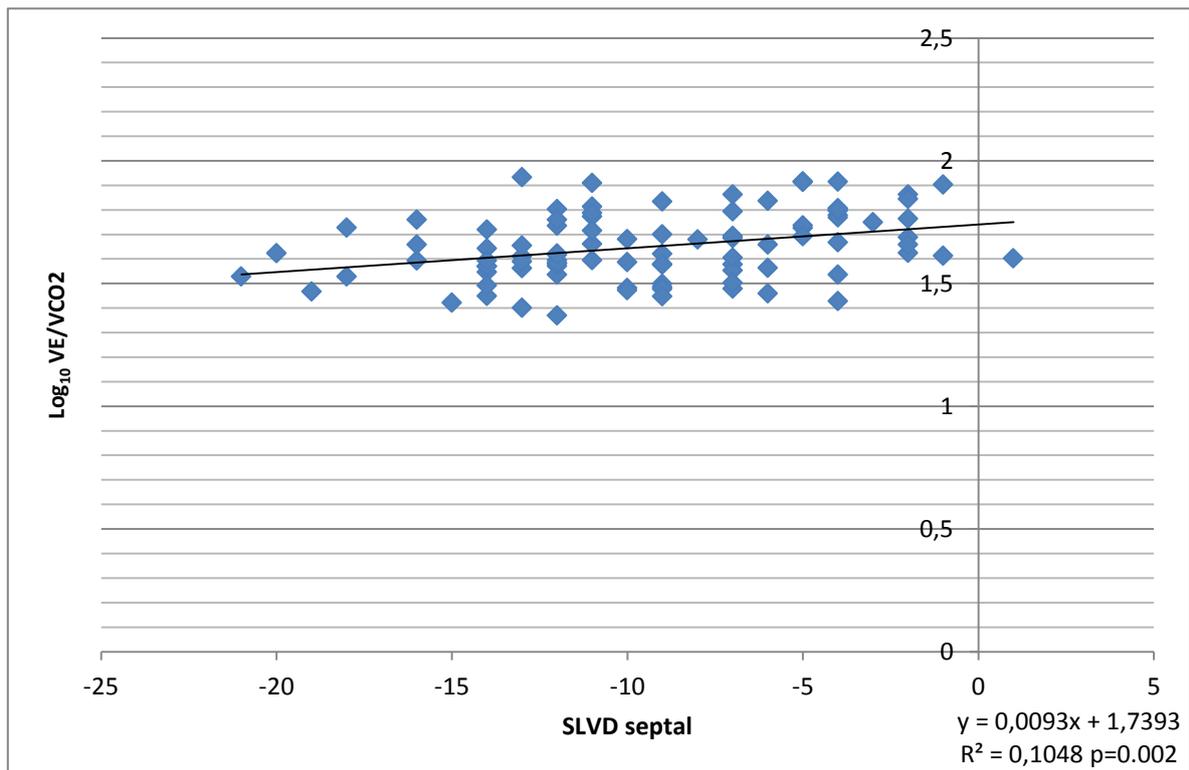
Les SLVD des trois régions étudiées étaient des prédicteurs significatifs VE/VCO₂.

Régression linéaire simple: variable dépendante=\log_{10} (VE/VCO₂)			
	R ² ajusté	coefficient	P
Paroi libre	0.1	0.006	0.001
Septal	0.095	0.009	0.002
Global	0.130	0.01	<0.001

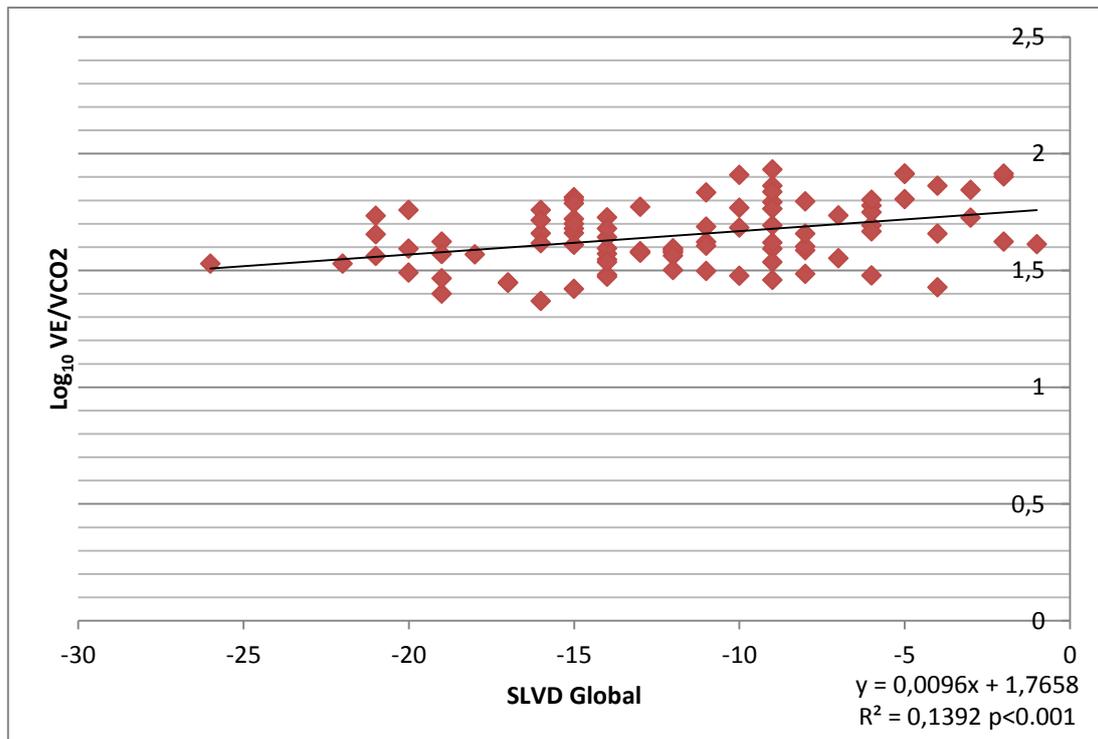
Table 7: Prédicteurs significatifs de \log_{10} (VE/VCO₂)



Graphe 1: Equation de régression linéaire: SLVD paroi libre à $\text{log}_{10} (\text{VE/VCO}_2)$



Graphe 2: Equation de régression linéaire: SLVD septal à $\text{log}_{10} (\text{VE/VCO}_2)$



Graphe 3: Equation de régression linéaire: SLVD global à $\log_{10} (VE/VCO_2)$

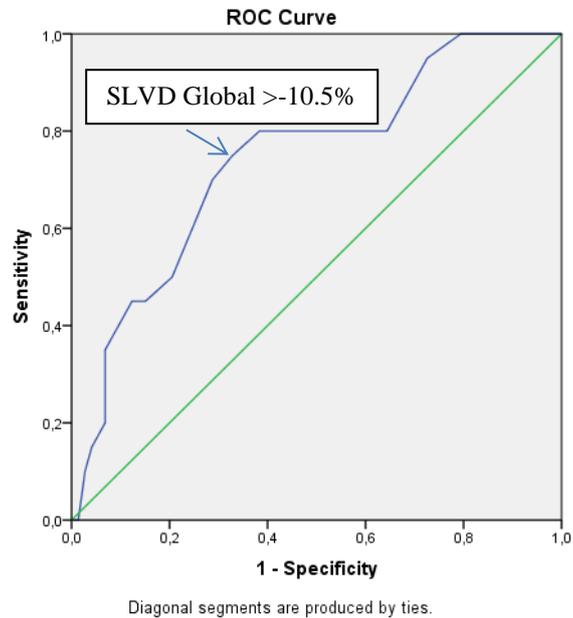
Les SLVD septal et global étaient des prédicteurs significatifs du pourcentage de VO_2 max prédit. Notons que le R^2 est plus faible qu'avec VE/VCO_2 .

Régression linéaire simple: variable dépendante= \log_{10} (pourcentage de VO_2 max prédit)			
	R^2 ajusté	coefficient	P
Septal	0.069	-0.009	0.006
Global	0.052	-0.007	0.016

Table 8: Prédicteurs significatifs de \log_{10} (pourcentage de VO_2 max prédit)

2) Courbe ROC.

Le seuil optimal de SLVD Global pour prédire $VE/VCO_2 > 60$ était $> -10.5\%$ avec une aire sous la courbe=0.741, spécificité=75%, sensibilité=67.1%, $p=0.001$, 95%CI=0.619-0.863



Grphe 4 : Courbe ROC : seuil de SLVD global optimal pour prédire $VE/VCO_2 > 60$

C. ANALYSE SECONDAIRE

1) Corrélation SLVD et MEPP

a. Corrélation TAPSE/SLVD

Le test de corrélation de Spearman a retrouvé des corrélations significatives entre le TAPSE et les SLVD des trois régions.

Corrélation TAPSE/SLVD		
	r	p
Global	-0.355	<0.001
Paroi libre	-0.386	<0.001
Septal	-0.293	0.004

Table 9: Corrélations significatives entre TAPSE et SLVD

b. Corrélation FRS/SLVD

Le test de corrélation de Pearson a trouvé que les SLVD des trois régions étaient significativement corrélés à la FRS.

Correlation FAC/SLVD		
	r	p
Global	-0.767	<0.001
Paroi Libre	-0.768	<0.001
Septum	-0.573	<0.001

Table 10: Corrélations significatives entre FRS et SLVD

c. Corrélation IPMVD/SLVD

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée.

d. Corrélation IE/SLVD

Le test de corrélation de Spearman a trouvé une corrélation significative entre IEs et les SLVD septal.

Corrélation IEs/SLVD		
	r	p
Septal	0.305	0.003

Table 11: Corrélation significative entre IEs et SLVD septal.

e. Corrélation surface OD indexée/SLVD

Le test de corrélation de Spearman a trouvé une corrélation significative entre la surface OD indexée et le SLVD des trois régions

Corrélation surface OD indexée/SLVD		
	r	p
Global	0.261	0.011
Paroi libre	0.211	0.043
Septal	0.309	0.003

Table 12: Corrélations significatives entre surface OD indexée et SLVD

2) Régression linéaire simple : MEPP régresses aux paramètres d'EECR

a. Régression TAPSE aux paramètres d'EECR

Le TAPSE n'était un prédicteur d'aucun paramètre d'EECR.

b. Régression FRS aux paramètres d'EECR

La FRS est un prédicteur de VE/VCO₂, VO₂max, pourcentage de VO₂ max prédit et de la charge maximale.

Régression linéaire simple: prédicteur=FRS			
	R ² ajusté	coefficient	p
VE/VCO ₂	0.123	-0.005	<0.001
Pic VO ₂	0.059	0.004	0.011
Pourcentage de VO ₂ max prédit	0.079	0.005	0.004
Charge maximale	0.061	0.006	0.01

Table 13: Paramètres d'EECR pour lesquels la FRS est un prédicteur significatif

c. Régression IPMVD aux paramètres d'EECR

IPMVD est un prédicteur de VE/VCO₂.

Régression linéaire simple: prédicteur=IPMVD			
	R ² ajusté	coefficient	p
VE/VCO ₂	0.084	0.212	0.003

Table 14: Paramètres d'EECR pour lesquels IPMVD est un prédicteur significatif

d. Régression IE aux paramètres d'EECR

IE_d est un prédicteur de VE/VCO₂.

IE_s est un prédicteur de tous les paramètres d'EECR étudiés.

Régression linéaire simple: prédicteur=IE_d			
	R ² ajusté	coefficient	p
VE/VCO ₂	0.071	0.025	0.006

Table 15: Paramètres d'EECR pour lesquels IE_d est un prédicteur significatif

Régression linéaire simple: prédicteur=IEs			
	R ² ajusté	coefficient	p
VE/VCO ₂	0.160	0.089	<0.001
Pic VO ₂	0.115	-0.084	0.001
Pourcentage de VO ₂ max prédit	0.207	-0.109	<0.001
Charge maximale	0.051	-0.081	0.017
O ₂ pulse (mL/min)	0.089	-0.075	0.002

Table 16: Paramètres d'EECR pour lesquels IEs est un prédicteur significatif

e. Régression surface OD indexée aux paramètres d'EECR

La surface OD indexée est un prédicteur de tous les paramètres d'EECR étudiés.

Régression linéaire simple: prédicteur=surface OD indexée			
	R ² ajusté	coefficient	p
VE/VCO ₂	0.256	0.0016	<0.001
Pic VO ₂	0.094	-0.011	0.002
Pourcentage de VO ₂ max prédit	0.290	-0.018	<0.001
Charge maximale	0.054	-0.012	0.014
O ₂ pulse (mL/min)	0.123	-0.012	<0.001

Table 17: paramètres d'EECR pour lesquels la surface OD indexée est un prédicteur significatif

3) Régression linéaire multivariée : MEPP et SLVD régressés aux paramètres d'EECR

Nous avons réalisé une régression linéaire multivariée en utilisant l'algorithme pas à pas par élimination. Il n'y avait pas de multi-colinéarité parmi les MEPP.

La surface OD indexée, IEs, IPMVD et SLVD Global étaient des prédicteurs indépendants de VE/VCO2.

Régression linéaire multivariée: variable dépendante= $\log_{10} (VE/VCO2)$			
	$R^2_{\text{ajusté}}$	coefficient	p
SLVD Global	0.391	0.005	0.03
Surface OD indexée		0.01	0.01
IPMVD		0.133	0.03
IEs		0.043	0.03
IEd		0.014	0.05

Table 18: Prédicteurs indépendants de $\log_{10} (VE/VCO2)$

$$\begin{aligned} \log_{10} (VE/VCO2) = & \\ & 1.43 + 0.01 \text{ (surface OD indexée)} \\ & + 0.133 \text{ (IPMVD)} + 0.043 \text{ (IEs)} - 0.005 \text{ (SLVD Global)} \end{aligned}$$

La surface OD indexée et IEs sont des prédicteurs indépendants du pourcentage de VO2max prédit. L'intégration des SLVD ne contribuait pas à augmenter la puissance du model.

Régression linéaire multivariée: variable dépendante=			
log₁₀ (pourcentage de VO2max prédit)			
	R ² ajusté	coefficient	p
Surface OD indexée	0.346	-0.014	<0.001
IEs		-0.065	0.004

Table 19: Prédicteurs significatifs de log₁₀ (pourcentage de VO2 max prédit)

$$\log_{10} (\text{pourcentage de VO2max prédit}) = 2.05 - 0.014 (\text{surface OD indexée}) - 0.065 (\text{IEs})$$

D. REPRODUCTIBILITE

La reproductibilité a été analysée par le coefficient de corrélation intraclasse (CCI) : bidirectionnelle mixte, mesures moyennes, concordance absolue.

1) Inter-observateur

Le speckle-tracking a été répété par un deuxième observateur pour 28 patients moins de 10 jours après la première mesure.

SLVD	CCI	IC95%	p
Paroi libre	0.906	0.702-0.963	<0.001
Septal	0.739	0.440-0.879	<0.001
Global	0.839	0.606-0.930	<0.001

Table 23: Reproductibilité inter-observateur

2) Intra-observateur

Les mesures ont été répétées par le même observateur, le même jour sur 32 patients.

SLVD	ICC	95%CI	p
Paroi Libre	0.906	0.694-0.971	<0.001
Septal	0.758	0.501-0.882	<0.001
Global	0.831	0.623-0.921	<0.001

Table 24 : Reproductibilité intra-observateur

3) Inter-marque d'échocardiographe

10 adultes sains ont été échocardiographiés le même jour avec les trois marques d'échocardiographe (GE, Philips, Toshiba) pour déterminer s'il y avait une variabilité liée aux marques. Le CCI corrélait trois mesures individuelles des strains des trois régions pour chaque individu.

SLVD	CCI	IC95%	p
Paroi libre	0.893	0.774-0.957	<0.001
Septal	0.881	0.655-0.968	<0.001
Global	0.937	0.794-0.983	<0.001

Table 25 : Reproductibilité entre marques d'échocardiographe.

4. DISCUSSION

A. ANALYSE DES RESULTATS

Nous avons démontré pour la première fois que le SLVD prédit VE/VCO₂. VE/VCO₂ est une mesure objective de la capacité fonctionnelle chez les patients avec une HP.

C'est la première étude à analyser le SLVD par speckle-tracking avec un logiciel indépendant des marques d'échocardiographes et spécialement conçu pour le speckle-tracking du VD.

Nous avons utilisé des machines de plusieurs grandes marques d'échocardiographes présents sur le marché et utilisés à travers le monde. (Toshiba Artida Aplio, Philips ie33, GE vivid 7 et GE vivid 9).

1. SLVD prédit la capacité d'exercice

Les SLVD des trois régions prédisent VE/VCO₂ avec des R² autour de 10%. Le SLVD global est un prédicteur indépendant de VE/VCO₂.

Les SLVD global et septal prédisent aussi le pourcentage de VO₂max prédit mais avec des R² plus faibles. De plus, les SLVD ne contribuent pas de façon indépendante en analyse multivariée à la prédiction du pourcentage de VO₂max prédit.

Aucune relation ne fut trouvée entre les SLVD et le pic VO₂, la charge maximale ou l'O₂ pulse.

C'est donc VE/VCO₂ qui peut être le mieux prédit par les SLVD.

Selon la courbe ROC, un SLVD global $> -10.5\%$ permet une bonne prédiction de $VE/VCO_2 > 60$. Seuil au-delà duquel la mortalité à deux ans est multipliée par 5 selon [Schwaiblmair & al. 2012].

VE/VCO_2 reflète l'efficacité ventilatoire ce qui est la capacité des poumons à éliminer le CO_2 . Il peut être dérivé d'un exercice même si la VO_2 max n'est pas atteinte. VE/VCO_2 est indépendant de la motivation du patient et est corrélé aux symptômes. [Schwaiblmair & al. 2012]. C'est une mesure objective et reproductible de la capacité cardio-respiratoire sans modification pour l'âge ni le sexe. Il n'est influencé ni par le protocole d'exercice, ni par le mode d'exercice.

VE/VCO_2 augmente avec l'espace mort, mais est déterminé de façon prédominante par une $PaCO_2$ basse. VE/VCO_2 augmente dans l'HP car il y a une hyperventilation liée à l'insuffisance cardiaque, ce qui engendre une $PaCO_2$ basse. Il y a aussi une augmentation de l'espace mort en raison du mismatch de ventilation-perfusion qui reflète l'étendue de la maladie vasculaire pulmonaire. (Bonne ventilation-mauvaise perfusion) [Balady & al. 2010].

Notre démonstration est en accord avec les données de la littérature. Parmi les paramètres d'EECR, VE/VCO_2 est le meilleur prédicteur d'évènements cliniques (hospitalisation, décès...)

[Kleber & al. 2000] ont montré que le VE/VCO_2 est plus facile à obtenir que les paramètres d'exercice maximal et qu'il a un impact pronostic beaucoup plus important que la VO_2 max dans l'insuffisance cardiaque. [Schwaiblmair & al. 2012] a démontré que VE/VCO_2 était le meilleur prédicteur de la mortalité à 2 ans chez les patients avec HTAP, parmi les tous les paramètres d'EECR.

[Ting & al. 2001] a démontré que dans l'HTAP idiopathique, VE/VCO_2 était significativement corrélé à la résistance vasculaire pulmonaire.

2. Analyse régionale

Nous avons étudié de façon indépendante la paroi libre du VD, le septum et le VD dans sa globalité (SLVD global). De nombreux auteurs ont étudié la paroi libre. Aucune étude n'a comparé la contribution des différentes régions du VD à la capacité d'effort.

Notre analyse a démontré que la paroi libre seule est un meilleur prédicteur de VE/VCO₂ que le septum seul, ce qui est en accord avec la démonstration de [Sachdev & al.2011]. Mais la meilleure prédiction ($R^2=0.14$) de VE/VCO₂ est avec le SLVD global. Le septum joue donc aussi un rôle déterminant dans la capacité fonctionnelle dans l'HP. A l'inverse, notons que le SLVD septal est prédicteur du pourcentage de VO₂ max prédit alors que le SLVD de la paroi libre ne l'est pas.

3. Relation avec les MEPP

Les marqueurs pronostiques que nous avons analysés sont reconnus comme tels depuis plus d'une décennie. [ESC/ERS 2009, Raymond & al. 2002, Ghio & al. 2010]

Le SLVD global est un plus puissant prédicteur de VE/VCO₂ que l'IPMVD, IEd et FRS. Le TAPSE ne prédit pas les capacités d'effort. Le SLVD global est un prédicteur moins puissant que la surface OD indexée, mais a l'avantage de ne pas devoir être indexé à la surface corporelle. Il est moins puissant que l'IEs mais il est très reproductible.

Quand le SLVD global est associé aux MEPP en analyse multivariée pour prédire VE/VCO₂, il contribue de façon significative et indépendante à améliorer le modèle de régression avec R^2 de presque 40%.

Le TAPSE est faiblement mais significativement corrélé aux SLVD des trois régions, mais n'est prédicteur d'aucun paramètre d'ECCR.

La FRS est le plus fortement corrélée avec les SLVD des trois régions ($r > 0.75$, $p < 0.001$), ce qui est concordant avec le fait que le raccourcissement longitudinal soit le composant majeur du changement de surface VD. De plus il est un prédicteur pour tous les paramètres d'ECCR sauf le O2 pulse.

L'IPMVD et l'IED ne sont corrélés à aucun SLVD mais prédisent tout de même VE/VCO₂.

IEs est significativement corrélé aux SLVD du septum. Ceci est aisément compris car l'IE est directement lié à la déformation septale. Dans notre population atteinte d'HP souffrant donc surtout d'une surcharge en pression, il n'est pas étonnant que la corrélation significative concerne l'IEs et non pas l'IED. En effet, la surcharge en pression implique une augmentation de l'IE télé-systolique, alors que c'est la surcharge en volume qui implique une augmentation de l'IE télé-diastolique. Par ailleurs, EIs était un bon prédicteur de tous les paramètres d'ECCR avec une forte puissance ($R^2 > 20\%$) pour le pourcentage de VO₂ max prédit.

La surface OD indexée est significativement corrélée aux SLVD des trois régions et elle prédit de tous les paramètres d'ECCR avec un $R^2 > 25\%$ pour le VE/VCO₂ et de presque 30% pour le pourcentage de VO₂max prédit. L'augmentation de la surface OD est fortement corrélée à la pression OD mesurée de façon invasive [Raymond & al. 2002] qui est un marqueur pronostique hémodynamique reconnu [ESC/ERS 2009]. La dilatation OD est liée à une insuffisance tricuspide fonctionnelle ou une pression VD télé-diastolique augmentée, deux conséquences d'une insuffisance cardiaque droite.

La régression linéaire multivariée a démontré que l'IPMVD, IEs, IEd, la surface OD indexée et le SLVD Global sont des prédicteurs indépendants de VE/VCO₂. La surface OD indexée et l'IEs étaient aussi des prédicteurs indépendants du pourcentage de VO₂max prédit.

En résumé :

Tous les MEPP (sauf le TAPSE) sont prédictifs de VE/VCO₂.

IEs et la surface OD indexée prédisent tous les paramètres d'EECR. Ces deux paramètres échocardiographiques se positionnent de façon récurrente à travers toutes les analyses comme les marqueurs les plus déterminants de la capacité fonctionnelle. Il doit donc être apporté une attention toute particulière à ces deux paramètres lors de l'évaluation échocardiographique de l'HP.

4. Reproductibilité

La variabilité inter-observateur et intra-observateur était excellente pour la paroi libre, (CCI>0.8) optimale pour le VD global (CCI>0.8) et bonne pour le septum (CCI>0.7).

La reproductibilité inter-marques d'échocardiographes est optimale avec CCI>0.8 pour les 3 régions. Ceci implique que les praticiens pourront comparer les SLVD enregistrés avec différentes marques d'échocardiographes, que ce soit au cours du suivi d'un même patient ou sur des patients différents.

Le speckle-tracking 2D pour l'analyse du SLVD est donc une méthode fiable et reproductible.

5. Avenir de la technique

Le KTD joue un rôle déterminant dans le diagnostic, le suivi et l'évaluation de traitement dans l'HP. [ESC/ERS 2009] Il s'agit cependant d'une procédure invasive avec une faible mais réelle morbi-mortalité.

Des paramètres précis d'évaluation de la sévérité de l'HP restent à déterminer. La classe fonctionnelle de l'OMS a une grande variabilité inter-observateur. Le test de marche de six minutes (6MWT) est influencé par le poids, la taille, l'âge et la motivation. Une corrélation significative entre 6MWT et VO₂max reste à démontrer [ESC/ERS 2009].

VE/VCO₂ et le SLVD analysée par speckle-tracking ont quelques avantages par rapport au 6MWT ou la classe fonctionnelle : des variations minimales peuvent être quantifiées, ils sont reproductibles et indépendants de la motivation du patient.

L'analyse du SLVD peut se faire sur des patients sévèrement atteints, au lit du malade, alors que les EECR sont contre-indiqués en cas de syncope ou d'insuffisance cardiaque droite aiguë.

B. LIMITES DE L'ETUDE

L'analyse VD est parfois complexe avec l'échocardiographie 2D conventionnelle, la paroi latérale du VD pouvant être difficile à inclure dans le plan de coupe. La coupe apicale 4 cavités centrée sur le VD n'est pas toujours obtenue aisément en raison de la sensibilité du changement de taille du VD selon l'angle de coupe. Ceci malgré des apparences ventriculaires gauches très proches. [Hardegree & al. 2013]. Nous avons donc exclu un certain nombre de patients pour une qualité sous-optimale de l'image qui ne permettait pas le speckle-tracking. Nous avons tout de même pu analyser la grande majorité des données échocardiographiques (>90%) car le VD est particulièrement proéminent dans l'HP, ce qui rend la tâche plus facile.

Nous avons choisi d'analyser le strain longitudinal uniquement parce que le raccourcissement base-apex est la composante la plus importante dans l'éjection VD. Le VD a des fibres musculaires superficielles circonférentielles, des fibres musculaires internes longitudinales

mais n'a pas de couche musculaire intermédiaire [Ho & Nihoyannopoulos 2006; Rudski & al. 2010; Sheehan & Redington 2008].

Nous n'avons pas étudié le 6MWT car la majorité des patients n'étaient adressés que pour une EECR. Par ailleurs [Ragopal & al. 2014] a déjà montré que le SLVD était corrélé au 6MWT.

L'étude est mono centrique et devrait donc être répétée dans d'autres centres. Cependant, Hammersmith Hospital est un des 7 centres de référence de l'HP au Royaume-Uni, traitant plus de 1000 patients atteints d'HP par an, le recrutement inclut donc une grande variété de patients.

La présence d'un épanchement péricardique est un marqueur pronostique négatif reconnu [ESC/ERS 2009]. Dans notre population de 93 patients, seuls 4 avaient un épanchement péricardique ce qui n'était pas suffisant pour une analyse statistique.

Nous avons choisi d'étudier la surface OD indexée et pas le volume car les recommandations européennes citent la surface indexée en marqueur pronostique échocardiographique [ESC/ERS 2009]. De plus, toutes les estimations de volume OD sont dérivées de mesures dans un seul plan (méthode longueur-surface) ce qui implique qu'une estimation volumétrique fiable est peu plausible. [Lang & al. 2005]. A noter que le volume OD n'est pas recommandé pour les estimations de taille OD par l'American Society of Echocardiography non plus. [Rudski et al. 2010]

5. CONCLUSION

Nous avons démontré pour la première fois que le SLVD analysé par speckle-tracking est reproductible et qu'il prédit des mesures objectives de la capacité cardio-respiratoire d'effort: VE/VCO₂ et pourcentage de VO₂max prédit. Le SLVD global est un plus puissant prédicteur de VE/VCO₂ que certains marqueurs pronostiques validés: TAPSE, IEd, IPMVD et FRS.

A notre connaissance, c'est la première étude à utiliser un logiciel spécifiquement conçu pour le speckle-tracking du VD.

Le SLVD analysé par speckle-tracking peut quantifier des variations beaucoup plus petites que la classe fonctionnelle, n'est pas invasive comme le KTD, demande moins de temps et de ressources qu'une EECR, qui n'est pas toujours réalisable chez des patients sévèrement atteints.

Perspectives:

Amélioration de la prise en charge du patient: les patients avec une HP sont à risque de développer une insuffisance cardiaque droite et des méthodes plus précises d'analyse de la fonction VD pourraient améliorer les résultats cliniques et les soins.

Amélioration des connaissances médicales: l'analyse de la fonction VD par échocardiographie peut être un défi car les parois sont fines et la forme en croissant: des informations quantitatives sur la fonction régionale du VD peuvent être acquises par cette technique fiable et reproductible.

Perspective translationnelle 1: les données de speckle-tracking peuvent aider dans la stratification du risque des patients et guider les choix thérapeutiques. La dysfonction VD pourrait être détectée plus précocement.

Perspective translationnelle 2: des logiciels propriétaires ont été conçus pour l'analyse du strain longitudinal VD; le développement de logiciels spécifiquement conçus pour l'analyse des strains radial et circonférentiel pourrait améliorer la modalité diagnostique de cette technique.

6. BIBLIOGRAPHIE

Balady, G.J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G.F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S.J., Lavie, C.J., Macko, R., Mancini, D., Milani, R.V., American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, 2010. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 122, 191–225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1 sept 1991;115(5):343-349.

Dambrauskaite, V., Delcroix, M., Claus, P., Herbots, L., D'hooge, J., Bijnsens, B., Rademakers, F., Sutherland, G.R., 2007. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 20, 1172–1180. doi:10.1016/j.echo.2007.02.005

ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of Pulmonary Hypertension 2009

Fayad ZA, Ferrari VA, Kraitchman DL, Young AA, Palevsky HI, Bloomgarden DC, et al. Right ventricular regional function using MR tagging: normals versus chronic pulmonary hypertension. *Magn Reson Med.* 1998 janv;39(1):116-23.

Fine, N.M., Chen, L., Bastiansen, P.M., Frantz, R.P., Pellikka, P.A., Oh, J.K., Kane, G.C., 2013. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 6, 711–721.

Fukuda, Y., Tanaka, H., Sugiyama, D., Ryo, K., Onishi, T., Fukuya, H., Nogami, M., Ohno, Y., Emoto, N., Kawai, H., Hirata, K.-I., 2011. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 24, 1101–1108

Galiè, N., Hinderliter, A.L., Torbicki, A., Fourme, T., Simonneau, G., Pulido, T., Espinola-Zavaleta, N., Rocchi, G., Manes, A., Frantz, R., Kurzyna, M., Nagueh, S.F., Barst, R., Channick, R., Dujardin, K., Kronenberg, A., Leconte, I., Rainisio, M., Rubin, L., 2003. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41, 1380–1386.

Ghio, S., Klersy, C., Magrini, G., D'Armini, A.M., Scelsi, L., Raineri, C., Pasotti, M., Serio, A., Campana, C., Viganò, M., 2010. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 140, 272–278. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.051

Gorcsan, J., 3rd, Tanaka, H., 2011. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 1401–1413.

Haeck, M.L.A., Scherptong, R.W.C., Marsan, N.A., Holman, E.R., Schalij, M.J., Bax, J.J., Vliegen, H.W., Delgado, V., 2012. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 5, 628–636.

Hardegree, E.L., Sachdev, A., Villarraga, H.R., Frantz, R.P., McGoon, M.D., Kushwaha, S.S., Hsiao, J.-F., McCully, R.B., Oh, J.K., Pellikka, P.A., Kane, G.C., 2013. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 111, 143–148.

Ho, S.Y., Nihoyannopoulos, P., 2006. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 92 Suppl 1, i2–13.

Kleber, F.X., Vietzke, G., Wernecke, K.D., Bauer, U., Opitz, C., Wensel, R., Sperfeld, A., Gläser, S., 2000. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 101, 2803–2809.

Lang, R.M., Bierig, M., Devereux, R.B., Flachskampf, F.A., Foster, E., Pellikka, P.A., Picard, M.H., Roman, M.J., Seward, J., Shanewise, J.S., Solomon, S.D., Spencer, K.T., St John Sutton, M., Stewart, W.J., 2005. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction

with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 18, 1440–1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005

Maréchaux, S., 2013. Speckle-tracking strain echocardiography: any place in routine daily practice in 2014? *Arch Cardiovasc Dis* 106, 629–634.

Mauritz G-J, Kind T, Marcus JT, Bogaard H-J, Van de Veerdonk M, Postmus PE, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. avr 2012;141(4):935-943.

McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. juill 2004;126(1 Suppl):78S-92S.

Perk, G., Tunick, P.A., Kronzon, I., 2007. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 20, 234–243

Rajagopal, S., Forsha, D.E., Risum, N., Hornik, C.P., Poms, A.D., Fortin, T.A., Tapson, V.F., Velazquez, E.J., Kisslo, J., Samad, Z., 2014. Comprehensive assessment of right ventricular function in patients with pulmonary hypertension with global longitudinal peak systolic strain derived from multiple right ventricular views. *J Am Soc Echocardiogr* 27, 657–665.e3. doi:10.1016/j.echo.2014.02.001

Raymond, R.J., Hinderliter, A.L., Willis, P.W., Ralph, D., Caldwell, E.J., Williams, W., Ettinger, N.A., Hill, N.S., Summer, W.R., de Boisblanc, B., Schwartz, T., Koch, G., Clayton, L.M., Jöbsis, M.M., Crow, J.W., Long, W., 2002. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 1214–1219.

Rudski, L.G., Lai, W.W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M.D., Chandrasekaran, K., Solomon, S.D., Louie, E.K., Schiller, N.B., 2010. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23, 685–713; quiz 786–788.

Sachdev, A., Villarraga, H.R., Frantz, R.P., McGoon, M.D., Hsiao, J.-F., Maalouf, J.F., Ammash, N.M., McCully, R.B., Miller, F.A., Pellikka, P.A., Oh, J.K., Kane, G.C., 2011. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 139, 1299–1309.

Schwaiblmair, M., Faul, C., von Scheidt, W., Berghaus, T.M., 2012. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 12, 23. doi:10.1186/1471-2466-12-23

Sheehan, F., Redington, A., 2008. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart* 94, 1510–1515.

Simon MA, Pinsky MR. Right ventricular dysfunction and failure in chronic pressure overload. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:568095.

Smith, B.C.F., Dobson, G., Dawson, D., Charalampopoulos, A., Grapsa, J., Nihoyannopoulos, P., 2014. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 41–51. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.084

Ting, H., Sun, X.G., Chuang, M.L., Lewis, D.A., Hansen, J.E., Wasserman, K., 2001. A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 119, 824–832.

Van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 6 déc 2011;58(24):2511-2519.

Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.* 24 oct 2006;114(17):1883-1891.

Youssef A, Ibrahim E-SH, Korosoglou G, Abraham MR, Weiss RG, Osman NF. Strain-encoding cardiovascular magnetic resonance for assessment of right-ventricular regional function. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:33

7. RESUME

CONTEXTE: La fonction ventriculaire droite (VD) est un important marqueur pronostique dans l'hypertension pulmonaire (HP); elle peut être évaluée quantitativement par l'échocardiographie speckle-tracking 2D.

OBJECTIFS:

Primaire : déterminer si les strains longitudinaux du VD (SLVD) sont prédicteurs des épreuves d'effort cardio-respiratoires (EECR) dans l'HP, si le SLVD d'une région est un meilleur prédicteur que les autres.

Secondaire : Déterminer si les SLVD sont corrélés aux marqueurs échocardiographiques pronostiques publiés (MEPP) et s'ils sont meilleurs prédicteurs de la capacité d'effort. Les MEPP sont la Fraction de Raccourcissement de Surface du ventricule droit (FRS), l'Index de Performance Myocardique VD (IPMVD), la surface de l'oreillette droite (OD) indexée à la surface corporelle, l'index d'excentricité télé-systolique et télé-diastolique (IEs, IEd) du Ventricule Gauche et l'Excursion Systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE).

METHODES:

Cette étude clinique, prospective, mono-centrique a inclus 93 patients consécutifs adressés par l'unité d'HP du Hammersmith Hospital à Londres. Une échocardiographie trans-thoracique (ETT) et une EECR sur bicyclette ergométrique furent réalisées à un mois d'intervalle maximum. Les régions de SLVD étudiés étaient: global, paroi libre et septum. Les paramètres d'EECR étaient le pic d'oxygène consommé (picVO₂), le pourcentage de VO₂max prédit, la charge maximale, l'équivalent respiratoire du gaz carbonique (VE/VCO₂) et la consommation d'oxygène par battement cardiaque (O₂ pulse).

Analyse primaire : Régression linéaire simple avec les SLVD en prédicteurs et les paramètres d'EECR en variables dépendantes puis courbe ROC pour déterminer le seuil optimal de SLVD global pour prédire VE/VCO₂>60.

Analyse secondaire : Corrélations entre MEPP et SLVD. Régression linéaire simple avec les MEPP en prédicteurs puis une régression linéaire multivariée avec les MEPP et les SLVD en prédicteurs et les paramètres d'EECR en variables dépendantes

RESULTATS:

Analyse primaire: Les trois SLVD prédisent VE/VCO₂. Le plus puissant prédicteur est le SLVD Global (R²=0.130) suivi de la paroi libre (R²=0.1) suivi du septum (R²=0.095). Les SLVD Global (R²=0.052) et Septal (R²=0.069) prédisent le pourcentage de VO₂max prédit. Courbe ROC: SLVD global >-10.5% prédit VE/VCO₂>60 avec une aire sous la courbe=0.741, spécificité=75%, sensibilité=67.1%.

Analyse secondaire: Tous les MEPP (sauf le TAPSE) prédisent VE/VCO₂. SLVD global est plus puissant que l'IPMVD (R²=0.084), l'IEd (R²=0.071) et la FRS (R²=0.123). IEs et la surface OD indexée prédisent tous les paramètres d'EECR. La surface OD indexée, IEs, IPMVD, SLVD Global sont des prédicteurs indépendants de VE/VCO₂ en analyse multivariée. La surface indexée de l'OD, l'IEs sont des prédicteurs indépendants du pourcentage de VO₂max prédit. La technique a une excellente reproductibilité inter-observateur, intra-observateur et inter-marque d'échocardiographe.

CONCLUSION: Les SLVD prédisent des mesures objectives de la capacité cardio-respiratoire dans l'HP: VE/VCO₂ et pourcentage de VO₂max prédit. Le SLVD global est un meilleur prédicteur que certains MEPP: TAPSE, IEd, IPMVD et FRS.

Mots-clés : Hypertension Pulmonaire, Epreuve d'effort Cardio-respiratoire, Fonction Régionale du ventricule Droit, Echocardiographie Speckle-tracking.

8. SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

