

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER DE CONSTANTINE 3**  
**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE MEDECINE**

**THESE DE**  
**DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**  
**Cardiologie**

**Paramètres cliniques et échocardiographiques associés à l'altération de strain longitudinal global dans l'insuffisance mitrale secondaire**

**Soutenue par Docteur**  
**Menzri Ahmed**  
**Maitre assistant en cardiologie**  
**Service de cardiologie.**  
**Hôpital militaire régional**  
**universitaire de Bechar**

**JURY**  
**Président Pr. Bedjaoui Ali**  
Faculté de médecine d'Alger  
**Membres**  
**Pr. Ait Mokhtar Omar**  
Faculté de médecine d'Alger  
**Pr. Belahsene Nadia**  
Faculté de médecine d'Alger  
**Pr. Foudad Hocine**  
Faculté de médecine de Constantine

**Directeur de thèse**

**Pr. Salim BENKHEDDA**

Professeur chef de service. Cardio A2 CHU Mustapha. Directeur du COCRG (cardiology oncology collaborative research Group),

Université d'Alger Benyoucef BENKHEDDA.

**Année : 2020-2021**

# Remerciements

*A l'issue de la rédaction de cette recherche, je suis convaincue que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser dans cette phase délicate de « l'apprenti chercheur ». En premier lieu, Je remercie Le Seigneur, Dieu Tout Puissant pour sa miséricorde, ses bienfaits et sa Grâce.*

*A mon président de Jury : Monsieur le Pr Bedjaoui Ali*

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de thèse, nous en sommes très sensibles. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude. ...*

*A Monsieur le Professeur Ait Mokhtar Omar Vous me faites un grand honneur en acceptant d'évaluer ce travail. Veuillez croire en ma profonde gratitude...*

*A Madame le Professeur Belahsene Nadia Votre présence au sein de ce jury m'honore tout particulièrement. Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.*

*A Monsieur le Professeur Foudad Hocine Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury.*

*Je tiens à remercier mon directeur de thèse,*

*A Monsieur le Professeur Salim BENKHEDDA, Pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacré à diriger cette recherche. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa grande disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que je lui ai adressés. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral. Ces quelques lignes sont peu de choses par rapport à tout ce qu'il m'a apporté.*

*A Monsieur le Professeur Messafeur Abdelkrim Pr en épidémiologie BECHAR pour ses judicieux conseils et sa part très active dans l'analyse statistique.*

*A mes collègues du service de cardiologie.*

## Table des matières

A / INTRODUCTION.....	12
B / PREMIERE PARTIE : Généralités et revue de la littérature .....	13
<b>I</b> -Rappels sur l'insuffisance mitrale secondaire .....	13
Prévalence et définition de l'insuffisance mitrale secondaire .....	13
Définition de l'insuffisance mitrale secondaire .....	13
Prévalence de l'IM ischémique.....	14
Prévalence de l'IM secondaire due à une insuffisance cardiaque avec dysfonctionnement systolique de VG .....	15
<b>II</b> -Physiopathologie.....	16
Mécanisme de la régurgitation mitrale fonctionnelle dans l'infarctus du myocarde .....	17
Une approche pathoanatomique de la régurgitation mitrale secondaire .....	19
Régurgitation mitrale secondaire dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, le pronostic et les considérations thérapeutiques .....	21
La Régurgitation mitrale fonctionnelle auriculaire .....	24
<b>III</b> -Apport de l'échocardiographie.....	28
1-Echographie trans-thoracique .....	28
1. a / Analyse morphologique de la valve .....	28
Relation entre les angles des feuillets mitraux, la géométrie ventriculaire gauche et les indices de déformation mitrale .....	28
Évaluation échocardiographique de l'insuffisance mitrale ischémique.....	31
1. b/ Quantification de la sévérité de l'insuffisance mitrale.....	36
Méthodes semi-quantitatives.....	36
Extension couleur du jet dans l'oreillette gauche .....	36
Diamètre de la vena contracta .....	36
Aspect du flux mitral .....	38
Flux veineux pulmonaire .....	38
Méthodes quantitatives.....	39
Méthode de la zone de convergence .....	39
Problèmes liés à l'utilisation de PISA pour noter la gravité d'IM.....	40
Méthode des volumes ventriculaires .....	41
Échographie tridimensionnelle.....	41
Raison du changement des critères de définition de l'IMs sévère .....	43
1. c/ Evaluation de la fonction ventriculaire gauche .....	44

Différences de la régurgitation mitrale en cardiomyopathie ischémique versus idiopathique dilatée .....	51
1. d/ Répercussion à distance de l'insuffisance mitrale .....	52
2. Echographie d'effort. ....	52
<b>IV-Pronostic</b> .....	53
Les recommandations pour l'évaluation de la gravité de la régurgitation mitrale fonctionnelle devraient-elles être redéfinies ? .....	57
Progression de la régurgitation mitrale secondaire : de l'insuffisance cardiaque à l'insuffisance cardiaque valvulaire .....	59
<b>V-Traitement</b> .....	61
Traitement médical.....	61
Sacubitril / valsartan pour réduire la régurgitation mitrale secondaire .....	62
Le rôle de l'hypertension artérielle dans la régurgitation de la valve mitrale .....	63
Traitement chirurgical .....	65
Résultats précoces et à long terme de la chirurgie .....	66
Traitements percutanés.....	68
Réparation percutanée ou traitement médical de la régurgitation mitrale secondaire .....	70
Résultats échocardiographiques après Mitra-clip .....	71
Régurgitation mitrale fonctionnelle proportionnée et disproportionnée .....	74
MITRA-FR vs COAPT: leçons de deux essais .....	78
Une évaluation de l'association des résultats cliniques avec la gravité du volume régurgitant par rapport au volume télé-diastolique .....	90
<b>VI-étude de VG par 2D speckle tracking</b> .....	98
A-Introduction .....	98
B-Paramètres échographiques de la fonction myocardique .....	98
B.1.Paramètres myocardiques de mouvement .....	98
B.2.Paramètres myocardiques de déformation .....	98
C-Techniques de strain/starin rate.....	99
C-1.Technique de Strain Doppler tissulaire .....	99
C-2.Technique de 2D Strain .....	100
D-Analyse de la déformation myocardique .....	101
E-Interprétation des résultats.....	102
Méta-analyse de strain longitudinal global normal .....	102
Variabilité des mesures de déformation longitudinale .....	104
F-Intérêt clinique de l'imagerie de déformation .....	106
F-1 Étude de la fonction du ventricule gauche.....	107
La détection d'une dysfonction systolique du ventricule gauche .....	107

L'exploration de l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection du VG préservée.....	107
La mesure de la fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche .....	110
L'évaluation pronostique de la dysfonction systolique du VG.....	118
L'évaluation des pressions de remplissage du ventricule gauche.....	120
F-2 Étude de la cardiopathie ischémique .....	120
La détection précoce des anomalies dans les territoires ischémiques .....	120
L'évaluation de la transmuralité de l'infarctus du myocarde .....	120
La différenciation du myocarde viable du myocarde nécrosé après infarctus .....	121
L'appréciation de la fonction globale du VG après infarctus du myocarde .....	121
L'évaluation de l'état fonctionnel du myocarde après reperfusion .....	122
La détection du retard de la déformation du myocarde ischémique responsable d'un asynchronisme cardiaque .....	122
F-3 Cardiomyopathie dilatée (CMD) .....	126
La valeur d'un nouvel Speckle Tracking indice incluant le GLS et la torsion chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée .....	127
F-4 Étude de l'asynchronisme cardiaque.....	130
F5-Altération de GLS chez les patients atteints d'insuffisance rénale .....	130
F6- Le surpoids et l'obésité altèrent et le GLS .....	130
F7- Association entre le GLS et les facteurs de risque d'insuffisance cardiaque et de dyspnée .....	131
F-8 Étude des valvulopathies .....	131
<b>VII-L'analyse de 2D strain dans l'IM.....</b>	<b>131</b>
<b>C / SECONDE PARTIE : L'ETUDE SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>136</b>
<b>I/ Objectifs et Problématique .....</b>	<b>136</b>
Problématique .....	136
Objectifs .....	136
<b>II/ Protocole de l'étude .....</b>	<b>136</b>
II-1/ Type de l'étude.....	136
II-2/ Matériel et méthodes .....	137
2-1/ Population de l'étude .....	137
2-2/ Lieu de recrutement .....	137
2-3/ Modalités de recrutement .....	137
2-4/ Critères d'inclusion .....	137
2-5/ Critères de non inclusion .....	137
II-3/ Méthodes .....	138
3-1/ Anamnèse .....	138
3-2/ Examen clinique .....	138

3-3/ Bilan biologique standard .....	138
3-4/ électrocardiogramme et radiographie standard de thorax .....	138
3-5/ échocardiographie d'évaluation de l'insuffisance mitrale .....	138
3-6/ étude de Ventricule gauche par 2D speckle tracking.....	142
II-4/ Recueil des données .....	145
II-5/ Techniques statistiques employés .....	145
5-1/ Analyse uni variée .....	145
5-2/ Analyse bi variée .....	145
5-3/ Analyse multi variée .....	145
II-6/ Moyens .....	145
6-1/ personnel .....	145
6-2/ Matériel .....	145
II-7/ Analyse statistique .....	146
II-8/ Présentation des résultats .....	147
D/ RESULTATS .....	148
<b>a</b> -Analyse descriptive.....	148
1. Caractéristiques générales de la population .....	148
1.1. Répartition des sujets selon le sexe .....	148
1.2. Répartition selon l'âge .....	148
1.3. Répartition selon les caractères généraux .....	148
2. Caractéristiques cliniques de la population.....	149
2.1. Les symptômes fonctionnels selon la classification NYHA .....	149
2.2. La Dyspnée sévère .....	149
2.3. L'étiologie de L'insuffisance Mitrale Secondaire .....	150
2.4. Le traitement Médicale .....	150
3. Etude électrocardiographique.....	151
4. Examens biologiques.....	151
4.1. Bilan lipidique .....	151
4.2. Fonction rénale .....	152
4.3. Dosage de la glycémie .....	152
5. Analyse échocardiographique de l'insuffisance mitrale secondaire .....	152
5.1. Paramètres qualitatifs .....	152
5.1.1 Tenting .....	152
5.1.2 La hauteur de coaptation .....	153
5.1.3 Le diamètre antéro-postérieur de l'anneau Mitral .....	153

5.1.4	Les angles antérieur et postérieur des feuillets Mitrals .....	154
5.1.5	Surface de jet régurgité .....	154
5.1.6	Rapport Surface de jet régurgité/ surface de l'OG .....	155
5.1.7	Vitesse de l'onde E mitrale .....	155
5.1.8	Profil de remplissage et diastologie .....	156
5.2.	Paramètres quantitatifs .....	157
5.2.1	Vena contracta .....	157
5.2.2	la surface de l'orifice régurgitant (SOR) .....	157
5.2.3	Fraction d'éjection (FE) .....	158
5.2.4	volumes ventriculaires (VTDV <sub>Gi</sub> /VTSV <sub>Gi</sub> ) .....	159
5.2.5	index de sphéricité .....	159
5.2.6	dp/dt .....	159
5.2.7	volum régurgité et fraction de régurgitation .....	160
5.2.8	surface des oreillettes gauche et droites .....	161
5.2.9	PAPS .....	161
5.2.10	Fonction VD .....	161
5.3.	Etude de la fonction systolique longitudinale (2D strain) .....	162
<b>b</b>	<b>- ANALYSE BIVARIÉE</b> .....	163
1.	Paramètres cliniques.....	163
1.1	Age/GLS.....	163
1.2	Sexe/GLS .....	163
1.3	Tabagisme/GLS.....	163
1.4	diabète/GLS .....	164
1.5	HTA/GLS .....	164
1.6	insuffisance rénale/GLS .....	164
1.7	obésité/GLS .....	164
1.8	dyslipidémie/GLS .....	164
1.9	Dyspné classes NYHA/GLS .....	164
1.10	étiologie ischémique/GLS .....	165
1.11	Traitement médical/GLS .....	165
1.12	BBG/GLS .....	165
2.	Paramètres échocardiographiques .....	165
2.1	tenting/GLS .....	165
2.2	hauteur de coaptation/GLS .....	165
2.3	diamètre de l'anneau/GLS .....	166
2.4	angles antérieur et postérieur/GLS .....	166

2.5 Surface de jet régurgité/GLS .....	166
2.6 Rapport Surface de jet-OG/GLS .....	166
2.7 Vitess de l'onde E mitrale/GLS .....	167
2.8 Profile de remplissage et diastologie .....	167
2.9 Vena contracta/GLS .....	167
2.10 surface de l'orifice régurgitant (SOR)/GLS .....	167
2.11 Fraction d'éjection (FE)/GLS .....	168
2.12 volumes ventriculaires (VTDVGi/VTSVGi)/GLS .....	168
2.13 index de sphéricité/GLS .....	168
2.14 dp/dt et GLS .....	168
2.15 VolR/GLS .....	169
2.16 FR/GLS .....	169
2.17 surfaces OG-OD/GLS .....	169
2.18 PAPS/GLS .....	169
2.19 SaVD/GLS .....	169
2.20 TAPSE/GLS .....	169
<b>c.</b> Association entre le degres de la dysfonction longitudinale et les parametres cliniques: analyse multivariée regression logistique .....	170
<b>d-</b> Association et corrélation entre le degrés de la dysfonction longitudinale et les paramètres échocardiographiques.....	170
<b>E/ DISCUSSION</b> .....	172
<b>A)</b> Caractéristiques générales de la population globale.....	173
1) Caractéristiques démographiques : âge et sexe .....	173
2) Facteurs de risque cardio-vasculaires .....	173
3) Caractéristiques cliniques de la population .....	175
4) Caractéristiques électrocardiographiques.....	176
5) Caractéristiques biologiques .....	176
6) Caractéristiques échocardiographiques .....	177
a) Fraction d'éjection VG.....	177
b) La taille de la cavité VG.....	180
c) La surface de l'orifice régurgitant et le volume régurgité.....	180
d) Dp/dt.....	182
e) Autres paramètres échographiques.....	183
7) Prise en charge de L'IM secondaire en dysfonction VG .....	189
a) Traitement médicamenteux .....	189

b) Traitement non médicamenteux .....	190
B) Altération du strain longitudinal global chez les patients porteurs d'IM secondaire en dysfonction VG .....	195
C) Corrélation entre le seuil de SLG prédicteur de mauvais pronostic et les différents paramètres .....	201
F/ Biais de l'étude et Limitations de l'étude .....	205
a- Biais de l'étude.....	205
Biais de sélection.....	205
Biais d'analyse .....	205
Biais de confusion .....	206
b- Limitations de l'étude .....	206
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	207
RECOMMANDATIONS .....	208
G/ BIBLIOGRAPHIE .....	209
Liste des Tableaux.....	222
Liste des Figures.....	224
Annexes.....	227

## Liste des abréviations

<b>2D</b>	: Bi dimensionnelle
<b>ACC</b>	: American College of Cardiology
<b>FA</b>	: Fibrillation atriale
<b>AHA</b>	: American Heart Association
<b>ALPM</b>	: muscle papillaire antéro latéral
<b>ARA II</b>	: Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II
<b>ASE</b>	: American society of echocardiography
<b>ATCD</b>	: Antecedents
<b>BBG</b>	: Bloc de branche gauche
<b>BNP</b>	: Brain natriuretic peptide
<b>CABG</b>	: pontage aorto coronaire
<b>CAD</b>	: cardiopathie ischémique
<b>CPET</b>	: test d'effort cardio pulmonaire
<b>CRT</b>	: resynchronisation cardiaque
<b>CV</b>	: cardiovasculaire
<b>DCM</b>	: Cardiomyopathie dilatée
<b>DSE</b>	: Echo de stress dobutamine
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>ESC</b>	: European Society of Cardiology
<b>FA</b>	: Fibrillation atriale
<b>FAC</b>	: Fraction de raccourcissement
<b>FE</b>	: Fraction d'éjection
<b>FEVG</b>	: Fraction d'éjection ventriculaire gauche
<b>FR</b>	: Fraction de régurgitation
<b>GDMT</b>	: traitement médical dirigé par les guidelines
<b>GLS</b>	: Global longitudinal strain
<b>HFrEF</b>	: insuffisance cardiaque à FE réduite
<b>HFpEF</b>	: insuffisance cardiaque à FE préservé
<b>HDL</b>	: High density lipoprotein
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>HTAP</b>	: Hypertension artérielle pulmonaire
<b>HVG</b>	: Hypertrophie ventriculaire gauche
<b>IC</b>	: Insuffisance cardiaque
<b>ICA</b>	: Inhibiteurs calciques
<b>ICM</b>	: cardiopathie ischémique

<b>IEC</b>	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
<b>IM</b>	: Insuffisance mitrale
<b>IMs</b>	: Insuffisance mitrale secondaire
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IT</b>	: Insuffisance tricuspide
<b>LVCR</b>	: réserve contractile du VG
<b>LVRr/LVRR</b>	: remodelage inverse du VG
<b>MCI</b>	: implantation des MitraClips
<b>NIF</b>	: fibrose non ischémique
<b>NYHA</b>	: New york heart association
<b>NSTEMI</b>	: syndrome coronaire aigue sans sus décalage ST
<b>OG</b>	: Oreillette gauche
<b>PAC</b>	: pontage Aorto coronaire
<b>PALS</b>	: pic atrial longitudinal strain
<b>PISA</b>	: zone de convergence d'isovitesse
<b>OTM</b>	: Traitement médicale optimal
<b>PMPM</b>	: muscle papillaire postéro médiane
<b>PMVR</b>	: réparation mitrale percutanée
<b>PRVG</b>	: Pressions de remplissage ventriculaires gauches
<b>RVM</b>	: remplacement valvulaire mitral
<b>Rvol</b>	: volume régurgité
<b>SOR</b>	: Surface de l'orifice régurgitant
<b>STE</b>	: imagerie par speckel tracking
<b>STEMI</b>	: syndrome coronaire aigue sans sus décalage ST
<b>TMVr</b>	: réparation mitrale percutanée
<b>VC</b>	: Vena contracta
<b>VCA3D</b>	: Vena contracta 3D
<b>VG</b>	: ventricule gauche
<b>VM</b>	: valve mitrale
<b>VTDVG</b>	: Volume télédiastolique du VG
<b>VTSVG</b>	: Volume télésystolique du VG
<b>WMSI</b>	: index de mouvement systolique

## A / INTRODUCTION :

L'insuffisance mitrale secondaire, appelée aussi insuffisance mitrale fonctionnelle, est un phénomène dynamique survenant en l'absence d'atteinte spécifique de la valve et des cordages. Elle est secondaire au remodelage ventriculaire gauche et à une dilatation de l'anneau. Dans cette situation, toute distorsion de la géométrie ventriculaire va entraîner une insuffisance mitrale. De façon caricaturale, la valve est malade de son ventricule !

Complicant dans 20 à 50% des cas les suites d'un infarctus, ou secondaire à une myocardiopathie dilatée primitive, sa présence est associée à des événements cardio-vasculaires graves, et diminue la survie des patients.[1]

Les mécanismes générant cette IM sont complexes et s'installent dans un climat de déséquilibre entre « forces de traction – forces de fermeture ». Forces de traction (tension d'ouverture valvulaire secondaire à la distorsion ventriculaire gauche et au déplacement apical et postérieur des piliers) et forces de fermeture (forces générées par le ventricule gauche au cours de la systole pour fermer les feuillets valvulaires).[2]

La compréhension de ces mécanismes de l'IMs, tout comme le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, restent indissociables des avancées en imagerie cardiaque, et notamment des progrès en échocardiographie et le mode 2D speckle tracking.

La quantification de la fuite doit tenir compte de son caractère variable et de sa sensibilité aux conditions de charge. Les traitements médicamenteux classiques de l'insuffisance cardiaque peuvent participer à la diminution de cette fuite mais rarement de façon définitive. La chirurgie a bénéficié récemment de nouvelles techniques novatrices de plastie mitrale qui semblent donner de meilleurs résultats. Afin d'éviter le risque opératoire non négligeable chez ces patients à risque, de nouvelles techniques percutanées de plastie mitrale ont récemment vu le jour, semblant donner des résultats prometteurs.

La présence d'une IMs significative est associée à des événements cardio-vasculaires graves, tels que la survenue d'un OAP. [3]

Cette IMs a également un impact sur le pronostic. Grigioni [4] retrouve, indépendamment de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (en moyenne 33%), une mortalité à 5 ans, toute cause et de cause cardio-vasculaire, à  $62\pm 5\%$  et  $50\pm 6\%$  respectivement chez les patients avec IM ischémique versus  $39\pm 6\%$  et  $30\pm 5\%$  respectivement chez les patients sans IM ischémique ( $p < 0,001$ ). Le risque relatif de mortalité double en présence d'un IM avec Surface d'Orifice Régurgitant (SOR)  $> 20\text{mm}^2$  et un Volume Régurgitant (VR)  $> 30\text{ml}$ .

En pratique clinique, la fraction d'éjection VG est un paramètre fréquemment utilisé pour faire des décisions concernant les fuites mitrales secondaires. La FE représente la différence en volume entre la télé diastole et la télé systole sans prendre en considération la direction de flux ni la propriété intrinsèque de contractilité myocardique. Donc elle sera surestimée en cas de régurgitation. Il est logique d'utiliser d'autres paramètres de fonction systolique telle que la fonction longitudinale mesurée en 2D speckle tracking pour stratifier le risque et planifier la prise en charge de ces patients. En plus l'étude de déformation permet de donner des informations sur la géométrie ventriculaire et l'atteinte régionale pour comprendre le mécanisme de la fuite d'où l'orientation étiologique et quantitative.

En Algérie nous manquons de données cliniques, épidémiologiques et écho cardiographiques sur l'insuffisance mitrale secondaire. C'est dans ce contexte que nous avons décidé d'étudier la relation entre l'étude de ventricule gauche par 2D speckle tracking (SLG...) et les paramètres écho cardiographiques de sévérité (FE, SOR...) dans l'insuffisance mitrale secondaire sur un échantillon de patients.

## B / PREMIERE PARTIE :

### GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE :

#### I. Rappels sur l'insuffisance mitrale secondaire :

##### Prévalence et définition de l'insuffisance mitrale secondaire :

L'insuffisance mitrale secondaire (IMs) est définie par la présence d'IM avec une structure normale des feuillets et des cordes valvulaires. Son mécanisme est un mouvement restrictif qui est la conséquence de traction des feuillets mitrales en raison d'une dilatation et / ou d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche.

Le diagnostic d'IMs nécessite un examen échocardiographique complet avec l'utilisation des seuils quantitatifs spécifiques pour la définition de l'IM sévère. D'après les séries disponibles, 25 à 50% des patients présentent une IMs après infarctus aigu du myocarde et environ 10% ont une IM sévère. Plus de 50% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique due à un dysfonctionnement systolique ont une IM secondaire. L'IM est sévère chez plus de 20% des patients, avec des taux comparables entre les étiologies ischémiques et non ischémiques. La prévalence du l'IMs reste difficile à évaluer car il existe peu de séries comprenant des examens échocardiographiques systématiques et la plupart d'entre elles sont sujettes à un biais de sélection. Il y a donc un besoin pour des études basées sur la population, y compris un examen échocardiographique systématique dans de grandes cohortes de patients souffrant d'IC chronique, afin d'évaluer de manière plus fiable la prévalence réelle du l'IMs.

##### Définition de l'insuffisance mitrale secondaire :

L'IM secondaire est caractérisé par la présence de fuite mitrale malgré une structure normale des feuillets et des cordes valvulaires.

La régurgitation est due à la distorsion géométrique du l'appareil sous-valvulaire, secondaire à l'élargissement du ventricule gauche et / ou à une contractilité altérée [2, 5]. L'anatomie normale de l'appareil valvulaire mitral différencie l'IM secondaire de l'IM primaire, également appelé IM organique, dans lequel la régurgitation est la conséquence directe de la lésions des feuillets mitrales. Le mécanisme principal de l'IMs est la traction en raison du déplacement des muscles papillaires apicaux et latéraux et des forces de fermeture réduites en raison de la déficience de contractilité régionale ou globale ventriculaire gauche et / ou dysynchronie. La traction sur les feuillets mitraux déplace la zone de coaptation vers l'apex (tentation), ce qui entraîne un manque de coaptation. L'IMs correspond à un schéma de mouvement systolique restrictif, c'est-à-dire un type IIIb dans la classification de Carpentier.

Le Carpentier type IIIa est un mouvement restrictif diastolique et correspond à l'IM organique restrictive, en particulier l'IM rhumatismale. L'anneau mitral est dilaté et devient plus circulaire, ce qui contribue à une coaptation altérée mais n'est pas le principal mécanisme de régurgitation.

L'IMs dû à une cardiopathie ischémique aiguë ou chronique est également appelée IM ischémique, même en l'absence de l'ischémie. Il doit être distingué de rupture muscle papillaire, qui est une IM primaire compliquant l'infarctus aigu du myocarde.

Les mécanismes de l'IM primaire et secondaire peuvent être combinés dans de rares cas et se présenter sous forme d'IM restrictive avec des feuillets épaissis. Une analyse individuelle de l'anatomie valvulaire, du mouvement, et de la gravité respective de l'IM et du dysfonctionnement ventriculaire gauche est nécessaire dans ces cas pour déterminer le composant le plus important et adapter la prise en charge du patient.

Selon la définition basée sur la structure anatomique normale de l'appareil mitral, des cas d'IM secondaire ont été rapportés dans des cas d'insuffisance cardiaque avec fraction éjection préservée [6, 7], les mécanismes semblent différer du l'IMs en raison d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche. La tente pourrait être favorisée par une augmentation de la pression auriculaire gauche plutôt que par un remodelage de l'appareil sous-valvulaire. Le remodelage auriculaire gauche peut contribuer à la régurgitation par dilatation annulaire.

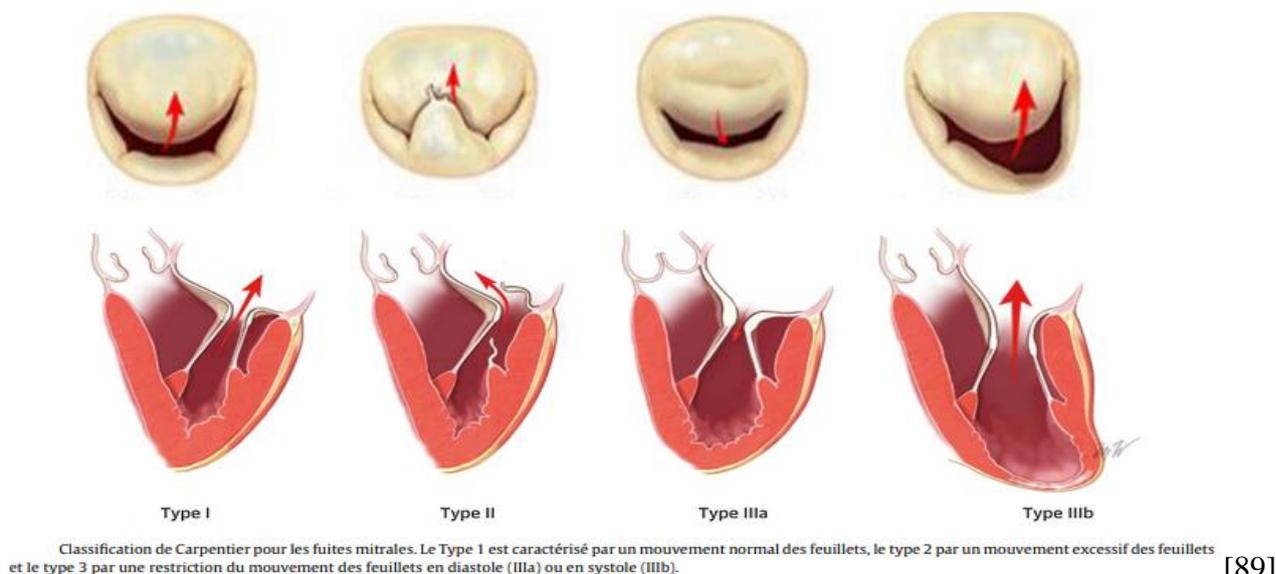


Figure 1 : Classification de Carpentier de l'IM.

### Prévalence de l'IM ischémique :

Les études basées sur la quantification angiographique de l'IM ischémique précoce après un infarctus aigu du myocarde rapportent une prévalence de 13 à 19% d'IM [8, 9]. Les études estimant la prévalence de l'IM ischémique en utilisant l'échocardiographie est détaillée dans le (tableau 1) [10-18]. La plupart des séries ont été réalisées dans le cadre de syndromes coronariens aigus. Il est difficile de tirer des estimations définitives de la prévalence de l'IM ischémique en raison de l'hétérogénéité du recrutement des patients, des méthodes de quantification de l'IM et le calendrier des examens échocardiographiques. Néanmoins, ces séries suggèrent que, lorsqu'elle est systématiquement recherchée, l'IM est fréquent dans les cardiopathies ischémiques. L'IM de tous les grades est présente chez 25 à 50% des patients après un infarctus aigu du myocarde, avec ou sans élévation du segment ST [10, 17]. L'IM ischémique est encore plus fréquente (plus de 50%) chez les patients atteints de cardiopathie ischémique chronique stable avec dysfonctionnement ventriculaire (tableau 2) [19, 20]. L'estimation de la prévalence de l'IM sévère manque de précision puisque tout sauf une série a quantifié la gravité de l'IM en fonction du jet régurgitant dans l'oreillette gauche, qui n'est plus considéré comme une méthode valable pour quantifier les régurgitations [5].

Une seule étude faite basée sur une cohorte prospective de 1331 patients ayant un infarctus du myocarde [10]. L'examen échocardiographique a été réalisé en moyenne  $30 \pm 4,5$  jours après le myocarde infarctus chez 773 patients (58%). L'IM ischémique était présente chez 386 patients (50%) et légère chez 297 (38%) et modérée ou sévère dans 89 (12%). Les patients qui n'ont pas bénéficiés d'une échocardiographie étaient plus jeunes, avaient un Killip classe faible et une taille d'infarctus plus petite. Les patients atteints d'IM étaient plus âgés, plus fréquemment des femmes, des comorbidités plus fréquentes, une altération plus grave de la fonction ventriculaire gauche, des pressions pulmonaires plus élevées et une classe de Killip plus élevée que patients sans IM. À l'inverse, il n'y avait pas de relation entre la présence d'IM ischémique et l'étendue et la localisation de l'infarctus du myocarde (antérieur ou inférieur). La fréquence de l'IM ischémique ne différait pas significativement entre STEMI et NSTEMI (respectivement 46% vs 52%,  $p = 0,10$ ).

Une estimation basée sur une recherche documentaire et une extrapolation à la population adulte américaine a conclu que l'IM restrictive (Carpentier type III) était le mécanisme le plus fréquent de l'IMs et a estimé une prévalence d'IM ischémique modérée à sévère entre 7,5 et 9 pour 1 000 [21]. Les caractéristiques des patients les plus constantes associées à une IM ischémique sont plus âgés avec FE VG altérée, quel que soit le type de la cardiopathie ischémique ; un STEMI, syndromes coronariens aigus non STEMI ou cardiopathie ischémiques chroniques.

Prevalence of ischaemic mitral regurgitation from published series based on echocardiographic assessment of mitral regurgitation with colour Doppler and including more than 100 patients

	n =	Inclusion	Mean age (years)	Quantitation of MR	Recruitment	Timing of echo/MI	MR (%)	Moderate/Severe MR (%)
Van Dantzig et al.	188	Acute MI	63	Jet area	Hospitalised pts	<48 h	–	13 moderate or severe
Ma et al.	223	Acute MI	59	Jet area	Hospitalised pts	Admission 1–3 months	21 39	–
Neskovic et al.	131	Acute MI	55	Jet area	Hospitalised pts	1 week 1 year	26 38	– 18 grade ≥ 2/3
Feinberg et al.	417	Acute MI	62	Jet area	Hospitalised pts	<48 h	35	6 moderate or severe
Golia et al.	191	Recent MI (mean 17 days)	60	Jet area	Patients referred for dobutamine echo	Mean 17 days	59	8 grade ≥ 3/4
Bursi et al.	773	Recent MI <30 days	69	Jet area	Cohort	Mean 3 days	50	12 moderate or severe
Aronson et al.	1,190	Acute MI	61	Jet area	Hospitalised pts	Median 2 days	46	6 moderate or severe
Perez de Isla et al.	279	NSTEMI (<1 week)	66	Semi-quantitative	Hospitalised pts	Median 2 days	40	16 grade ≥ 3/4
Okura et al.	524	Chronic IHD (12 % MI <14 days)	69	Jet area	Referred for echo	–	–	11 severe

IHD ischaemic heart disease, MI myocardial infarction, MR mitral regurgitation, NSTEMI non-ST elevation myocardial infarction

Tableau 1 : prévalence de l'IM ischémique à partir des séries publiées basées sur l'échocardiographie.

### Prévalence de l'IM secondaire due à une insuffisance cardiaque avec dysfonctionnement systolique de VG :

Les études rapportant la prévalence de l'IMs chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec un dysfonctionnement systolique est détaillée dans le Tableau 2 [19, 20, 22-24]. Les caractéristiques des patients sont cohérentes dans la plupart des séries en ce qui concerne l'âge et la FEVG. Les deux séries comprenant des mesures Doppler quantitatives ont révélé une prévalence d'IM d'environ 70% chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, ce qui est plus élevé que chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus. Une IM sévère était présente chez 25 à 50% des patients, tel que défini à partir de critères quantitatifs spécifiques [20, 23]. Les séries détaillant les caractéristiques des cardiopathies ischémiques et non ischémiques ont rapporté 19% d'IM sévère dans les cardiomyopathies ischémiques et à 31% dans les cardiomyopathies non ischémiques [20].

L'âge moyen des patients atteints d'IM secondaire chronique était de 60 ans ou plus. Ceci est conforme à l'épidémiologie à la fois de l'insuffisance cardiaque et de la régurgitation mitrale. Dans une grande étude dans le domaine des valvulopathies cardiaques, la prévalence de l'IM, combinant primaire et secondaire, a augmenté nettement après l'âge de 55 ans [30].

Il n'y a actuellement aucune estimation de la fréquence des IM secondaire dans l'insuffisance cardiaque avec FEVG préservée.

Prevalence of secondary mitral regurgitation in chronic heart failure with left ventricular dysfunction

	n=	Mean age (years)	Mean LVEF (%)	Quantitation of MR	Recruitment	Ischaemic heart disease (%)	MR (%)	MR severity (%)
Varadarajan et al.	370	65	21	Jet area + quantitative Doppler	Heart failure clinic	39	94*	15 grade 3/4 14 grade 4/4
Rossi et al.	1,256	67	32	Quantitative Doppler	Hospitalised pts in 4 centres	61	73	24 with ERO ≥ 0.20 cm <sup>2</sup> or reg. vol >30 ml
Agricola et al.	198	66	33	Quantitative Doppler	Hospital cohort	0	65	50 with ERO ≥ 0.20 cm <sup>2</sup>
Bursi et al.	469	60	30	Jet area	Outpatient clinic in 2 centres	36	95	30 grade 3/4 14 grade 4/4
Deja et al.	1,212	60	27	Site-reported	Randomized trial (99 centres) Indication for CABG + EF < 35 %	100	64	18 moderate or severe

\* probably including trivial MR, CABG coronary artery bypass grafting, EF left ventricular ejection fraction, ERO effective regurgitant orifice, MR mitral regurgitation

Tableau 2 : prévalence de l'IMs dans l'insuffisance cardiaque chronique en dysfonction VG.

## II. physiopathologie :

L'insuffisance mitrale est la deuxième valvulopathie la plus fréquente.

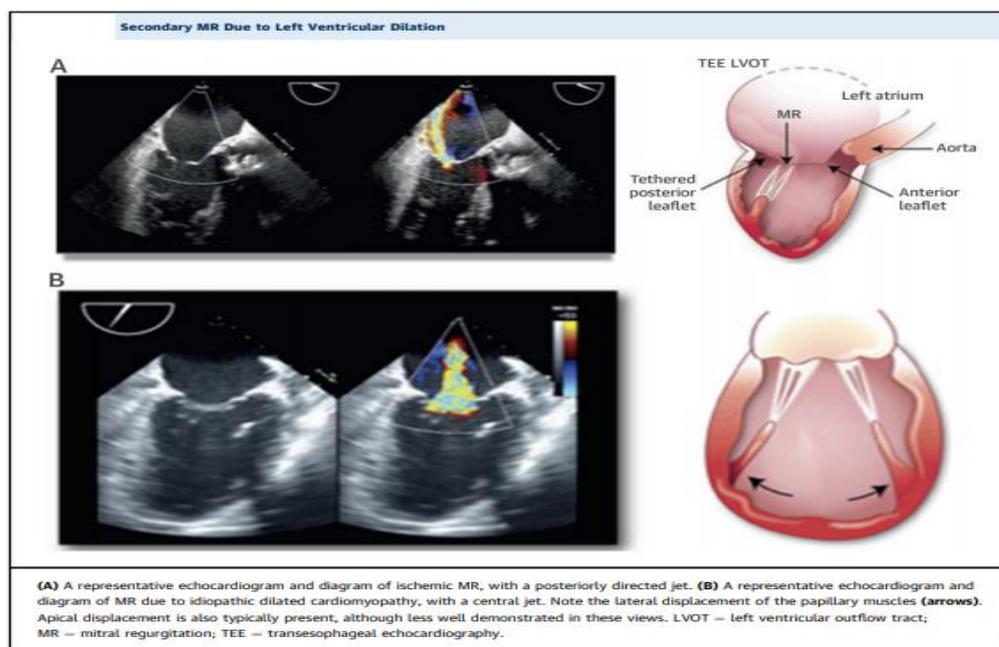
D'après Iung, elle représente 24,8% des valvulopathies dont 7% concernent l'insuffisance mitrale fonctionnelle. La physiopathologie de l'IMs a été étudiée depuis plusieurs années et rapportée dans de nombreuses revues [25, 26], la fuite ne résulte pas d'une anomalie structurelle primitive de la valve, mais des conséquences du remodelage ventriculaire sur l'appareil valvulaire, retrouvé dans les myocardiopathies dilatées primitives ou ischémiques. [27]

La fuite mitrale dépend d'une part de la balance entre des forces de traction et des forces de fermeture, et d'autre part des conditions de charge. Dans l'IMs, les forces de traction sont responsables d'un tenting des feuillets avec déplacement apical de la zone de coaptation et d'une restriction du mouvement de ces feuillets. Le remodelage ventriculaire entraîne en effet une dilatation de l'anneau mais surtout un déplacement latéral et apical des muscles papillaires qui, par l'intermédiaire des cordages tendineux vont augmenter les forces de traction sur les feuillets.[28]

La dysfonction ventriculaire joue également un rôle important dans la genèse de l'IMs en diminuant les forces de fermeture, avec un retard de montée de pression pendant la phase de contraction iso volumique.

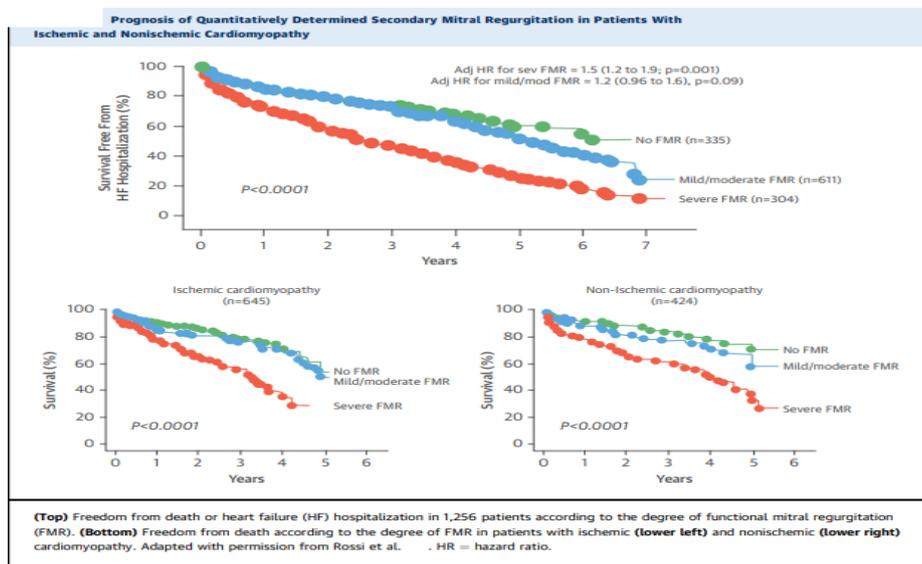
L'anneau mitral normal est une structure dynamique capable de se contracter, surtout dans sa partie postérieure. Celle-ci contient plus d'élastine et de cellules musculaires lisses alors que la partie antérieure contient plus de collagène [29]. Des équipes se sont intéressées à la dynamique de l'anneau notamment celle de Stanford [30] qui a mis en évidence chez des moutons, une contraction de l'anneau au cours du cycle cardiaque avec une réduction de la surface (de 15%), du diamètre antéro-postérieur (de 12%) et une diminution moindre du diamètre inter-commissural (de 5%). Dans l'IMs, il a été démontré que la dynamique de l'anneau est altérée par rapport aux sujets sains.[31]

Topilsky a étudié en détail la relation entre la géométrie de l'anneau et l'évolution de l'IMs au cours du cycle cardiaque: selon lui, une contraction inadéquate de l'anneau en protosystole est responsable de la majoration de la fuite en début de systole, alors que les composantes mésosystolique et télé-systolique de la fuite sont davantage liées au déplacement des piliers.[32]



[34]

Figure 2 : IM secondaire à la dilatation VG.



[34]

Figure 3 : valeur pronostic de degré de l'insuffisance mitrale secondaire chez les patients avec cardiopathie ischémique et non ischémique.

### Mécanisme de la régurgitation mitrale fonctionnelle dans l'infarctus du myocarde

Mécaniquement, l'IM aigu était associé à un anneau plus grand et plus plat (surface  $9,29 \pm 1,74 \text{ cm}^2$  vs  $8,57 \pm 1,94 \text{ cm}^2$ ,  $P = 0,002$ , forme de la selle  $12,7 \pm 4,5\%$  vs  $15,0 \pm 4,6\%$ ,  $P = 0,001$ ) et une tente plus grande (longueur  $6,36 \pm 1,78 \text{ mm}$  vs  $5,60 \pm 1,55 \text{ mm}$ ,  $P = 0,003$ ) mais par rapport à l'IM chronique, l'appareil mitral présentait des altérations plus petites (toutes  $P < 0,01$ ) et une taille annulaire, le mouvement des PM restait dynamique (tous  $P < 0,01$ ).[35]

L'appareil mitral est resté dynamique dans l'IM aigu et le mécanisme d'IM distinct dans l'IM aigu n'est pas le déplacement de MP observé dans l'IM chronique, mais la séparation et l'angulation excessive de MP déformant la valve mitrale, probablement en raison d'une anomalie régionale et de mouvement brutal de la paroi sans remodelage global apparent du VG.

La régurgitation mitrale ischémique (IM) affecte jusqu'à 50% des patients atteints d'infarctus du myocarde (IM), principalement avec des feuillets structurellement normaux. Bien que portant un mauvais pronostic, sa physiopathologie reste mal définie. Avec un remodelage chronique post-IDM, un anneau mitral élargi, plat et adynamique, le déplacement apical des muscles papillaires (MP) avec des feuillets attachés entraîne une coaptation incomplète produisant un IM. Cependant, si ces concepts s'appliquent à l'IM aigu est inconnu, car physiopathologie les mécanismes n'ont été étudiés que dans l'IM chronique post-IDM.

**Le dynamique de l'appareil mitral à l'état normal et pathologique :** L'anneau mitral normal présente une contraction aiguë du diamètre antéropostérieur qui diminue la surface annulaire et se rapproche les feuillets avant que la pression VG n'augmente. Simultanément, l'anneau accentue sa forme de selle en systole précoce avec approfondissement des commissures, rapprochant également les feuillets et réduisant leur tension. Ces deux composants sont essentiels pour prévenir l'IM systolique précoce. L'appareil sous-valvulaire est également dynamique avec une contraction précoce des MP, une pré-tension des feuillets mitraux suivie d'un mouvement de MP vers l'anneau minimisant la tentation valvulaire. La dynamique mitrale anormale est surtout connue dans la maladie myxomateuse, dans laquelle l'anneau se contracte mal en début de systole et s'élargit en fin de systole, ce qui contribue à la gravité de l'IM. À l'inverse, la dynamique mitrale en IM n'est connue que dans les cas chroniques sévères pour la plupart, où l'anneau adynamique et l'appareil sous-valvulaire provoquent une tentation non compensée, produisant une IM chronique. Cela soulève des questions de dynamique mitrale dans l'IM aigu pour envisager l'annuloplastie mitrale comme traitement.

Contrairement aux attentes, l'IM aigu n'est pas associé à une dynamique mitrale réduite malgré une hémodynamique marquée et un VG avec des conséquences indésirables. Ainsi, la dynamique mitrale persistante dans l'IM aigu est une différence majeure avec l'IM chronique et soulève la question de l'IM spécifique cause dans l'infarctus du myocarde aigu.

**Mécanismes physiopathologiques spécifiques dans l'infarctus du myocarde aigu :** les Concepts communs concernant les forces de traction d'IM provoquées par le déplacement apical des MP et à la tentation valvulaire, à la décoaptation de feuillets à la dilatation de l'anneau, et à l'aplatissement. Cependant, on a montré que l'IM dans l'IM aigu n'est pas lié au même déplacement apical du MP et est associé à moins de remodelage du VG. Dans l'IM chronique, remodelage extensif du VG avec un déplacement apical de MP donne plus grande tente, et un anneau plus grand / plus plat. Dans l'IM aigu, ces changements sont modestes et difficiles à considérer comme responsables de l'IM. À l'inverse, un changement important dans l'IM aigu est l'angulation des MP, qui impose une traction latérale aiguë sur les feuillets, est le plus fréquemment observé dans tous les groupes. Par conséquent, la déformation mitrale spécifique liée à l'IDM dans l'IM aigu est un élargissement marqué de l'angle séparant les MP du centre des feuillets mitraux (fibrosa). Des observations similaires ont été rapportées récemment dans des modèles animaux d'IM aiguë, cette séparation angulaire a été émise comme la base d'un traitement chirurgical IM ou d'une récurrence d'IM post-réparation, mais n'a jamais été directement documentée chez les patients atteints d'IM aigu. les résultats sont cohérents avec les interventions se rapprochant des MP par implantation en «bandelette» qui se traduisent par une réduction de la récurrence de l'IM après réparation, une meilleure mobilité, et un remodelage inversé amélioré, et devraient guider le développement de nouvelles thérapies.[35]

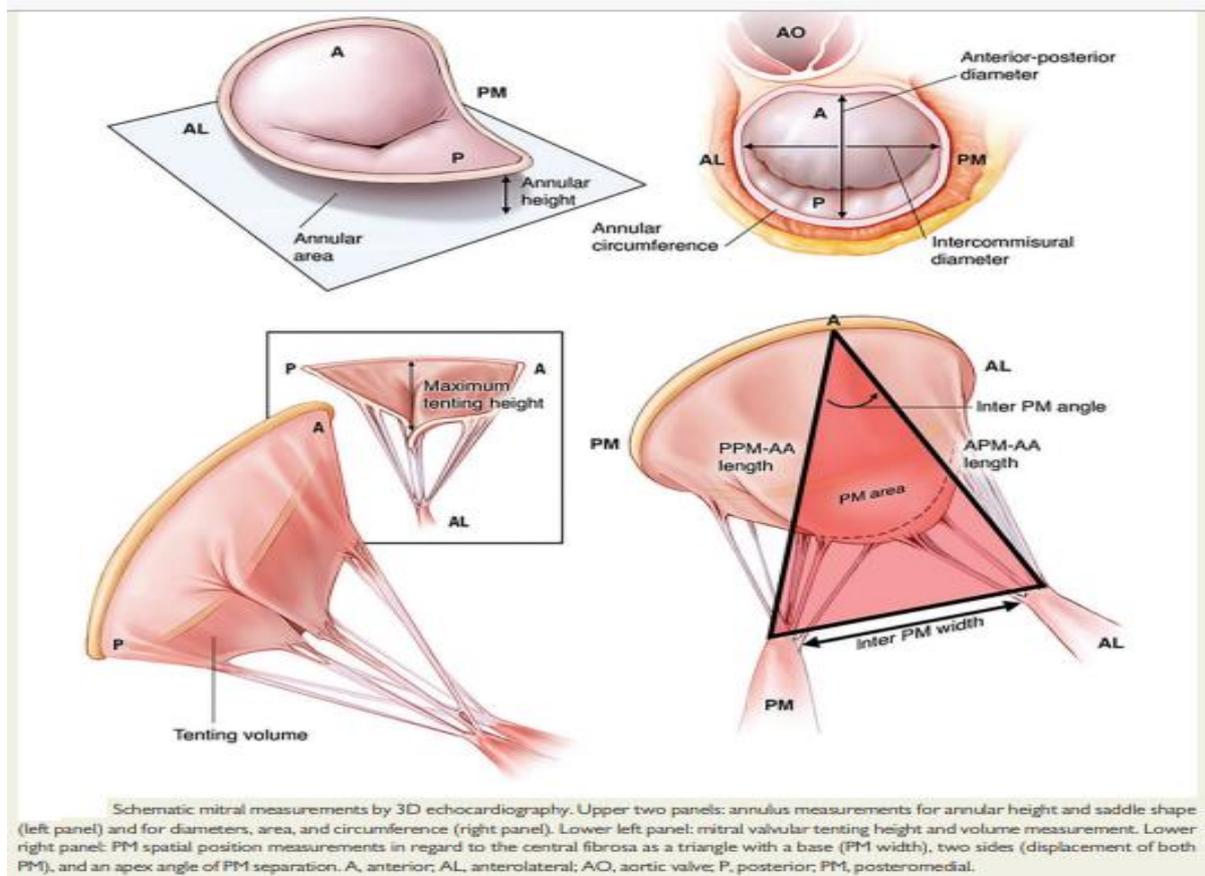


Figure 4 : mesure schématique de la valve mitrale par l'échocardiographie 3D.

## **Une approche pathoanatomique de la régurgitation mitrale secondaire :**

Une analyse de sous-ensemble récente de 436 patients IM secondaire à haut risque et 86 non à haut risque de l'essai EVEREST II et son registre a révélé que si les patients sortent avec IM 2+ ou moins après un traitement par MitraClip présentent une amélioration des symptômes, un remodelage inverse du VG, La réduction des hospitalisations pour IC et la réduction de l'IM peuvent être maintenues à 1 an. Cette vaste étude commence à établir que certains patients atteints d'IM secondaire pourraient en effet bénéficier d'une thérapie par mitraclip.

## **Thérapie chirurgicale : toujours pertinente ?**

Malgré les impressions dominantes des preuves randomisées récentes dans l'IM ischémique, suggérant que les patients nécessitant une intervention chirurgicale devraient être envisagés pour un remplacement VM au lieu d'une réparation pour une meilleure durabilité, l'approche chirurgicale la plus courante du l'IM secondaire aux États-Unis est toujours la réparation VM, principalement comme opération concomitante. Les données du registre clinique ont révélé qu'en 2016, 2885 patients ont subi un pontage coronarien et un remplacement MV avec un taux de mortalité opératoire de 9,5% à 30 jours, et 3464 patients ont subi un pontage coronarien avec réparation concomitante VM avec 4,6% de mortalité. Bien que ces données relatives à la procédure ne servent que de substitut à l'étiologie d'IM secondaire, lorsque l'étiologie a été spécifiquement examinée pour déterminer son influence sur le résultat opératoire, l'IM n'a pas été un prédicteur indépendant de la mortalité à 30 jours ou morbidité majeure. Cela indique que les résultats des patients subissant une intervention chirurgicale pour IM secondaire sont probablement davantage dictés par la comorbidité d'un patient et stratégie opérationnelle plutôt que l'étiologie elle-même. Cependant, ces données n'examinent pas l'influence au long cours de la réparation VM par rapport au remplacement. Les résultats de 2 ans de l'examen du Cardiothoracic Surgical Trials Network entre la réparation et le remplacement dans l'IM secondaire aident à faire ressortir 2 points importants pour l'interprétation fondée sur des preuves du résultat à mi-parcours des opérations d'IM secondaire. Premièrement, le remplacement MV en tant que stratégie opératoire a clairement une durabilité mieux et permet une meilleure réduction des réopérations pour régurgitation récurrente. Deuxièmement, il y a un quasi-doublement du risque de mortalité initial par rapport à la réparation VM qui dure tout au long du suivi, comme les données du registre clinique américain. Bien que la mortalité globale ne soit pas significativement différente entre les 2 groupes, les patients avec le plus grand degré de remodelage VG ont moins de survie. Ces résultats de la littérature chirurgicale récente, également étayés par la littérature « transcathéter », mettent en évidence un fait clé : l'IM secondaire n'est pas une entité universelle. Cela ne devrait pas surprendre les chirurgiens. Les efforts visant à déterminer pourquoi certains patients réussissent très bien avec la réparation VM pour IM secondaire, mais certains s'en tirent mal, ont fait l'objet d'investigations pendant des années. Il existe un spectre pathologique dans l'IM secondaire qui implique une interaction du degré de dilatation ventriculaire et de la fonction, traction des feuillets, de dilatation annulaire et de condition de charge. Drake et ses collègues ont assimilé les prédicteurs échocardiographiques préopératoires dans la prise de décision clinique afin d'adapter l'approche chirurgicale et d'augmenter les taux de réparation réussie pour IM secondaire dans la pratique réelle. Kron et ses collègues ont examiné les échecs de réparation de l'expérience du Cardiothoracic Surgical Trials Network et ont identifié que l'attraction sévère du feuillet postérieure et la formation d'un anévrisme ventriculaire inférobasal prédisaient un échec à long terme de la réparation VM. L'American Association for Thoracic Surgery a résumé ces résultats en 2016 avec des recommandations selon lesquelles le remplacement de la VM plutôt que la réparation devrait être envisagé chez ces patients et chez ceux dont les dimensions télé diastoliques VG > 65 mm. Pour explorer plus comment l'appareil sous-valvulaire peut influencer le résultat de la réparation, plusieurs chercheurs ont montré des résultats favorables avec les procédures de remodelage des muscles papillaires. L'application d'un tube ou d'une écharpe en polytétrafluoroéthylène à la base des muscles papillaires pour une réapproximation active peut réduire la traction des feuillets et améliorer les

résultats de l'annuloplastie restrictive. Il a également été démontré qu'une suture entre le muscle papillaire postérieur et l'anneau postérieur améliore les résultats de la réparation à long cours. Ces manœuvres, que l'on pensait autrefois isolées à quelques centres et non reproductibles, sont de plus en plus appliquées avec des techniques simplifiées et donnent des résultats très encourageants. Enfin, alors que nous interprétons le succès de MitraClip avec certaines présentations pathoanatomiques, il peut être intéressant de noter que le succès chirurgical à long cours de la technique bord à bord popularisée par De Bonis et ses collègues ne se produit que lorsqu'une annuloplastie est ajoutée.

### Une approche pathoanatomique de la prise en charge future :

La réparation chirurgicale a en effet son rôle de dans les maladies pathoanatomiquement appropriées et le remplacement de la VM a sa place pour la résolution des symptômes, bien qu'une enquête randomisée n'ait pas été réalisée pour identifier clairement les bénéfices de survie. La réparation transcathéter aura clairement un rôle en expansion dans l'IM secondaire, mais les succès chez certains patients et les échecs chez d'autres mettent en évidence le besoin de clarté dans la façon d'identifier les patients idéaux pour bénéficier au maximum de cette modalité. Le remplacement transcathéter du VM est en cours d'investigation active, mais les limitations anatomiques de l'obstruction de chambre de chasse du VG et de la taille annulaire peuvent limiter son application généralisée. En raison du spectre de maladies cardiaques structurales qui accompagnent l'IM secondaire, tous les patients ne peuvent pas être pris en charge de la même manière et le traitement doit être adapté. À la lumière des connaissances accumulées dans la littérature sur la chirurgie et le transcathéter, un schéma de classification pathoanatomique simplifié du l'IM secondaire qui incorpore les catégories clés de dilatation annulaire, de dysfonctionnement / dilatation du VG et de traction de feuillet est proposé. Ce système de notation peut aider à évaluer les caractéristiques du l'IM secondaire dans les laboratoires d'échocardiographie et aider à adapter la pathoanatomie aux options thérapeutiques possibles en fonction du risque de comorbidité. Ce schéma intuitif peut être utile pour une enquête prospective future ainsi que pour un examen rétrospectif des échocardiogrammes MITRA-FR ainsi que des échocardiogrammes de laboratoire de base de l'essai COAPT pour déterminer si cette catégorisation simple prédit le succès à court et à long terme de la réparation transcathéter VM .[36]

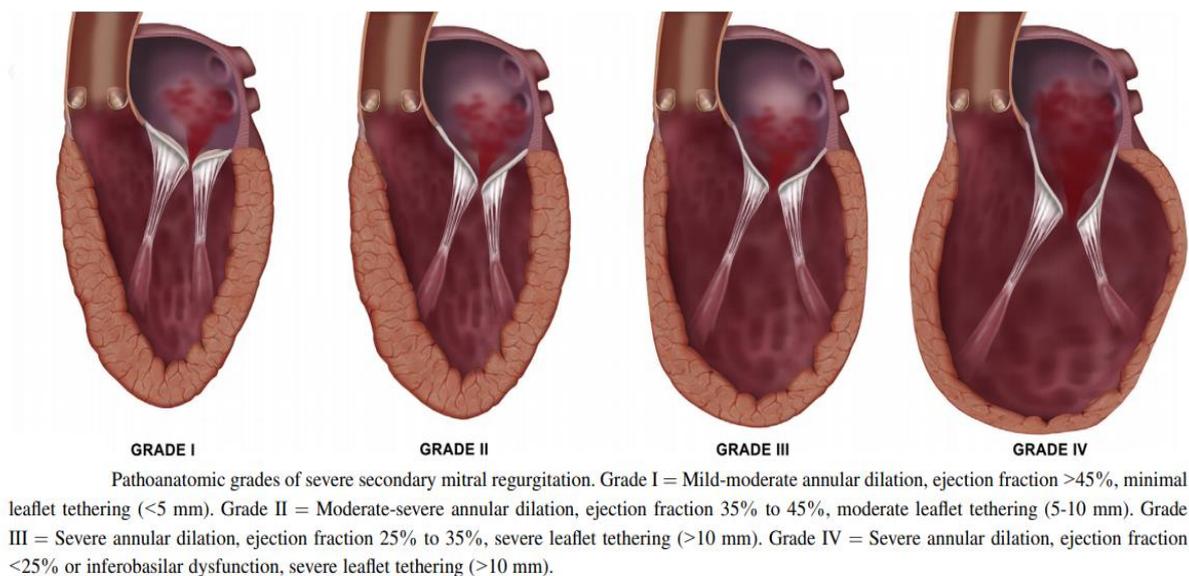


Figure 5 : grades pathoanatomiques de l'IMs sévère.

Pathoanatomic classification of secondary mitral regurgitation

Grade	Annular dilatation	Ejection fraction (%)	Leaflet tethering
1	Mild to moderate (3-4 cm)	>45	Mild (<5 mm)
2	Moderate to severe (4-5 cm)	35-45	Moderate (5-10 mm)
3	Severe (>5 cm)	25-35	Severe (>10 mm)
4	Severe (>5 cm)	<25 or presence of inferobasal dysfunction	Severe (>10 mm)

Tableau 3 : classification pathoanatomique de l'IMs.

Pathoanatomic management of secondary mitral regurgitation

<b>Grade 1</b>		
GDMT and surgical MV repair in setting of concomitant operations in low- to moderate-risk patients		
GDMT and TMVr for patients deemed not suitable for surgery by the heart team		
<b>Grade 2</b>		
GDMT and surgical MV repair or MVR		
GDMT and TMVr for patients deemed not suitable for surgery by the heart team		
GDMT and TMVR (within clinical trial) in high-risk patients deemed not suitable for surgery or TMVr		
<b>Grade 3</b>		
GDMT and surgical MVR in low- to moderate-risk patients		
GDMT and TMVR (within clinical trial) in high-risk patients deemed not suitable for surgery		
<b>Grade 4</b>		
GDMT and advanced HF therapy (VAD/OHTx or medical palliation)		
<b>Grade</b>	<b>Low risk</b>	<b>High risk</b>
1	MVr ± CABG	TMVr
2	MVR ± CABG	TMVr or TMVR
3	TMVR	
4	VAD/OHTx	

GDMT, Guideline-directed medical therapy; MV, mitral valve; TMVr, transcatheter mitral valve repair; MVR, mitral valve replacement; TMVR, transcatheter mitral valve replacement; HF, heart failure; VAD, ventricular assist device; OHTx, orthotopic heart transplantation; MVr, mitral valve repair; CABG, coronary artery bypass grafting. [36]

Tbleau 4 : gestion pathoanatomique de l'IMs.

### Régurgitation mitrale secondaire dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, le pronostic et les considérations thérapeutiques :

L'IM secondaire est plus fréquente que l'IM primaire, est associée à un pronostic plus défavorable aggravé par la cardiopathie sous-jacente principalement ischémique de prévalence élevée [197] et l'insuffisance cardiaque, contrairement à l'IM primaire les bénéfices de la chirurgie VM sont incertains.

L'IM secondaire est le plus souvent de type Carpentier IIIB, et parfois de type I. L'échocardiographie tridimensionnelle (3D) permettant une planimétrie directe de la vena contracta, indépendamment de la forme de l'orifice ou du nombre de jets. Inversement, les Doppler couleur 2D et 3D ont tendance à surestimer la surface de l'orifice. La gravité secondaire de l'IM varie également au cours du cycle cardiaque, ce qui complique encore l'évaluation, qui est traditionnellement effectuée en milieu de systole. Aucun paramètre unique n'est suffisant pour quantifier le degré d'IM, et l'évaluation multimodale utilisant à la fois l'échocardiographie 2D et 3D est optimale.

Cependant, la gravité d'IM (évaluée soit par la SOR soit par le volume régurgitant) entraînant une perte > 50% du volume systolique total (c'est-à-dire le volume régurgitant) dépend du volume télé diastolique VG et de la FEVG. Cela explique probablement pourquoi certaines études montrent un effet pronostique défavorable de valeurs de SOR inférieures, alors que d'autres ne le font pas.

L'échocardiographie d'effort peut être utile lorsque les symptômes semblent disproportionnés par rapport à la gravité de l'IM au repos ; Quantitativement, une augmentation de SOR induite par l'exercice de 13 mm<sup>2</sup> a été associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, bien que mesurer le SOR pendant ou immédiatement après l'exercice soit techniquement difficile en raison de la tachycardie et de la tachypnée.

L'échocardiographie est également utile pour déterminer la probabilité de réussite de la réparation VM par chirurgie ou transcathéter (par exemple, le MitraClip, Abbott Vascular, Menlo Park, Californie) chez les patients atteints d'IM secondaire.

Chez les patients avec IM secondaire subissant une intervention chirurgicale, la réparation réussie est moins probable en présence de :

- 1) déformation VM (distance de coaptation 1 cm, surface de tente > 2,5 à 3 cm<sup>2</sup>, et / ou jets complexes provenant du centre et du postéro-médial, angle postéro-latéral > 45 [attraction de feuillet postérieure haute])
- 2) remodelage global du VG (dimension télé diastolique du VG > 65 mm, dimension télé systolique > 51 mm ou indice de sphéricité systolique > 0,7)
- 3) remodelage local du VG (distance du muscle interpapillaire > 20 mm, distance papillaire-fibrosa postérieure > 40 mm ou anomalie du mouvement de la paroi latérale)

À ce jour, les thérapies les plus efficaces pour l'IM secondaire visent le dysfonctionnement du VG sous-jacent, y compris la thérapie médicale (GDMT) pour l'IC et la stimulation bi ventriculaire (CRT), le cas échéant. La revascularisation coronarienne peut également être envisagée chez les patients présentant une ischémie étendue et une viabilité myocardique préservée, bien qu'elle réduise ou élimine rarement de façon marquée l'IM secondaire. Le rôle de la réparation ou du remplacement chirurgical et transcathéter VM pour interrompre le cycle progressif de surcharge volumique VG / dilatation VG / IM secondaire / augmentation de la surcharge volumique VG et de la dilatation / augmentation de l'IM est moins bien établi, bien que certains patients puissent en bénéficier de manière symptomatique. Enfin, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère et d'IM secondaire réfractaires à la thérapie standard, il faut envisager les dispositifs d'assistance mécanique VG et la transplantation cardiaque.

Parmi 404 patients IM secondaires traités par GDMT, une mortalité cardiaque à 4 ans est survenue respectivement dans 43% et 45% des patients atteints d'IM modérée et sévère, contre seulement 6% avec une IM légère (p 0,003).[33]

Dans plusieurs petites études non randomisées, le carvedilol chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et IM secondaire a été associé à une amélioration de la fonction systolique du VG avec une réduction de la gravité de l'IM pendant 6 à 12 mois. Dans un essai randomisé de 59 patients atteints d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie dilatée sévère, le traitement par carvedilol versus placebo a entraîné une réduction de la masse et de la sphéricité du VG, avec une fonction systolique améliorée.

Dans le plus grand essai randomisé, parmi 138 patients atteints de cardiomyopathie dilatée sur des doses stables de digoxine, des diurétiques et d'IEC comparés au métoprolol (titré à 50 mg, 3 fois par jour) ou au placebo, le groupe métoprolol a connu des réductions plus importantes sur 6 mois dans les volumes télé-diastoliques et télé-systoliques du VG, corrélés à une amélioration de l'IM secondaire. Moins a été rapporté sur la capacité des IEC et d'autres agents à réduire l'IM secondaire.

L'effet de la CRT sur l'IM secondaire est incohérent, bien que la plupart des études montrent une réduction de la gravité globale de l'IM avec la restauration de la contraction ventriculaire synchrone et le remodelage du VG.

L'Étude MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) de 450 patients atteints d'IC de classe fonctionnelle III / IV NYHA avec LVEF <35% et durée QRS > 130 ms, CRT a entraîné des réductions marquées des volumes VG télé-diastolique et télé-systolique, amélioration de la FEVG, et des réductions soutenues d'IM (évaluées par la taille relative de la surface du jet mitral dans l'OG)

De même, dans un essai contrôlé de 610 patients atteints d'IC de classe fonctionnelle I / II de la NYHA avec LVEF  $\leq$  40% et une durée de QRS de 120 ms, la CRT a entraîné des réductions soutenues de la gravité de l'IM à 3 et 6 mois, avec des améliorations parallèles des dimensions VG. Malheureusement, l'IM secondaire sévère ne s'améliore pas chez plus de la moitié des patients après CRT, bien qu'une telle amélioration identifie une cohorte avec un pronostic amélioré.

Le remplacement VM a été utilisé initialement pour IM secondaire, mais a été rapidement abandonné en raison de la décompensation ventriculaire fréquente. Les techniques actuelles de remplacement VM de valve « sparing », qui laissent les feuillets et l'appareil sous-valvulaire intacts, préservent la fonction VG.

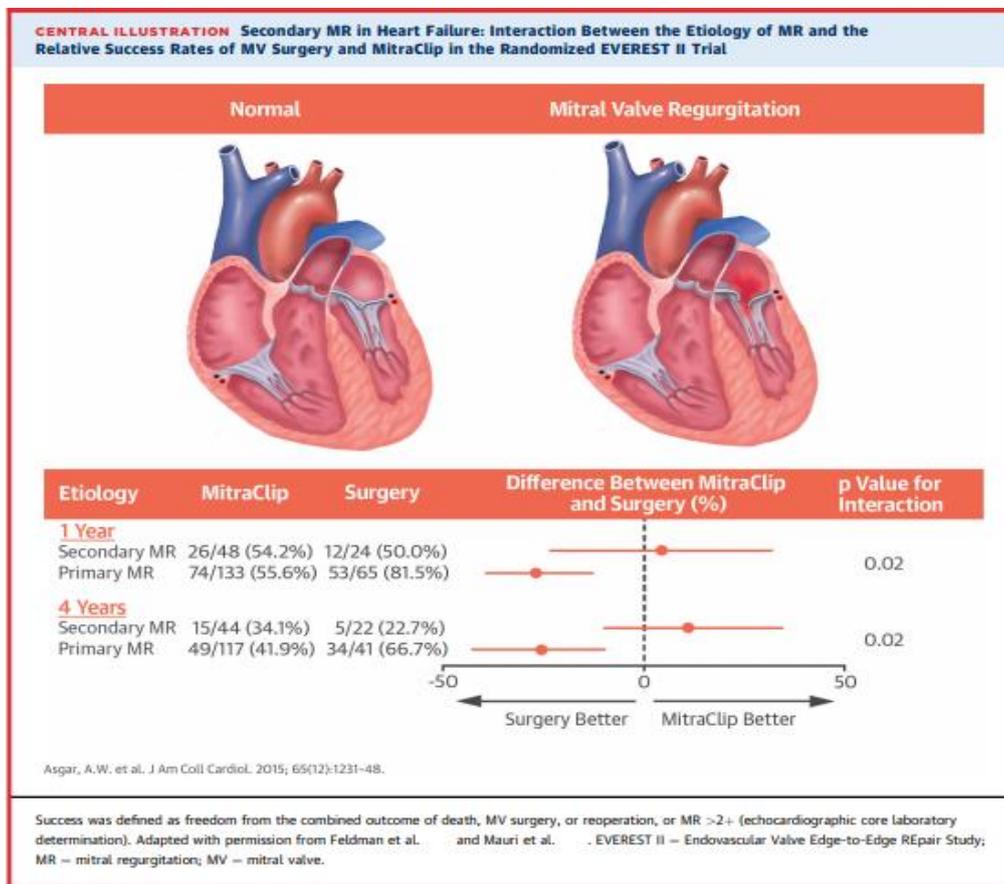
Chez les patients présentant une calcification annulaire mitrale sévère dans laquelle l'anneau a été rendu immobile, l'annuloplastie ne sera pas efficace et le remplacement n'est souvent pas possible. Chez ces patients, une approximation de bord libre avec suture (technique Alfieri) peut améliorer le degré d'IM

La prise en charge optimale de l'IM secondaire concomitante chez les patients subissant un PAC est encore incertaine.

Les récentes directives de l'American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) pour la prise en charge de la cardiopathie valvulaire donnent une chirurgie VM pour IM secondaire dans le cadre d'un PAC une indication de classe IIa (niveau de preuve: C). Notant qu'il est raisonnable de traiter la VM au moment de la chirurgie pour éviter de laisser le patient atteint d'IM sévère, malgré l'absence de preuve concluante que cette approche prolonge la vie ou améliore les symptômes.

Entre 2000 et 2008 à la Cleveland Clinic, seulement 36% des 814 patients atteints d'IM secondaire 3-4 ont subi une chirurgie VM, et l'IM secondaire représentait 90% de tous les patients non opérés atteints d'IM sévère.

Le MitraClip a également été utilisé avec succès chez les patients atteints d'IC qui ne répondent pas au CRT (un groupe particulièrement à haut risque), avec des améliorations résultantes du grade d'IM, de la capacité fonctionnelle et du remodelage du VG. Les guidelines 2012 de la Société européenne de cardiologie / de l'Association européenne pour la chirurgie cardio-thoracique sur la valve et l'IC fournissent une recommandation de classe IIb (C) pour envisager l'utilisation de MitraClip chez les patients symptomatiques atteints d'IM secondaire sévère, malgré le GDMT et à haut risque. Les guidelines 2013 de l'ACCF / AHA HF fournissent une recommandation de classe IIb (B) pour envisager MitraClip chez les patients symptomatiques atteints d'IM secondaire sévère malgré GDMT après «sélection rigoureuse des candidats»[34]



[34]

Figure 6 : IMs dans l'insuffisance cardiaque interaction entre l'étiologie de l'IM et le succès chirurgicale et des mitra Clips dans l'étude randomisée EVREST II.

### La Régurgitation mitrale fonctionnelle auriculaire :

Contrairement à la régurgitation mitrale secondaire (IM) dans le cadre de la maladie ventriculaire gauche (VG), la survenue de l'IM fonctionnelle dans la fibrillation auriculaire (FA) et / ou l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) est restée largement inexprimée. En outre, l'IM fonctionnelle auriculaire en raison de sa physiopathologie particulière peut nécessiter une approche différente de l'IM secondaire causée par une augmentation de la traction et / ou une diminution des forces de fermeture.

La valve mitrale est un appareil complexe qui permet l'afflux de sang du l'OG vers le VG pendant la diastole, tout en empêchant le reflux systolique. Pour accomplir cette tâche, une interaction délicate entre la contraction et / ou la relaxation du VG, la contraction du muscle papillaire, le mouvement annulaire et les feuillets est obligatoire. Toute perturbation de cette interaction affecte la coaptation systolique des feuillets et peut provoquer une IM. L'IM fonctionnelle est le résultat d'un déséquilibre entre l'augmentation des forces de traction (due à une dilatation globale et / ou focale du VG, un déplacement et / ou un dysfonctionnement des muscles papillaires) et une diminution des forces de fermeture (réduction de la contractilité et / ou de la synchronicité du VG) en présence d'une valve normale. Les dimensions annulaires (attache) et la dynamique (fermeture) contribuent à ce déséquilibre dans la cardiomyopathie ischémique ou dilatée, bien qu'une traction sous-valvulaire concomitante soit généralement nécessaire pour provoquer une IM fonctionnelle (ventriculaire) plus que modérée [198]. À l'inverse, il est devenu clair qu'au lieu d'être le résultat final d'une IM de longue date, la dilatation annulaire isolée peut être une étiologie distincte de l'IM (IM fonctionnelle auriculaire), typiquement dans le contexte de la FA et / ou insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) avec dilatation sévère de l'OG.

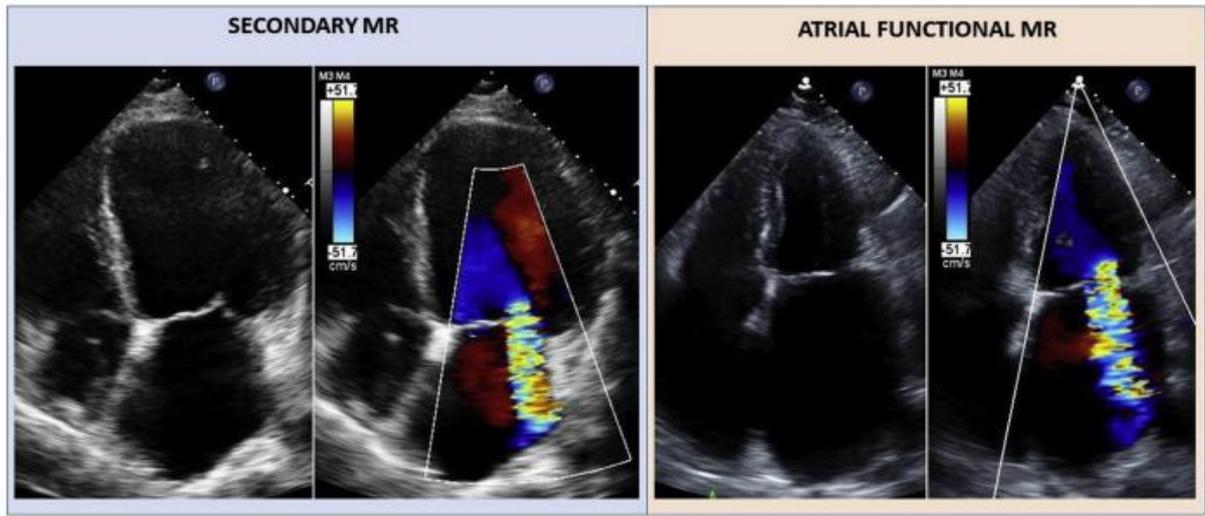
L'IM fonctionnelle auriculaire se produit généralement dans le contexte de FA et / ou HFpEF. Une dilatation annulaire isolée, une croissance insuffisante des feuillets et une dynamique annulaire altérée sont des coupables mécaniques. La discrimination précoce entre l'IM fonctionnelle auriculaire et l'IM secondaire est essentielle pour s'adapter aux différents besoins thérapeutiques. Une étude plus approfondie est nécessaire pour clarifier l'impact des stratégies de restauration précoce du rythme et des interventions annulaires mitrales pour traiter l'IM fonctionnelle auriculaire.

La reconnaissance précoce de l'IM fonctionnelle auriculaire semble importante car elle est liée au succès de l'ablation, et la prise en compte du maintien du rythme sinusal diminue significativement la gravité de l'IM. Le registre ATTEND (Syndromes d'insuffisance cardiaque décompensée aiguë) a révélé que 53% et 18% des 1825 patients décompensés atteints de HFpEF présentaient encore une IM fonctionnelle légère ou modérée à sévère à la sortie, respectivement, ce qui était lié à un pronostic plus défavorable.

**Dynamique atrial et annulaire :** L'Anneau Mitral (AM) est un anneau fibreux graisseux qui oscille passivement, en fonction du mouvement de la racine aortique en plus de la contraction et / ou de la relaxation de la musculature de l'OG adjacente principalement et le feuillet mitral postérieur provient de l'endocarde auriculaire gauche (OG). La contraction systolique antéro-postérieure précoce favorise la réduction de la taille annulaire, alors que le diamètre inter commissural se comporte relativement fixe. Le rétrécissement annulaire s'accompagne d'une augmentation de la hauteur près du point médio-antérieur et médian postérieur. Par conséquent, l'AM se replie le long de l'axe inter commissural septolatéral, ce qui accentue sa forme de selle et favorise la coaptation. Simultanément, un mouvement de translation impose le remplissage et / ou la vidange de l'OG et du VG pendant la systole et la diastole. Quelle partie de ce mouvement triple est altérée pendant la FA ou la dilatation OG, et si cela est important pour la mécanique derrière l'IM fonctionnelle auriculaire est vague. Le changement fractionnel de la zone annulaire était plus petit chez les patients atteints de FA et le plus petit chez ceux atteints de FA et d'IM, avec un anneau aplati. Dans quelle mesure la dynamique de l'OG altérée affecte le comportement annulaire n'est pas élucidée. Le rétrécissement circonférentiel pré-systolique peut être endommagé, bien que les techniques tridimensionnelles (3D) récentes aient minimisé la contribution de la systole OG. En outre, l'élargissement et le dysfonctionnement de l'OG abaissent le seuil de développement de la FA, provoquant un cercle vicieux de remodelage indésirable et de perpétuation de l'IM.

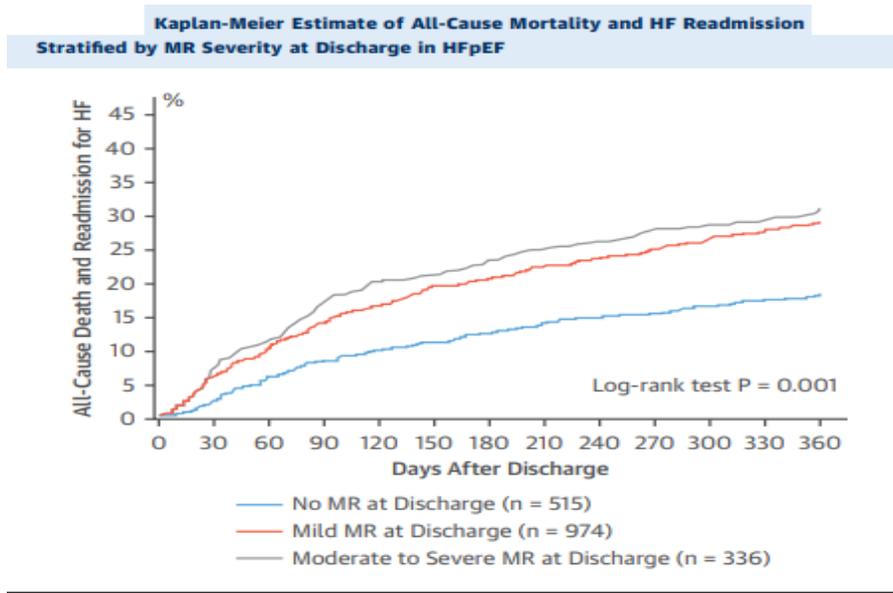
En IM fonctionnelle auriculaire, la fraction d'éjection du VG et les volumes sont invariablement normaux, bien que la déformation longitudinale globale puisse être altérée. Le point de coaptation se trouve généralement au niveau du plan annulaire avec le jet IM situé au centre le long de la ligne de coaptation. La dilatation annulaire s'applique lorsque le diamètre antéropostérieur systolique dépasse 35 mm (grand axe parasternal) ou lorsque le rapport diamètre annulaire systolique / longueur du feuillet antérieure diastolique dépasse 1,3. Chez 211 sujets sains, la surface annulaire 3D moyenne était de  $8,4 \pm 1,9$  cm<sup>2</sup>. La hauteur et la surface de la tente étaient respectivement de  $6,2 \pm 1,5$  mm et  $1,1 \pm 0,5$  cm<sup>2</sup>. La hauteur de la tente était significativement plus basse pour un degré similaire de dilatation annulaire dans l'IM fonctionnelle auriculaire, par rapport à l'IM secondaire ( $3,5 \pm 1,5$  mm vs  $8,1 \pm 2,4$  mm ;  $p < 0,001$ ).

L'IM fonctionnelle auriculaire est une forme distincte d'IM fonctionnelle de type I, avec une physiopathologie unique. Les données sur sa prévalence sont rares en raison du fait que cette entité est sous-reconnue et sous-déclarée. HFpEF et / ou FA, 2 épidémies de maladies étroitement liées du 21<sup>e</sup> siècle sont tenues pour responsables, et la survenue de l'IM est associée à un pronostic défavorable.[37]



Subvalvular leaflet tethering with eccentric mitral regurgitation (MR) jet in secondary MR (left) and excessive left atrial dilation with central MR jet in atrial functional MR (right).

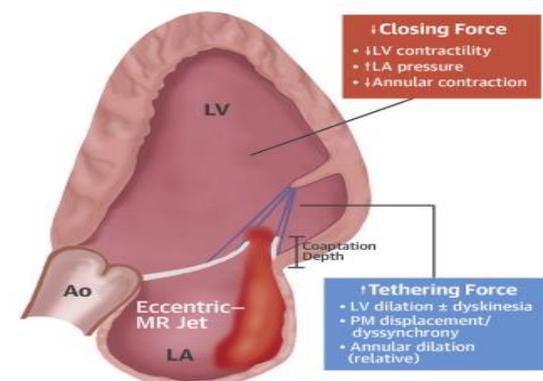
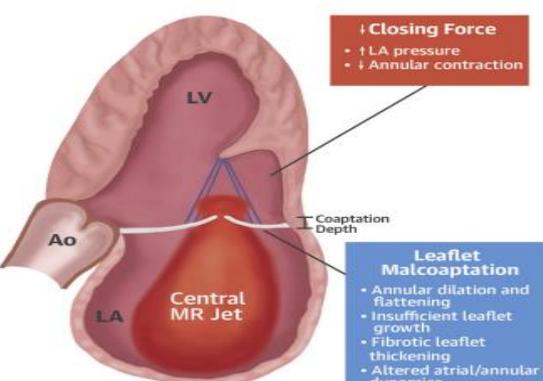
Figure 7 : comparaison échocardiographique entre l'IMs à une maladie de VG et l'IM fonctionnelle atriale.



MR at discharge was linked to worse outcome in HFpEF. HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; other abbreviation as in [37]

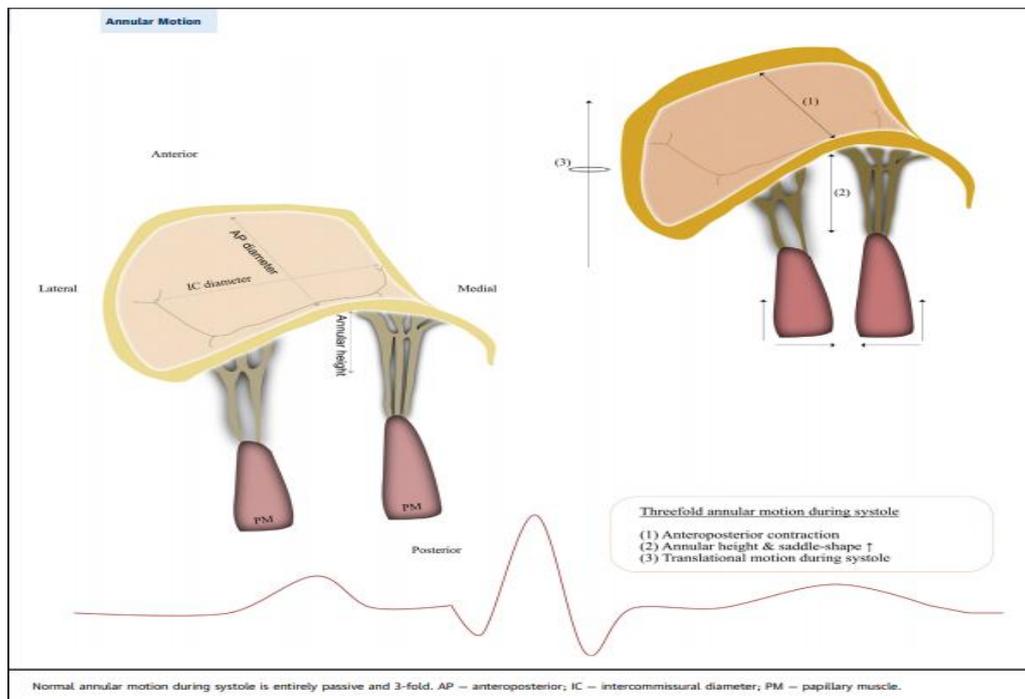
[37]

Figure 8 : valeur pronostic de l'IM dans l'IC à FEVG préservée.

CENTRAL ILLUSTRATION Secondary Mitral Regurgitation Versus Atrial Functional Mitral Regurgitation	
Secondary Mitral Regurgitation	Atrial Functional Mitral Regurgitation
	
<b>Etiology and Prevalence</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11%-59% post myocardial infarction</li> <li>• &gt;50% in dilated cardiomyopathy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6%-7% in lone AF</li> <li>• Up to 53% in HFpEF</li> </ul>
<b>Diagnosis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systolic LV dysfunction</li> <li>• Restricted leaflet motion and tethering</li> <li>• Eccentric jet &gt; central jet</li> <li>• Relative LA dilation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal systolic LV function</li> <li>• Normal leaflet motion</li> <li>• Central jet</li> <li>• Severe LA dilation</li> </ul>
<b>Management</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimal HF therapy</li> <li>• Cardiac resynchronization therapy</li> <li>• Revascularization</li> <li>• MitraClip</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Address AF/HFpEF risk factors and lifestyle</li> <li>• HF therapy, diuretics as indicated</li> <li>• Early sinus restoration strategy</li> <li>• ?Intervention, annuloplasty, MitraClip</li> </ul>
<small>Deferm, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(19):2465-76.</small>	
<small>AF = atrial fibrillation; Ao = aorta; HF = heart failure; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; LA = left atrium; LV = left ventricle; MR = mitral regurgitation; PM = papillary muscle.</small>	

[37]

Figure 9 : comparaison entre l'IMS et l'IM fonctionnelle atriale.



[37]

Figure 10 : mouvement schématique de l'anneau mitral.

### **III. Apport de l'échocardiographie :**

#### **1. Echographie transthoracique :**

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est toujours la première étape dans l'évaluation de la fuite mitrale recommandations CLASSE I [38]. Elle est utile pour établir l'étiologie de l'IM secondaire chronique (stades B à D), et l'étendue des anomalies de mouvement de la paroi et pour évaluer la fonction globale du VG, la gravité de l'IM et l'ampleur de l'hypertension pulmonaire, (Niveau de preuve : C). L'imagerie non invasive (tomographie de stress / émission de positons, IRM ou échocardiographie de stress), angiographie cardiaque par tomodensitométrie ou cathétérisme cardiaque, y compris l'artériographie coronarienne, est utile pour établir l'étiologie de l'IM secondaire chronique (stades B à D), et /ou pour évaluer la viabilité myocardique, qui à son tour peut influencer la gestion de l'IM fonctionnelle. (CLASSE I Niveau de preuve: C) [38]

Les techniques d'échographie bidimensionnelle (2D) et doppler permettent de diagnostiquer l'insuffisance mitrale, de déterminer les mécanismes à l'origine de la fuite et de la quantifier, comme le rappellent les recommandations européennes.

L'évaluation d'une insuffisance mitrale fonctionnelle doit comporter les points suivants [39]

- l'analyse morphologique de la valve
- la quantification de la sévérité de l'insuffisance mitrale
- Evaluation de la fonction ventriculaire gauche
- « Répercussion à distance » de l'insuffisance mitrale.

#### **1-a. Analyse morphologique de la valve :**

Une analyse complète de la valve doit être réalisée en utilisant les vues classiques permettant d'étudier les différentes parties de la valve. Par définition, la valve mitrale dans une insuffisance ischémique est morphologiquement normale (par exemple absence de prolapsus). Des mesures témoignant de la déformation de l'appareil valvulaire mitrale peuvent être réalisés : surface sous la tente (mesurée en parasternal long axe ou en vue 4 cavités), distance ou hauteur de coaptation, mesure de l'angle postéro latéral et antéro latéral. L'anneau mitral est aussi mesuré (parfois plus facile à mesurer en TEE) Une surface sous la tente  $>2.5 \text{ cm}^2$ , une distance de coaptation  $> 1 \text{ cm}$  et un angle latéral  $> 45$  degrés sont des facteurs de risque pour un échec de réparation chirurgicale de l'insuffisance mitrale ischémique [40]

L'échographie tridimensionnelle avec des logiciels adaptés permettra de mesurer un « volume » sous la tente (plutôt qu'une aire) et de mesurer de façon précise la déformation de la valve mitrale. Ces informations pourraient être utiles lors d'une réparation mitrale.

Insuffisance mitrale secondaire liée à la cardiomyopathie dilatée là aussi, il ne s'agit pas d'une maladie valvulaire en soi, mais de la conséquence du remodelage VG et du déplacement des piliers par rapport à l'anneau mitral. Dans le cas de la cardiomyopathie dilatée (CMD) le remodelage est symétrique, le VG devient plus sphérique. [41]

La traction des piliers entraîne une restriction des mouvements valvulaires.

#### **Relation entre les angles des feuillets mitraux, la géométrie ventriculaire gauche et les indices de déformation mitrale :**

La régurgitation mitrale ischémique chronique est associée à un pronostic nettement plus mauvais, Agata Les'niak-Sobelga et al. [42] Ont étudié quarante-deux patients (âge  $63,5 \pm 9,7$  ans, 36 hommes) avec IM chronique (volume régurgitant, RVol  $>20 \text{ ml}$ , 6 mois après IM) ont subi une échocardiographie transthoracique (ETT) et une imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire (IRM)). Les angles mitraux antérieurs et postérieurs, déterminées par échocardiographie, étaient corrélées aux indices de remodelage du VG, de déformation de l'appareil mitral et de gravité de l'IM par IRM. L'angle de feuillet mitral antérieur et postérieur était de  $25,41 \pm 4,28$  et  $38,37 \pm 8,89$  (moyenne  $\pm$  écart type). Chez 5 patients (11,9%), L'angle de feuillet mitral postérieur était 45 degré. Il y avait une corrélation significative entre l'angle de feuillet mitral antérieur et RVol ( $r = 0,74$ ,  $p =$

0,01). Pour les patients avec RVol > 30 ml, cette corrélation était plus forte ( $r = 0,97$ ,  $P = 0,005$ ) et, en outre, il y avait une corrélation entre le RVol et l'angle de feuillet mitral postérieure ( $r = 0,90$ ,  $P = 0,037$ ), entre la surface de la tente et l'angle de feuillet mitral postérieure ( $r = 0,90$ ,  $P = 0,04$ ), et entre la surface de tente et l'angle de feuillet mitral antérieure ( $r = 0,82$ ,  $P = 0,08$ ). En ce qui concerne les paramètres de remodelage du VG, il y avait une corrélation plus faible mais significative entre les indices de volume et l'angle de feuillet mitral postérieur VTDVG ( $r = 0,35$ ,  $P = 0,031$ ), VTSVG ( $r = 0,37$ ,  $P = 0,021$ ), le volume systolique ( $r = 0,35$ ,  $P = 0,03$ ), indice de sphéricité ( $r = 0,33$ ,  $P = 0,041$ ). L'angle de feuillet mitral antérieur corrélé avec l'indice de score de mouvement de la paroi ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,019$ ). En outre, il y avait une corrélation entre l'angle de feuillet mitral postérieure et le volume auriculaire gauche ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,012$ ). La mesure de l'angle de feuillet mitral antérieure et postérieure peut jouer un rôle important dans l'évaluation des patients avec IMs.

Chez les patients présentant une régurgitation mitrale ischémique, il a été montré que les valeurs de l'angle de feuillet mitral antérieur et postérieur déterminées par échocardiographie sont en corrélation avec la sévérité de l'IM, la déformation de l'appareil mitral et les indices de remodelage du VG par l'IRM. Cela indique que la mesure des angles des feuillets mitraux antérieur et postérieur peut jouer un rôle important dans l'évaluation des patients présentant une IMs. Une autre étude multicentrique de grande envergure déterminera l'utilité des angles de feuillet mitral antérieur et postérieur en tant que paramètres dans la prise de décision dans ce groupe de patients difficile.[42]

Hiromi Nakai et al. [43] dans une analyse quantitative de l'échocardiographie 3D, ont montré que le remodelage du VG augmente la traction du MPA (muscle papillaire antérieur) et du MPP (muscle papillaire postérieur), avec une plus grande influence sur la MPP. La traction VM et le remodelage VG (La sphéricité VG) était significativement corrélée avec la traction les deux muscle papillaires ( $r = 0,59$  et  $0,65$ ,  $P < 0,001$ ). Une relation significative et positive existait entre la sphéricité du VG miso-systolique et l'angle de traction  $\alpha 1$  MPA jusqu'à ce que la sphéricité du VG atteigne 0,38. Après ce point, même si la sphéricité du VG augmentait davantage, aucune augmentation supplémentaire de l'angle de traction  $\alpha 1$  MPA ne s'est développée. En revanche, une relation significative et positive existait entre la traction  $\alpha 2$  MPP et la sphéricité VG même au-delà du seuil de 0,38.

Une analyse multi variée a identifié des contributions indépendantes pour la largeur de la vena contracta principalement à partir l'angle de traction  $\alpha 1$  MPA avec le déplacement postérieur et apical de la coaptation. L'angle d'attraction  $\alpha 2$  de la MPP était significativement corrélé avec l'indice de volume en télé diastolique VG, l'indice de volume en télé systolique VG et l'indice de sphéricité VG ( $r = 0,68$ ,  $0,68$  et  $0,65$ ,  $P 0,001$ )

L'influence du remodelage du VG sur la MPA et la MPP semble cependant différente. La pente de corrélation avec la sphéricité du VG était significativement plus raide pour la MPP que pour la MPA. De même, la pente de corrélation avec la sphéricité VG était également significativement plus raide dans le déplacement postérieur de la coaptation par rapport au déplacement apical. La traction MPA semble montrer un plateau en cas de sphéricité VG avancée tandis que l'attache MPP continue d'augmenter même dans ce cas, l'attraction MPP prédominante peut avoir lieu principalement au stade du remodelage avancé du VG.

Chez les patients ayant subi une annuloplastie restrictive pour IM ischémique, Magne et al ont constaté qu'une augmentation de la traction du MPP préopératoire était associée à un remodelage du VG plus important et à une issue postopératoire défavorable avec une IM ischémique récurrente ou persistante après l'intervention.[43]

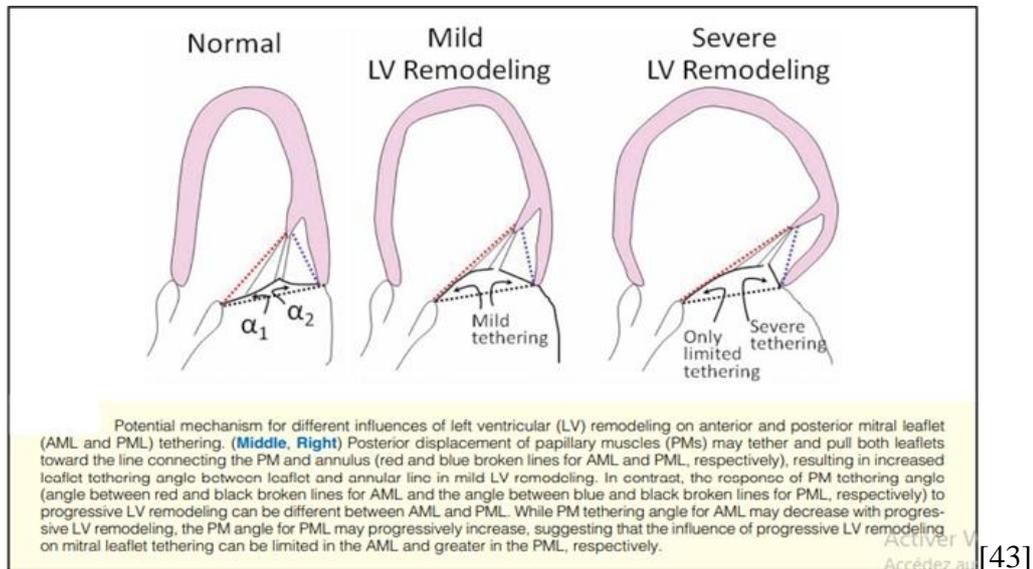


Figure 11 : mécanisme et influence de remodelage VG sur la traction des feuillets mitraux.

Determinants of MR Severity and PML Tethering			
	Univariate analysis		Multivariate analysis
	r	P value	P value
<b>A. Determinants of MR vena contracta width</b>			
$\alpha_1$	0.56	<0.001	NS
$\alpha_2$	0.67	<0.001	<0.01
Apical displacement of coaptation	0.56	<0.001	0.05
Posterior displacement	0.62	<0.001	<0.01
Annular area	0.39	<0.001	NS
<b>B. Determinants of PML tethering angle <math>\alpha_2</math></b>			
LVEDVI	0.68	<0.001	NS
LVESVI	0.68	<0.001	NS
Sphericity index	0.65	<0.001	<0.005

Tableau 5 : les déterminants de la sévérité d'IMs et la traction des muscles papillaires.

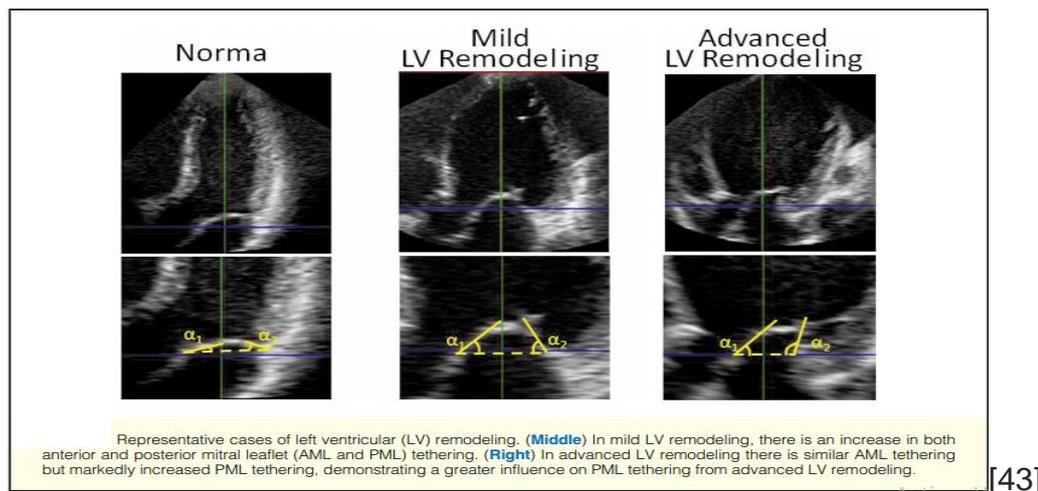


Figure 12 : cas présentatifs de l'influence de remodelage VG sur la traction des feuillets mitraux.

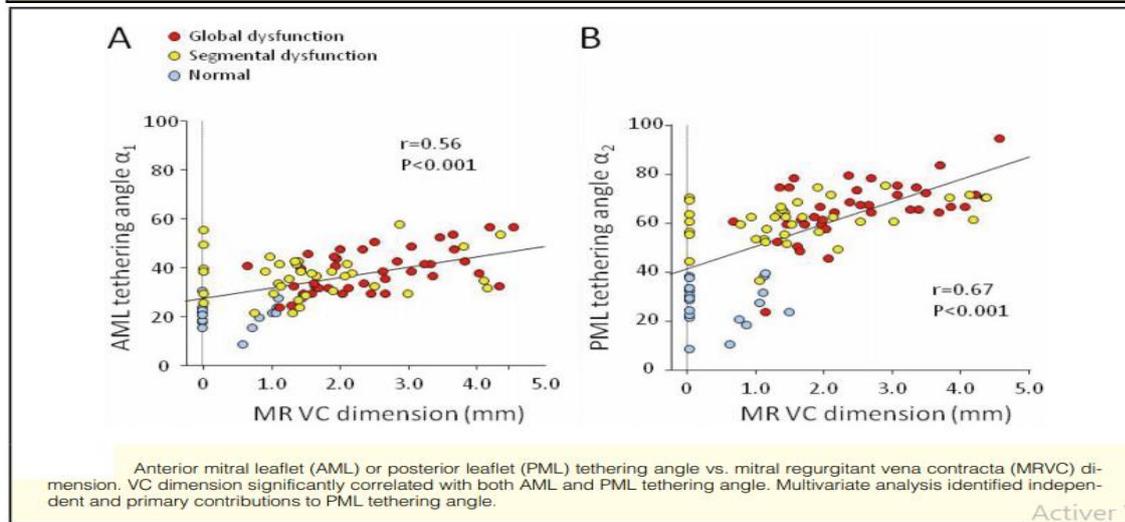
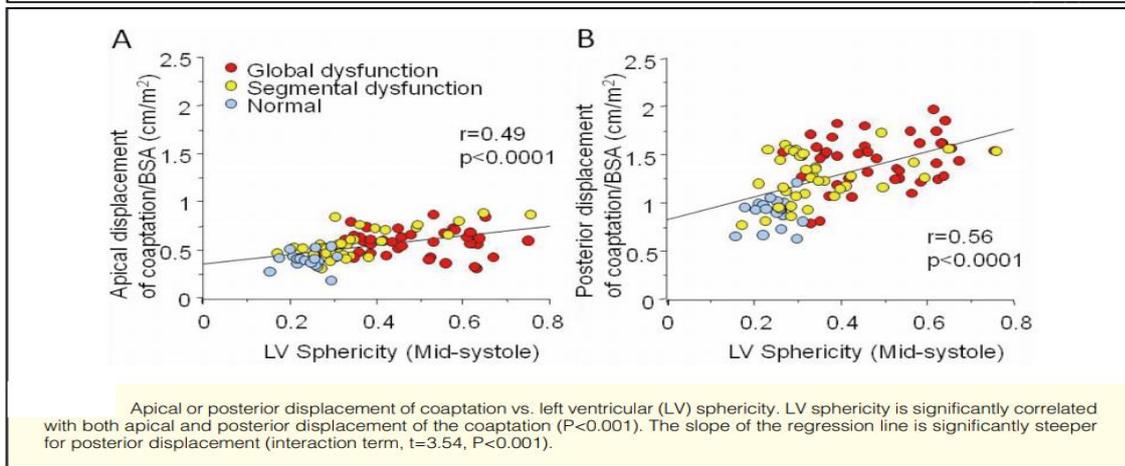
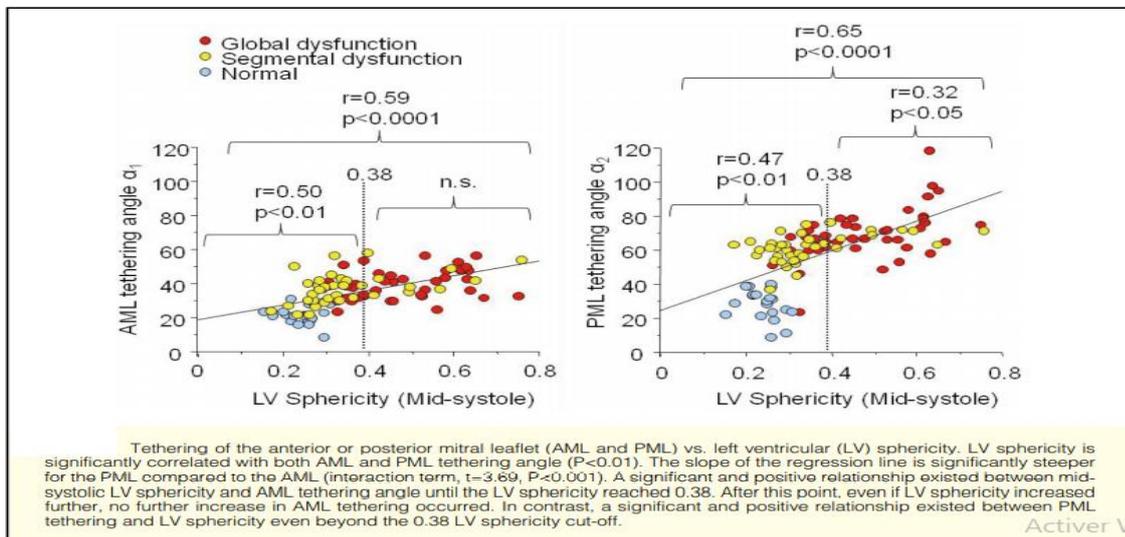


Figure 13 : Corrélation entre les paramètres de traction, de sévérité d'IMs et de remodelage VG

### Évaluation échocardiographique de l'insuffisance mitrale ischémique :

L'échocardiographie est la seule méthode fiable disponible pour l'évaluation de l'IM car l'examen physique ne révèle aucun souffle audible chez environ un tiers des patients atteints d'IM modérée ou sévère et la moitié avec une IM légère. La sévérité de la régurgitation est fortement affectée par le phénotype de traction, avec des degrés plus élevés et des jets plus excentriques observés dans la traction asymétrique. La traction symétrique, malgré une association plus courante avec un dysfonctionnement et une dilatation du VG plus graves, se traduit plus fréquemment par des jets centraux non excentriques plus petits.

L'évaluation échocardiographique de l'élargissement et du dysfonctionnement du VG global Des mesures quantitatives ont tenté de corrélérer le dysfonctionnement systolique du VG et la dilatation du VG avec IM. Des observations expérimentales élégantes montrent qu'un dysfonctionnement systolique isolé du VG (induit pharmacologiquement dans un grand modèle animal) ne produit pas d'IM significative. Ceci est probablement dû au fait que sans forces d'attraction, une force de fermeture relativement faible doit être générée par le VG pour forcer les feuillets mitraux vers la zone de coaptation annulaire.

Dans l'IM avec attraction symétrique, les volumes VG en télé systolique et en télé diastole et l'indice de sphéricité sont corrélés à la gravité de l'IM. En effet, le degré de dilatation du VG est directement lié au déplacement apical des MP. Pour les phénotypes de traction asymétrique, les mesures du remodelage global du VG ne sont pas aussi fortement corrélées à la gravité de l'IM car un petit infarctus peut perturber la géométrie des MP et générer une IM grave ; les mesures réelles de la déformation de la valve mitrale sont de meilleurs prédicteurs. La dilatation du VG ne serait donc pas un prédicteur indépendant de la sévérité d'IM dans une population avec des phénotypes mixtes d'IM.

Agricola et al. [44] ont construit une «ligne perpendiculaire mi-septale», délimitée par les insertions septales du myocarde du ventricule droit, à partir de laquelle mesurer les déplacements postérieurs des MP. Des rapports plus élevés de l'angle postérieur à l'angle antérieur caractérisent les phénotypes de tente asymétrique et prédit également une augmentation de la gravité de l'IM.

David M Dudzinski et Judy Hung montrent qu'un diamètre télé diastolique du VG indexé sur la surface corporelle avec un seuil  $> 3,5 \text{ cm} / \text{m}^2$  prédit le récurrence de l'IM. Un degré supérieur d'angle de traction de feuillet mitrale antérieure  $\alpha_1$ , en particulier  $> 36,9^\circ$  (considéré comme modéré à sévère ou sévères de traction antérieure). Indépendamment de la dilatation ou de la géométrie du VG, ont conféré un OR de 3,6 pour IM récidivante à 44,7 mois de suivi des patients IM ayant subi une revascularisation chirurgicale et une annuloplastie. La diastologie préopératoire peut également avoir un impact sur le résultat postopératoire, avec un temps de décélération transmétral  $< 140 \text{ ms}$  prédictif de récurrence d'IM. [44]

Bien que l'on ne sache pas encore clairement comment le strain pourrait contribuer au diagnostic d'IM, elle pourrait jouer un rôle particulier dans la planification chirurgicale : dans une cohorte de 61 patients IM, le strain ne s'est pas améliorée après revascularisation chirurgicale et annuloplastie restrictive dans le groupe symétrique, mais amélioration à un an dans le groupe asymétrique.

De meilleures définitions et un phénotypage de l'IM permettront des essais contrôlés randomisés robustes de thérapies chirurgicales, ainsi que des améliorations dans les thérapies par dispositif percutané telles que la CRT (qui réduit la traction et modifie le temps des forces systoliques VG) et les polymères injectables pour remodeler la PM postéro-médiale, de nouvelles approches chirurgicales. (par exemple, des approches chirurgicales ciblées telles que la plastie VG, l'annuloplastie et la coupe de la corde en fonction du mécanisme d'IM spécifique du patient) et des dispositifs expérimentaux pour améliorer la géométrie du MP.[44]

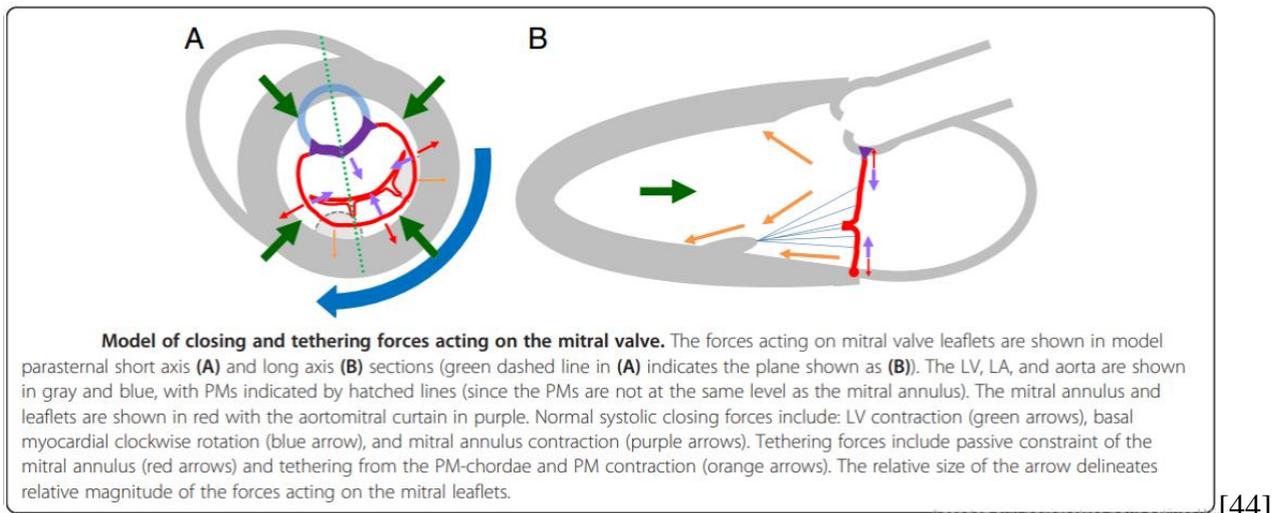


Figure 14 : Un Model des forces de traction et de fermeture de la valve mitrale.

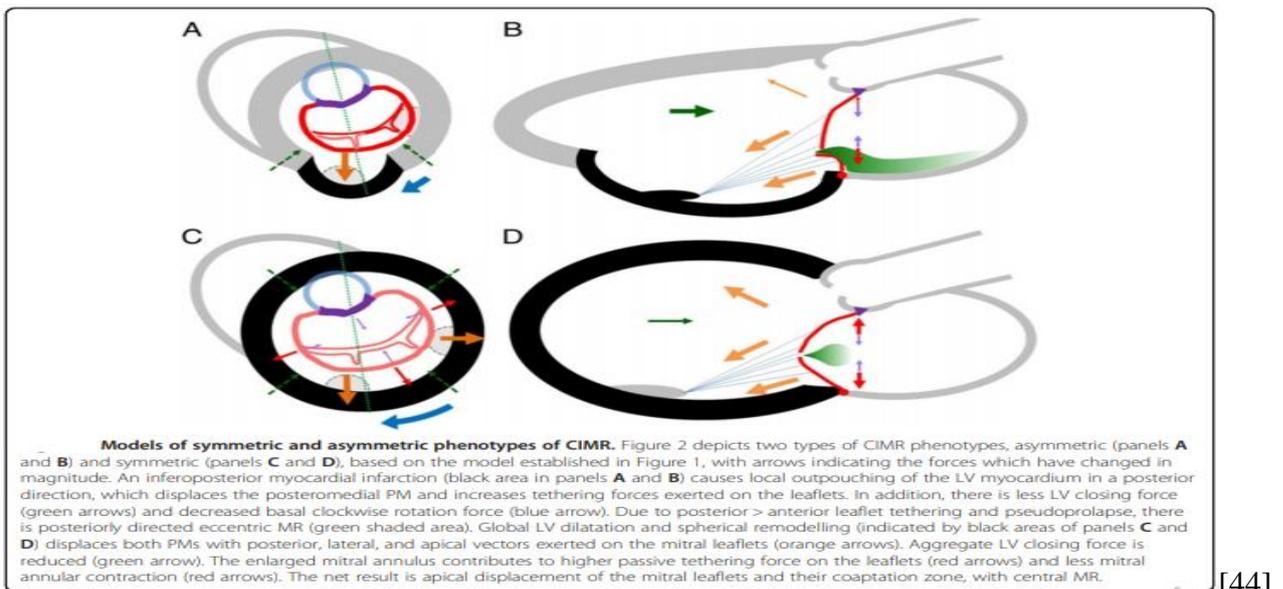


Figure 15 : Un Model des phénotypes symétrique et asymétrique de l'IMS.

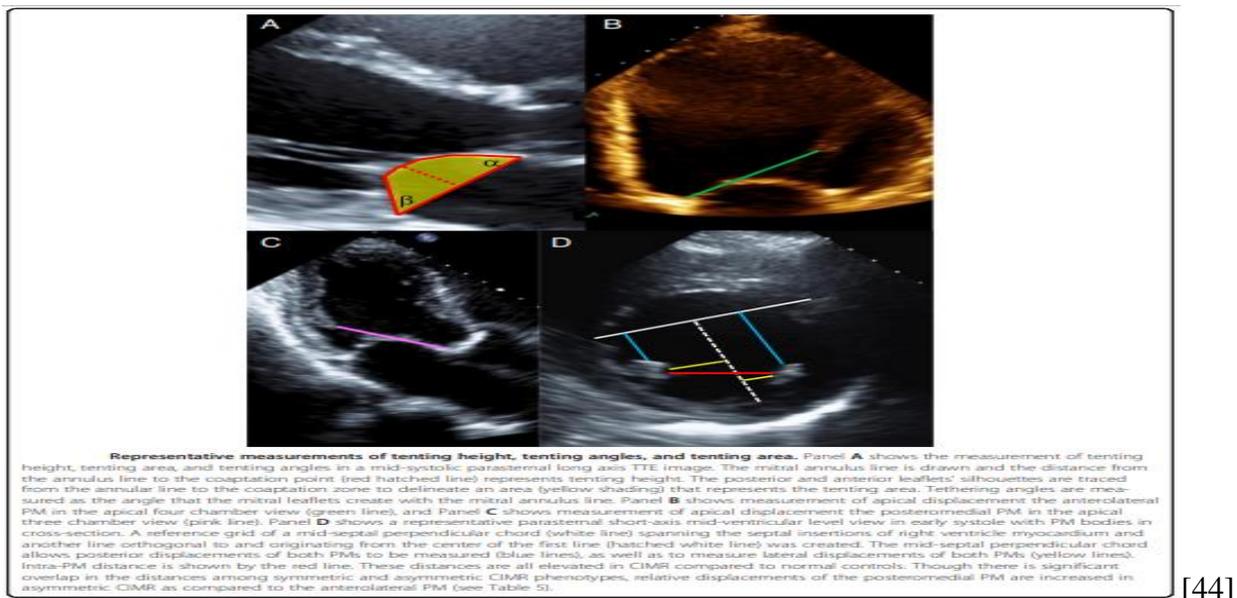


Figure 16 : mesures représentatives des angles, tenting et hauteur de coaptation.

**Ranges of selected quantitative differences measured between symmetric versus asymmetric CIMR in humans**

	Normal/No MR	Symmetric CIMR	Asymmetric CIMR
<b>Tethering Angles</b>			
$\alpha$	25°	25°-45°	25°-45°
$\beta$	36°	30°-45°	40°-60°
Ratio ( $\beta:\alpha$ )	1.4	1.2-1.9	1.6-3.0
<b>Tenting</b>			
Tenting height		9.3 mm	7.7 mm
Tenting area	0.6 cm <sup>2</sup> -0.8 cm <sup>2</sup>	3.0 cm <sup>2</sup> -3.2 cm <sup>2</sup>	4.0 cm <sup>2</sup> -4.1 cm <sup>2</sup>
Tenting volume	2.3 mL	4.4 mL-5.5 mL	2.5 mL-4.3 mL
<b>PM Anatomy</b>			
Posterior displacement: ALPM	1.7 cm	3.3 cm	2.5 cm
Posterior displacement: PMPM	1.6 cm	3.1 cm	3.0 cm
Lateral displacement: ALPM	1.2 cm	2.2 cm	2.0 cm
Lateral displacement: PMPM	1.2 cm	2.0 cm	2.3 cm
Apical displacement: ALPM	2.4 cm	3.0 cm	2.9 cm
Apical displacement: PMPM	2.4 cm-2.5 cm	3.1 cm-3.8 cm	3.0 cm
Interpapillary distance	2.1 cm-2.5 cm	3.5 cm-3.8 cm	3.0 cm
<b>Annulus</b>			
Height	6-8 cm	8.5 mm	10.3 mm
Area	6.4 cm <sup>2</sup>	11.1 cm <sup>2</sup> -12.3 cm <sup>2</sup>	9.0 cm <sup>2</sup> -10.8 cm <sup>2</sup>
Systolic area change	56%	13.9%	30.7%
<b>Left Ventricle</b>			
Ejection fraction	55-70%	37%-41%	44%-44%
EDV (index)	(35-75 mL/m <sup>2</sup> )	210 mL-228 mL (115 mL/m <sup>2</sup> )	184 mL-195 mL (101 mL/m <sup>2</sup> )
ESV (index)	(12-30 mL/m <sup>2</sup> )	135 mL-152 mL (69 mL/m <sup>2</sup> )	102 mL-107 mL (59 mL/m <sup>2</sup> )
Sphericity Index	0.43	0.58-0.66	0.56-0.56
Wall motion score index	1.0	1.6-2.0	1.2-1.8

Data from: Zeng et al. [12,22]; Gelsomino et al. [23]; Veronesi et al. [19]; Agricola et al. [7].

[44]

Tableau 6 : différences entre l'IM symétrique et Asymétriques dans des paramètres sélectionnés.

Mehrnoush Toufan et al. [45] Pour étudier la relation entre la sévérité échocardiographique de la régurgitation mitrale ischémique après un infarctus aigu du myocarde et sa localisation électrocardiographique, ils ont recruté une centaine de patients atteints d'IM et, selon les résultats échocardiographiques, ont été classés comme ayant une IM modéré à sévère (groupe de cas, n = 50) ou insignifiant ou pas d'IM (groupe témoin, n = 50). Les résultats démographiques et échocardiographiques et la localisation de l'IDM ont été comparés entre les groupes. Le groupe de cas comparé au groupe témoin avait une classe de Killip significativement plus élevée, plus de cas avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) basse. Des études ont montré que l'incidence de l'IM dans l'IDM inférieur est plus élevée que les autres types, mais les conséquences sont plus sévères pour l'IDM antérieur.

Agricola et al. [44] ont rapporté une surface de tente de 1 cm<sup>2</sup> et une profondeur de coaptation de 5,5 mm comme valeurs normales. Ils ont rapporté que ces deux paramètres étaient corrélés avec la gravité de l'IM et le dysfonctionnement du ventricule gauche. Dans cette étude, le SOR était de 0,2 cm<sup>2</sup>. La surface de tente et la profondeur de la tente dans l'IM étaient de 1,9 cm<sup>2</sup> et 10 mm, ce qui indique la gravité de l'IM. Des études antérieures ont indiqué que la surface de la tente  $\geq 1,5$  cm<sup>2</sup> et la profondeur d'attache  $\geq 1$  cm indiquent une IM sévère.

Il est rapporté qu'une IM modérée et sévère dans l'IDM aigu est liée à une augmentation des dimensions diastoliques du ventricule gauche. Fazlinezhad et ses collègues ont rapporté un grade plus élevé de dysfonctionnement diastolique, pression VG élevée en télé de diastole dans les cas d'IMs. Ils avaient également une pression artérielle pulmonaire systolique plus élevée (PAPS) qui était directement liée à la gravité de l'IM.

Il est signalé que l'occurrence et la gravité de l'IM sont affectées par le territoire de l'IDM ; le mécanisme produisant l'IM est différent dans le STEMI antérieur par rapport au STEMI inférieur. Bien que le remodelage du VG et le dysfonctionnement global du VG soient plus importants dans l'infarctus du myocarde antérieur, l'IM est plus sévère dans le STEMI inférieur en raison de l'augmentation de la force de traction du muscle papillaire postéro-médial près du site de l'infarctus. De plus, l'IM est plus susceptible de se produire dans l'IM inférieur que l'IM antérieur[45]

L'IMs a des caractéristiques dynamiques. L'attraction asymétrique est souvent associée à des infarctus inférolatéraux, à une augmentation légère et modérée de surface de tente, à un remodelage inférolatéral et à un jet IM dirigé vers l'arrière en raison d'un dépassement de la valve mitrale antérieure. La traction symétrique est associée à de grands infarctus antérieurs ou multiples, un remodelage sphérique excentrique plus important, une attraction apicale à deux feuillets, une ventricularisation de la coaptation des feuillets, de surface de tente plus grandes et une direction centrale du jet.

Dans l'IMs, une largeur moyenne de la vena contracta obtenue à partir de vue à 4 chambres et 2 chambres peuvent être plus précises. La vena contracta  $> 7$  mm correspond à une IM sévère. La méthode volumétrique Doppler peut également être utilisée pour la quantification de l'IM. La surface proximale iso vitesse (PISA) est mesurée à mi-systole en utilisant la première vitesse d'aliasing. La hauteur de tente est la distance systolique moyenne maximale entre les extrémités du feuillet mitral et le plan annulaire mitral. La surface de tente est la zone délimitée par le plan annulaire mitral et les feuillets mitraux antérieurs et postérieurs à mi-systole. Ainsi, les mesures importantes requises pour l'évaluation de la déformation de la valvule mitrale comprennent la longueur de feuillet, le diamètre de l'anneau mitral, la longueur de coaptation ou la hauteur de la tente, la surface de la tente et les angles des feuillets antérieure et postérieure. Hauteur de tente  $\geq 1$  cm, surface de tente  $> 2,5-3$  cm<sup>2</sup>, jets complexes et angle postéro-latéral  $> 45^\circ$  sont associés à de mauvais résultats après réparation de la valve mitrale (réparation VM).

L'indice de sphéricité est un marqueur de résultat qui augmente avec la dilatation du VG et le remodelage du VG. L'indice de sphéricité est le rapport entre le volume télé diastolique de VG et le volume d'une sphère imaginaire dont le diamètre s'étend du point médian du plan annulaire au sommet. Diamètre télé diastolique  $> 65$  mm, diamètre télé systolique  $> 51$  mm et indice de sphéricité systolique  $> 0,7$  sont aussi associés à de mauvais résultats après réparation. La distance interpapillaire  $> 20$  mm, la distance de la fibrosa papillaire postérieure  $> 40$  mm et une anomalie du mouvement de la paroi latérale sont associées à de mauvais résultats après une chirurgie de réparation VM.

À la fin des années 1990, le Dr Frederick G. St. Goar a développé les fondations du système actuel MitraClip (MitraClip Abbott, Menlo Park, Californie, États-Unis) dans le but de réduire de manière moins invasive l'IM grâce à une approche percutanée / transcathéter qui est sûre et efficace [46]

### Proposed Algorithm for Surgery of IMR

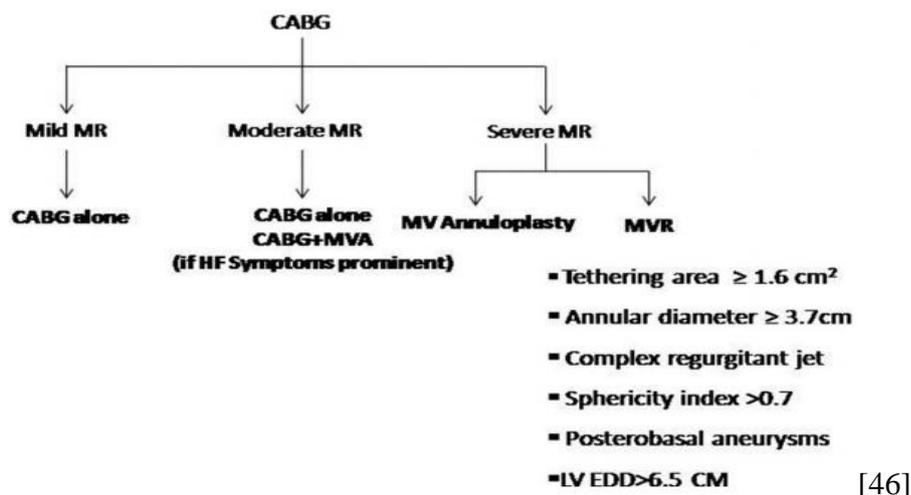


Figure 17 : Algorithme proposé pour la prise en charge chirurgicale de l'IMs

## 1-b. Quantification de la sévérité de l'insuffisance mitrale :

### 1-b-1. Méthodes semi-quantitatives :

- *Aspect bidimensionnel*. La présence d'un diastasis systolique visible en échocardiographie 2D signe la présence d'une fuite significative, habituellement sévère, et n'est pas compatible avec une fuite minimale. Celui-ci s'observe en cas de PVM avec valve mitrale flottante ou dans certains cas d'IM restrictive.

- *Doppler couleur*. Il permet de détecter la fuite et la direction du jet régurgitant. La cartographie du jet Doppler couleur dans l'OG a constitué historiquement le premier outil échographique permettant d'apprécier la sévérité d'une fuite mitrale.

- Extension couleur du jet dans l'oreillette gauche : La longueur du flux couleur régurgitant, le rapport de sa surface à celle de l'oreillette gauche ou plus simplement la surface du jet lui-même ont été proposés dans les années 1990 comme indices de sévérité de la fuite.[47]

Si les très petits jets couleurs s'arrêtant immédiatement sous le plan de la valve, sans aliasing, correspondent presque toujours à des IM minimales, l'appréciation de la sévérité d'une fuite par l'extension du flux couleur se heurte à d'importantes limites. Ce critère est un simple élément de « débrouillage ». En effet, l'extension d'un jet dépend de son « moment », c'est-à-dire de sa vitesse et de son volume. Pour un même volume, la seule modification de la vitesse du flux entraîne une modification de l'extension du jet couleur dans l'oreillette gauche. Or, cette vitesse dépend du gradient de pression ventriculoatriale, donc de la pression ventriculaire et de la complaisance de l'oreillette gauche, et non pas directement de la fuite. En outre, l'extension du jet est aussi déterminée par son interaction avec l'oreillette. Les grandes oreillettes gauches facilitent l'expansion du jet régurgitant et peuvent entraîner une surestimation de la fuite. De même, l'extension des jets dans les prolapsus valvulaires, contrainte par le mur atrial, tend à sous-estimer l'importance de la régurgitation.

- Diamètre de la vena contracta : Le diamètre de la vena contracta, mesuré à l'origine du jet régurgitant, reflète le diamètre de l'orifice régurgitant et constitue un indice couleur plus fiable que la surface du jet. Différentes valeurs-seuils ont été successivement proposées en fonction du niveau de mesure considéré. Les mesures doivent être faites au niveau de la zone d'étranglement du jet, immédiatement sous la ZC du flux et avant sa dispersion atriale. La valeur-seuil retenue pour définir une fuite sévère est de 7 mm ou plus.[48]

Un diamètre inférieur est en revanche un argument pour une fuite modérée (grade 1 ou 2). La vena contracta ne reflète, en revanche, que l'un des diamètres de l'orifice régurgitant, et donc tend à sous- ou surestimer la fuite dès lors que celui-ci n'est pas circulaire. Sa pertinence semble plus faible dans l'IM que dans l'insuffisance aortique.

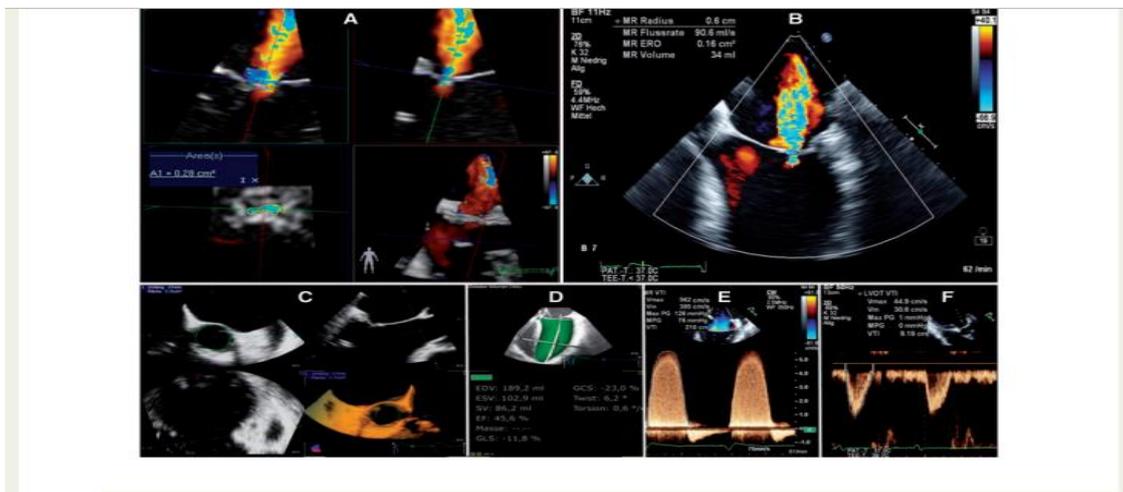
-Zone de convergence « spontanée ». En pratique clinique, l'indice couleur qualitatif le plus utile est le « coup d'œil » jeté à la ZC « spontanée » du flux, avant toute manipulation de la ligne de base, dont la surface est proportionnelle à celle de l'orifice régurgitant. Il faut retenir que l'absence de zone de convergence ou la présence d'une petite ZC est le reflet d'une fuite mitrale minimale, alors qu'une ZC volumineuse, spontanément visible et stable dans la systole est en faveur d'une fuite vraisemblablement sévère, ou au moins modérée, à quantifier.

Bjorn Goebel et al. [49] Ont fait une analyse Doppler couleur 3D transoesophagienne chez 500 patients en calculant la surface Vena contracta pour la classification de la gravité dans la régurgitation mitrale fonctionnelle et dégénérative. Indépendamment du degré d'IM, le VCA3D était significativement plus grand que SOR PISA dans les deux groupes IMs ( $P < 0,001$ ). La distribution de SOR PISA chez les patients atteints d'IMs avec un VCA3D  $> 0,4 \text{ cm}^2$  était la suivante : SOR APISA  $0,4 \text{ cm}^2$  dans 28% des cas. Au contraire, chez 46 patients présentant une SOR PISA  $> 0,2 \text{ cm}^2$ , les valeurs de VCA3D étaient inférieures à  $0,4 \text{ cm}^2$ . Une valeur seuil SOR PISA  $> 0,2 \text{ cm}^2$  pour la prédiction de VCA3D  $> 0,4 \text{ cm}^2$  a donné une sensibilité de 98% et une spécificité de 43%, tandis qu'une valeur  $> 0,25 \text{ cm}^2$  pour SOR PISA égalise la sensibilité et la spécificité à 82% (ASC sous courbe ROC 0,93,  $P < 0,001$ , IC à 95% 0,895 à 0,957). Des courbes ROC pour la prédiction d'IM sévère ont été tracés pour VCA3D et SOR PISA. Dans l'ensemble de la population de patients et dans le groupe IMs, le VCA3D a produit des zones plus élevées sous la courbe ROC (AUC) par rapport à SOR PISA. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- (1) VCA3D est supérieur à la SOR PISA seul pour la détermination du degré de gravité, en particulier chez les patients atteints d'IM fonctionnelle.
- (2) Dans l'ensemble, VCA3D a montré une corrélation satisfaisante avec la méthode de référence, alors que SOR PISA sous-estime le RVol chez les patients IMs et surestime le RVol chez les patients atteints d'IM dégénérative sévère.
- (3) Selon la variabilité intra et inter-observateur, VCA3D est un paramètre robuste et fiable pour la quantification de l'IM.

Par rapport à l'IM dégénérative, la quantification de l'IM fonctionnelle est encore plus difficile en raison d'un état de faible débit fréquent repoussant les limites des techniques quantitatives et de l'orifice de régurgitation de forme ovale. Les deux, l'ESC et les guidelines AHA / ACC actuelles proposent une valeur seuil inférieure de  $> 0,2 \text{ cm}^2$  pour SOR PISA chez les patients atteints d'IM secondaire pour définir une régurgitation sévère. Cette valeur seuil inférieure pour l'IMs appliquée dans cette étude reconnaît si intentionnellement ou non la sous-estimation systématique du véritable orifice de régurgitation dans une zone de convergence en forme de croissant. En ce qui concerne le défaut technique de SOR PISA, il a été constaté que 98% des patients du groupe IMs avec une SOR PISA  $> 0,2 \text{ cm}^2$  avaient une valeur VCA correspondante  $> 0,4 \text{ cm}^2$ . Cependant, cela se fait au prix d'une spécificité relativement faible pour la prédiction de l'IM sévère par SOR PISA seul.

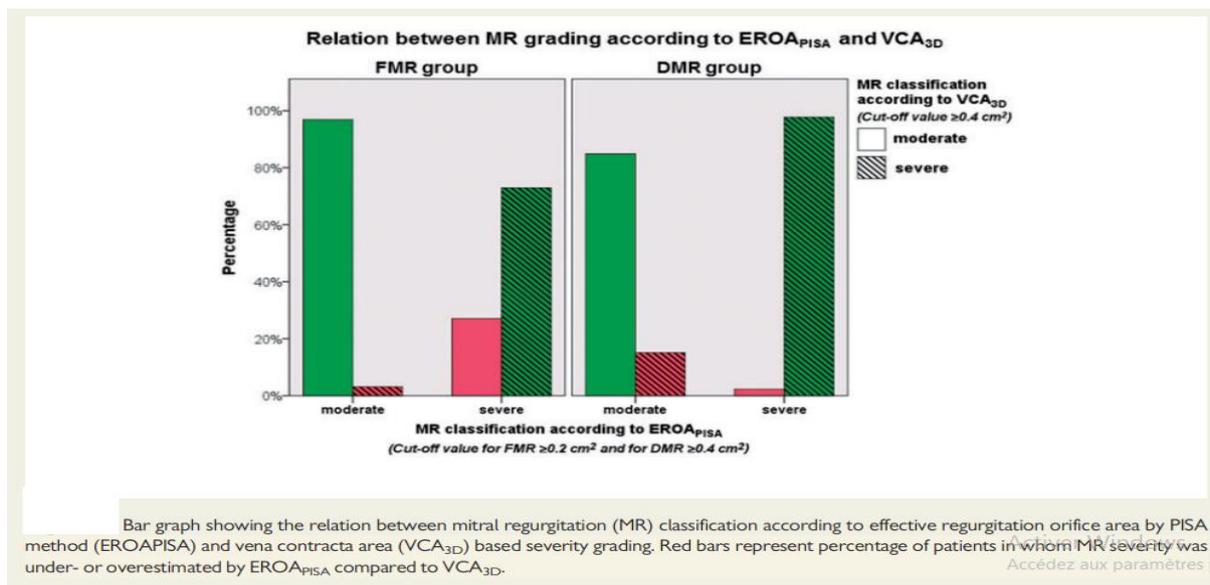
Dans cette étude, une corrélation plus étroite a été trouvée entre VCA3D et la méthode de référence par rapport au SOR PISA. La supériorité de VCA sur SOR PISA dans le groupe IMs est principalement due à la section transversale de forme ovale de la vena contracta. Le calcul de SOR en utilisant le modèle hémisphérique pour la méthode PISA dans une vue à quatre chambres sous-estime clairement la zone de la veine contracta dans l'IMs. La quantification de SOR basée sur un modèle hémicirculaire pourrait compenser l'asymétrie potentielle des orifices régurgitants non circulaires, mais elle nécessite deux plans lors de l'utilisation d'un Doppler couleur 2D. La SOR a une forme elliptique :  $\text{SOR} = \pi L D / 4$  (L coupe bicommissurale) (D coupe PSLA). La grande zone de convergence Doppler couleur 2D vue dans l'IM dégénérative en raison n'est pas complètement hémisphérique, ce qui entraîne une surestimation du volume de régurgitation par la méthode PISA. Pour surmonter cette limitation connue, un facteur de correction d'angle a été proposé dans cette situation.[49]



Example of a 57-year-old, male patient suffering from a functional mitral regurgitation after posterior myocardial infarction. Vena contracta area ( $VCA_{3D}$ ) derived by multipanar reconstruction in a 3D colour Doppler data set (A) was  $0.28\text{ cm}^2$ . Using the velocity time integral ( $VTI_{MR}$ ) of the regurgitation jet derived by CW Doppler (B) the calculated MR volume ( $RV_{VCA}$ ) was:  $0.28\text{ cm}^2 \times 210\text{ cm} = 59\text{ mL}$ . Effective regurgitation orifice area (ERO) quantified in a four-chamber view (B) by PISA method was  $0.16\text{ cm}^2$  resulting in a regurgitation volume (MR Volume) of  $34\text{ mL}$ . For comparison overall stroke volume (SV) was measured in a 3D dataset of the left ventricle (D), whereas stroke volume over the aortic valve was derived using left ventricular outflow tract area ( $Area_{LVOT\ 3D}$ , E) and velocity time integral by pulsed wave Doppler ( $VTI_{LVOT}$ ) positioned in the LVOT (F). Using this combined approach MR volume ( $RV_{3D}$ ) was  $52\text{ mL}$  [ $SV - (Area_{LVOT\ 3D} \times VTI_{LVOT}) = 86.2\text{ mL} - (3.76\text{ cm}^2 \times 9.19\text{ cm})$ ] and  $EROA_{3D}$   $0.25\text{ cm}^2$  [ $RV_{3D}/VTI_{MR} = 52\text{ mL}/210\text{ cm}$ ].

[49]

Figure 18 : VC par reconstruction 3D.



Bar graph showing the relation between mitral regurgitation (MR) classification according to effective regurgitation orifice area by PISA method ( $EROA_{PISA}$ ) and vena contracta area ( $VCA_{3D}$ ) based severity grading. Red bars represent percentage of patients in whom MR severity was under- or overestimated by  $EROA_{PISA}$  compared to  $VCA_{3D}$ .

[49]

Figure 19 : relation entre le grade d'IM par SOR PISA et VC 3D.

**-Doppler pulsé et continu.**

**-Aspect du flux mitral :** La vitesse maximale de l'onde E est le reflet d'une IM sévère, notamment quand elle dépasse  $1,5\text{ m/s}$ . Inversement, un rapport E/A inférieur à 1 exclut pratiquement une IM sévère. Le rapport de l'intégrale temps/vitesse (ITV) mitrale (à l'extrémité des feuillets) sur l'ITV aortique en mode pulsé également, normalement égal en moyenne à  $0,7$  en l'absence de maladie valvulaire, a également été proposé comme indice semi quantitatif de la sévérité d'une fuite mitrale. La présence d'une IM significative augmente en effet l'ITV mitrale et donc le rapport des ITV, qui est en faveur d'une IM sévère lorsqu'il dépasse  $1,4$  (en l'absence de sténose mitrale et d'insuffisance aortique) et d'une IM modérée (grade 1 ou 2) quand il est inférieur à 1.

**-Flux veineux pulmonaire :** En mode Doppler pulsé, le profil du flux veineux pulmonaire apporte un argument en faveur de la sévérité d'une fuite lorsqu'il montre une inversion de sa composante systolique, reflet de l'onde V hémodynamique et de l'élévation brutale de la pression atriale gauche.

Toutefois, en raison des interactions entre le flux régurgitant et la pression atriale gauche, la spécificité et la sensibilité de cette inversion du flux veineux pulmonaire restent modestes. [50] Une abrasion de la composante systolique peut notamment être observée en cas de forte dilatation ou d'élévation de la pression atriale gauche, malgré l'absence de fuite significative. En pratique, une inversion systolique franche du flux veineux pulmonaire est un argument de poids pour une IM sévère, mais l'inversion systolique peut être absente malgré la présence d'une fuite sévère, en particulier quand l'oreillette gauche est très dilatée ou le jet très excentré, ne se dirigeant pas en échographie transthoracique vers la veine pulmonaire supérieure droite.

### **1-b-2.Méthodes quantitatives**

Le but de ces méthodes est d'obtenir une quantification de la fuite en estimant la surface de l'orifice régurgitant (SOR) qui traduit la sévérité des lésions anatomiques, le volume régurgité (VR) par battement qui représente la surcharge volumique et la fraction de régurgitation (FR) qui correspond à la fraction du volume d'éjection VG régurgitée dans l'oreillette gauche [51]

Trois méthodes peuvent être utilisées pour calculer ces paramètres, la plus utilisée étant la méthode de la ZC ou proximal iso-velocity area (PISA).

-Méthode de la zone de convergence : Les deux principes suivants sont à l'origine de la méthode rapportée pour la première fois au début des années 1990[30],[52]

développée pendant la décennie suivante et actuellement couramment utilisée en pratique échographique quotidienne [51, 53] :

- un principe d'hydrodynamique selon lequel un flux passe d'un milieu A vers un milieu B à travers un orifice circulaire en décrivant une succession d'hémisphères d'isovitesse concentriques, de rayon décroissant et de vitesse croissante plus on se rapproche de l'orifice ; ce dernier doit être entouré de surfaces planes pour que ce principe s'applique ;

- le principe de la conservation de la masse selon lequel à chaque instant de la systole, le débit au niveau d'un hémisphère d'isovitesse est égal au débit au niveau de l'orifice régurgitant. Les conditions strictes d'application de la méthode en pratique clinique sont en fait rarement présentes, d'autant qu'une autre approximation consiste à postuler que l'orifice régurgitant est à peu près constant dans la systole pour que la SOR instantanée, calculée en général en mésosystole, soit représentative de la sévérité de la régurgitation tout au long de celle-ci. Ce postulat est faux en présence d'une IM par prolapsus lorsque la fuite augmente significativement en télésystole [54] ou devant une IM restrictive à maximum protosystolique. Les contraintes pariétales diminuant la libre expansion de la ZC réduite à une portion d'hémisphère dans certains PVM ou les jets multiples constituent d'autres limitations malgré lesquelles de nombreux travaux cliniques ont permis d'établir la pertinence pronostique de la méthode [55]

En pratique, le débit régurgité (Q) est calculé au niveau d'un hémisphère d'isovitesse dont la vitesse est arbitrairement déterminée par diminution de la vitesse d'aliasing ( $V_a$ ) qui doit être choisie aux alentours de 10 % de la vitesse maximale ( $V_{max}$ ) du flux régurgitant :  $Q (ZC) = \text{surface de la ZC} \times V_a = 2R^2 \times V_a$  où R est le rayon instantané de la ZC mesuré entre le plan de l'orifice régurgitant et la périphérie de la ZC. Ce débit est conservé à chaque instant de la systole au niveau de l'orifice régurgitant où il s'écrit :  $Q (OR) = \text{SOR} \times \text{vitesse du flux à travers l'orifice régurgitant}$ . Il est donc théoriquement capital pour que ces deux équations puissent être combinées que les débits calculés au niveau de la ZC et de l'orifice régurgitant soient simultanés, et donc que R et V soient synchrones. La vitesse à travers l'orifice régurgitant retenue pour le calcul est la  $V_{max}$  du flux est en règle mésosystolique ; le rayon doit donc être choisi en règle en mésosystole. La SOR mésosystolique est obtenue en égalisant les deux équations :  $\text{SOR} = Q/V_{max} = (2R^2 \times V_a)/V_{max}$ . Enfin  $\text{VR} = \text{SOR} \times \text{ITV du flux régurgitant}$  et  $\text{FR} = \text{VR}/\text{volume d'éjection VG global}$ . Une IM est considérée comme sévère (grade 4) devant une SOR supérieure à 40 mm<sup>2</sup> et/ou un VR supérieur à 60 ml. Elle est considérée comme minime (grade 1) en cas de SOR inférieure à 20 mm<sup>2</sup> et de VR inférieur à 30 ml [56]

Dans les IM par prolapsus à prédominance télésytolique, il est possible de donner deux évaluations de SOR : l'une en mésosystole et l'autre en télésystole, la véritable SOR étant en fait une intégration de ces deux valeurs. Dans les IM fonctionnelles et en particulier dans l'IM ischémique, cette méthode de calcul de la SOR est prise en défaut. En effet, elle repose sur le postulat d'une ZC hémisphérique.

Or, dans l'IM ischémique, la forme de l'orifice régurgitant est plutôt celle d'une ellipse et la ZC forme alors une héli-ellipsoïde plus qu'un hémisphère. Le calcul basé sur la surface d'un hémisphère sous-estime donc la surface réelle de l'orifice régurgitant puisqu'il ne prend pas en compte la longueur horizontale (la plus petite) de la ZC. C'est une des raisons pour laquelle les valeurs-seuils de sévérité ont longtemps été différentes entre IM organique/primaire et IM fonctionnelle/secondaire, ces dernières étant considérées comme sévères dès les valeurs-seuils de 20 mm<sup>2</sup> pour la SOR et/ou de 30 ml pour le VR.

Les recommandations américaines, dans un souci d'uniformisation, ont étendu les seuils de sévérité de 40 mm<sup>2</sup> et 60 ml à l'ensemble des IM, qu'elles soient organiques ou secondaires. En présence de jets multiples, cette méthode n'est pas validée.

**Problèmes liés à l'utilisation de PISA pour noter la gravité d'IM :** La forme de l'orifice régurgitant dans l'IM secondaire est généralement en croissant, la géométrie de la zone de convergence proximale dans l'IM secondaire est complexe et souvent asymétrique. Modèle bi phasique pendant la systole. Comme la méthode PISA n'utilise qu'un seul point dans le temps, une surestimation de l'IM peut se produire si l'opérateur choisit le plus grand rayon au début de la systole. À l'inverse, si PISA est mesuré pendant le cycle intermédiaire, la SOR sera sous-estimée. La SOR varie également avec les conditions de chargement

La gravité fonctionnelle de l'IM change avec le temps avec la thérapie médicale, la revascularisation et la thérapie de resynchronisation cardiaque. Les guidelines ne traitent pas de la manière d'aborder la nature dynamique de l'IM secondaire. Il semble prudent de ne pas étiqueter les patients comme ayant une IM sévère jusqu'à ce qu'ils aient reçu des doses optimales de traitement médical conforme aux directives et, si cela est cliniquement indiqué, qu'ils ont subi une revascularisation et / ou une thérapie de resynchronisation cardiaque.

L'énigme soulevée par la modification de la valeur seuil de SOR de 0,4 à 0,2 cm<sup>2</sup> pour l'IM secondaire sévère met en évidence l'importance d'une approche intégrative pour évaluer la gravité de l'IM, que toutes guidelines publiées continuent de préconiser. Plus précisément, on propose ce qui suit :

1. L'approche intégrative utilisant de multiples variables écho cardiographiques et cliniques doit continuer à être utilisée pour évaluer la gravité de l'IM secondaire ;
2. La nouvelle définition de l'IM secondaire sévère avec RVol 30 ml et EROA 0,2 cm<sup>2</sup> dépend de la taille du VG et du gradient de pression VG-OG et doit être utilisée dans ce contexte ;
3. La méthode de quantification doit être spécifiée (PISA 2D, planimétrie 3D, volumétrie) ;
4. La classification d'un patient comme ayant une IM secondaire sévère (stade C ou D) doit être différée jusqu'à ce que le traitement médical, la resynchronisation et la revascularisation dirigés par les recommandations soient optimisés.

Intéressant, il a été démontré que le volume de la tente varie tout au long de la systole avec les changements de SOR confirmant que l'étendue de la tente est fondamentalement liée à la gravité de l'IM.

<b>Limitations of the PISA Method</b>
Limited accuracy in eccentric jets
Difficult to judge precise location of mitral valve orifice
Errors in measurement are squared, resulting in large variance in effective regurgitant orifice area
Must be angle-corrected in nonplanar flow convergence geometry
Assumes hemispheric flow convergence geometry, which is rarely the case in secondary mitral regurgitation
Regurgitant flow changes during systole
Assumes that measured proximal isovelocity surface area radius corresponds temporally to peak velocity of the mitral regurgitation jet by continuous Doppler
Not validated for multiple jets
Shape is affected by aliasing velocity and adjacent structures
Interobserver variability and poor agreement among experienced observers
PISA = proximal isovelocity surface area.

[57]

Figure 20 : limitations de la méthode PISA.

-Méthode des volumes ventriculaires : La méthode des volumes permet le calcul du VR, de la SOR et de la FR. La différence des volumes télédiastolique et télésystolique VG correspond au volume d'éjection VG global, qui se répartit en un volume antérograde (volume d'éjection aortique) et un VR dans l'oreillette gauche. Les volumes ventriculaires sont obtenus par la méthode de Simpson ou de l'ellipsoïde biplan, ou en échographie 3D ; le volume d'éjection sous-aortique est calculé à partir du diamètre de la chambre de chasse et de l'ITV sous-aortique. Le VR est obtenu en retranchant le volume d'éjection sous-aortique au volume d'éjection VG global et la SOR en divisant le VR par l'ITV du flux régurgitant. La FR est calculée de la même façon que précédemment. Cette méthode est prise à défaut en cas d'insuffisance aortique significative associée.

Méthode des débits : Elle repose elle aussi sur le même principe et consiste à retrancher au volume antérograde mitral (équivalent du volume d'éjection VG global) calculé à l'aide du Doppler pulsé le volume d'éjection sous-aortique calculé lui aussi en Doppler pulsé. Le volume mitral est obtenu en multipliant la surface de l'anneau mitral, considérée comme circulaire et calculée à partir du diamètre mesuré en vue apicale quatre cavités, par l'ITV mitrale enregistré au niveau de l'anneau mitral. Les points importants sont donc de placer l'échantillon Doppler au niveau de l'anneau, et non au niveau de l'extrémité des valves (à la différence de l'évaluation de la fonction diastolique), et de tracer l'ITV au milieu du spectre, et non au niveau de son contour externe. Cette méthode, non valide elle-aussi en cas de fuite aortique significative, est plus rarement utilisée en pratique clinique car elle nécessite un long apprentissage.

Une méthode alternative et directe pour évaluer la SOR est de mesurer la surface de la vena contracta, soit à partir de vues biplan perpendiculaires ou à partir d'une reconstruction multiplanaire 3D.

-Échographie tridimensionnelle : L'échographie 3D a pour ambition de tenter de contourner certaines des limites des méthodes quantitatives 2D. Elle reste encore peu utilisée en pratique clinique et souffre de limitations d'ordre technique relatives notamment à la faible cadence des images en échographie transthoracique. Les méthodes quantitatives suivantes peuvent être utilisées. PISA tridimensionnelle. En cas de ZC non hémisphérique, et donc de sur- ou de sous-estimation de la SOR en appliquant la formule de l'hémisphère à une figure géométrique qui n'en est pas une, il devient possible d'obtenir la forme exacte de la PISA en 3D et de calculer la valeur exacte de la surface d'isovitesse sans postulat géométrique. Cette méthode demeure pour l'instant du domaine de la recherche.

Planimétrie de la vena contracta. La méthode consiste à enregistrer un volume couleur et à partir de ce volume d'identifier deux plans orthogonaux passant par la ZC et la vena contracta. Le flux régurgitant est ensuite « découpé » perpendiculairement à son axe depuis l'oreillette gauche jusqu'à la vena contracta, dont on réalise la planimétrie pour obtenir la SOR. Cette méthode est plus facile

d'utilisation en échographie transœsophagienne qu'en échographie transthoracique et pourrait se développer dans l'avenir. Méthode des volumes ventriculaires gauches 3D. La dernière méthode 3D actuellement disponible et utilisée par certaines équipes en routine consiste à calculer les volumes VG à partir de la sonde 3D, ce qui permet de s'affranchir de l'hypothèse géométrique ; le calcul suit par ailleurs les mêmes principes qu'en 2D. Un point important est la nécessité d'apporter une correction manuelle au tracé automatique pour éviter les sous-estimations des volumes VG notamment en diastole.

De par les mécanismes complexes qui mènent à l'insuffisance mitrale fonctionnelle celle-ci est par nature dynamique ! Ce qui veut dire que sa sévérité est particulièrement influencée par les conditions de charge du ventricule. Ainsi, l'insuffisance mitrale diminue fortement sous anesthésie générale. Elle ne peut donc pas être investiguée de façon fiable en préopératoire immédiat. D'autre part, l'insuffisance fonctionnelle peut s'aggraver lors d'un exercice. La sévérité d'une insuffisance mitrale fonctionnelle doit dès lors être interprétée en fonction des conditions de charge : tension artérielle, traitement (diurétiques)... lors de l'examen.

La mesure de la vena contracta est une méthode fréquemment utilisée pour quantifier la sévérité de l'insuffisance mitrale. Le concept repose sur l'assomption que l'orifice régurgitant est circulaire. Ceci est vrai pour les insuffisances mitrales organiques par contre dans les insuffisances mitrales secondaires, l'orifice régurgitant est souvent elliptique. La même « vena contracta » peut apparaître étroite en vue 4 cavités et large en vue 2 cavités. Ceci peut entraîner une sous-estimation ou une surestimation de la régurgitation mitrale. L'utilisation de l'échographie tridimensionnelle permet de réaliser une planimétrie directe de la « vena contracta » et donc une meilleure mesure de l'orifice régurgitant [58]

Ceci va évidemment avoir des conséquences sur la quantification de l'insuffisance mitrale par la méthode de PISA (Proximal Isovelocity Surface Area) puisqu'elle repose que l'estimation de l'orifice régurgitant. Le rayon de la zone de flux de convergence est constant durant la systole en cas d'insuffisance mitrale rhumatismale, il augmente fréquemment en fin de systole dans les prolapsus mitraux. L'insuffisance mitrale secondaire a aussi un caractère dynamique durant la systole avec une augmentation en début et fin de systole et une diminution à mi systole [59]

La mesure du rayon à mi systole comme conseillé dans les insuffisances mitrales organiques va mener à une sous-estimation du volume régurgité en cas d'insuffisance mitrale secondaire. La méthode de PISA est basée sur l'assomption de la distribution symétrique des vitesses proches de la zone de régurgitation donnant une zone de convergence hémisphérique. Or dans les insuffisances mitrales secondaires, la zone de convergence des flux est souvent une ellipse. Ceci est facilement mis en évidence en utilisant l'échographie tridimensionnelle. La mesurer du rayon « vertical » de la zone de convergence entraîne une sous-estimation de l'insuffisance mitrale. Ceci est particulièrement vrai lorsque le rapport entre le rayon « horizontal » et le rayon « vertical » de la zone de convergence est  $>1.5$

Ces particularités expliquent peut-être pourquoi les valeurs seuils pour définir une insuffisance mitrale fonctionnelle sont inférieures à celles des insuffisances mitrales organiques. D'autres méthodes permettent d'évaluer l'importance de l'insuffisance mitrale. Celle-ci correspond à la différence entre le volume éjecté à travers la valve aortique et le volume d'éjection calculé à partir des volumes diastolique et systolique du ventricule gauche. Malheureusement cette méthode, nécessite des mesures précises et parfois difficiles comme la chambre de chasse du ventricule gauche.... Elle peut toutefois constituer un appoint pour valider ou infirmer d'autres mesures.

### **Raison du changement des critères de définition de la régurgitation mitrale secondaire sévère en 2017 American College of Cardiology / American Heart Association Guidelines**

Ceci concerne l'article sur la régurgitation mitrale ischémique (IM) de Varma et al. Dans cet article,  $SOR \geq 0,2 \text{ cm}^2$ , le volume régurgitant (R Vol)  $\geq 30 \text{ ml}$  et la fraction régurgitante (RF)  $\geq 50\%$  ont été pris en compte pour la quantification de l'IM ischémique sévère basée sur 2014 American Directives du College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA). Dans la mise à jour ciblée de

2017 sur les cardiopathies valvulaires, les critères de quantification de l'IM primaire et secondaire sont les mêmes, c'est-à-dire  $SOR \geq 0,4 \text{ cm}^2$ ,  $R \text{ Vol} \geq 60 \text{ ml}$  et  $RF \geq 50\%$ . Quelle est la justification de ce changement ?

La justification des changements semble être basée sur le fait que :

(1) l'association de l'IM secondaire aggrave le pronostic et même des valeurs plus faibles de l'IM secondaire peuvent avoir un pronostic défavorable dans un ventricule gauche déjà endommagé (VG) et

(2) la mesure de la surface d'isovélocité proximale (PISA) par écho bidimensionnel sous-estime la véritable SOR en raison de la forme en croissant de la convergence proximale

Par conséquent, les lignes directrices de 2017 soulignent que  $SOR > 0,2 \text{ cm}^2$  est plus sensible et  $> 0,4 \text{ cm}^2$  est plus spécifique pour l'IM sévère.[60]

Rosemarijn Jansen et al. Utilisent un indice de notation facile à utiliser pour déterminer la gravité de la régurgitation mitrale par échocardiographie 2D en pratique clinique. Quatre-vingt-deux pour cent de tous les paramètres ont pu être déterminés. L'analyse multivariée a révélé cinq paramètres qui restaient des prédicteurs significatifs de l'IM sévère : la morphologie, les caractéristiques du jet, la vena contracta, l'inversion systolique et les dimensions ventriculaires gauches. Avec des pesées différentes, un score total de 8 pourrait être obtenu. Le score médian total de l'indice ROSE pour l'IM modérée (2,0) et sévère (5,0) différait significativement. Le score seuil ( $\geq 4$ ) a révélé une sensibilité de 0,84 et une spécificité de 0,83 pour diagnostiquer une IM sévère. La valeur prédictive négative était de 100% pour le score 0 et 1 ; le score 6 à 8 a montré une valeur prédictive positive à 100%. Les accords inter-observateurs et intra-observateurs étaient excellents (valeurs  $K > 0,80$ ).[61]

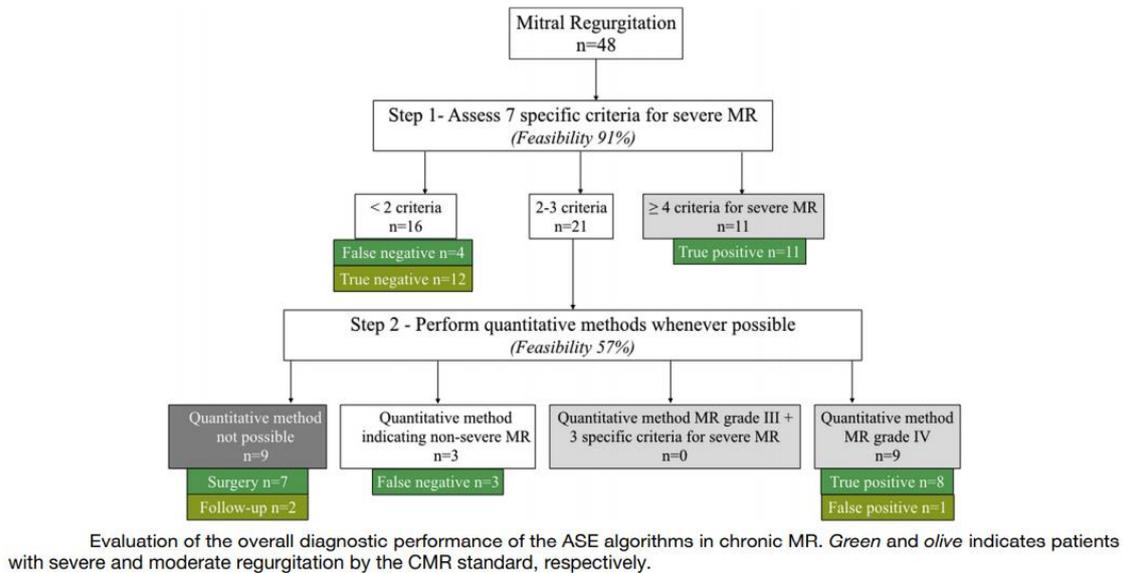
Sinsia A. Gao et al. Ont fait une Évaluation de l'algorithme intégratif pour le classement de la sévérité de la régurgitation aortique et mitrale chronique à l'aide des recommandations actuelles de la société américaine d'échocardiographie, pour discriminer la régurgitation sévère de la régurgitation modérée les objectifs étaient d'étudier la faisabilité des paramètres individuels et d'évaluer la capacité des algorithmes à distinguer les régurgitations sévères de modérées. La régurgitation sévère a été définie par la nécessité d'une chirurgie future et d'un bénéfice chirurgical. L'algorithme ASE recommandé a pu exclure une IA sévère. En revanche, l'algorithme a été capable de statuer l'IM sévère. Les méthodes Doppler quantitatives ont été entravées par des problèmes de faisabilité. ces résultats utilisant l'IRM comme référence, indiquent que l'algorithme de la RA a la capacité d'exclure une régurgitation sévère, alors que l'algorithme de l'IM est utile pour confirmer (inclure) une régurgitation sévère.[62]

MR		
Qualitative and semiquantitative specific criteria for severe MR		
Flail leaflet		Present
Pulmonary vein systolic reversal		Present
Enlarged left ventricle (>2 SDs) with normal function		Present
Early mitral velocity (m/sec)		>1.2
VC width (cm)		>0.7
Central large jet in terms of percentage of LA area (%)		>50
PISA radius at Nyquist 30–40 cm/sec (cm)		$\geq 1.0$
Quantitative Doppler findings indicating severe MR		
	2 or 3 specific criteria	3 specific criteria
EROA (cm <sup>2</sup> )	$\geq 0.4$	0.30–0.39
RVol (mL)	$\geq 60$	45–59

LA, Left atrial; LVOT, LV outflow tract.

[62]

Tableau 7 : critères quantitatifs de l'IM sévère.



[62]

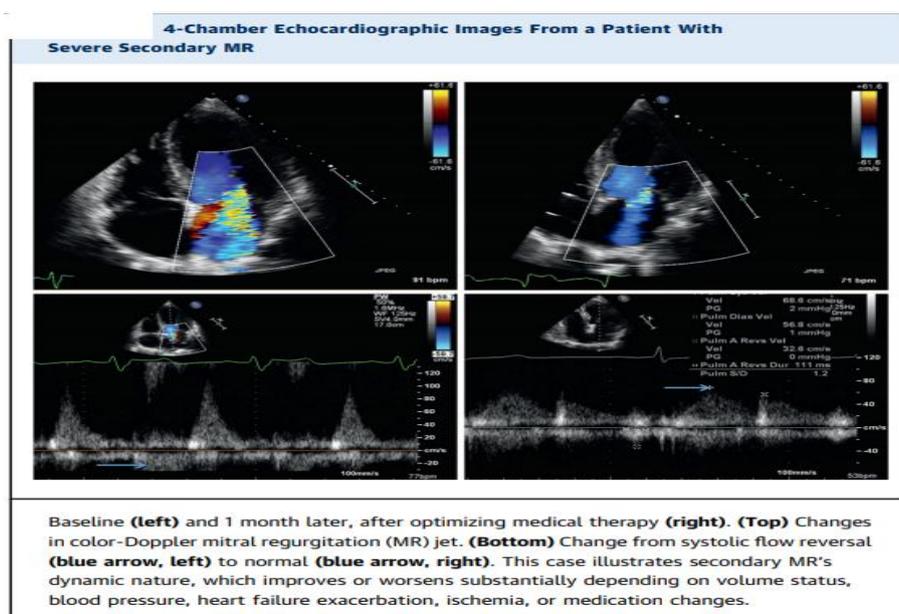
Figure 21 : Algorithme de L'ASE pour évaluer la sévérité de l'IM secondaire.

### 1-c. Evaluation de la fonction ventriculaire gauche :

La mesure des volumes ventriculaires gauche et de la fraction d'éjection doit faire partir de l'évaluation de l'insuffisance mitrale fonctionnelle. Les zones akinétiques, dysfonctionnelles ou asynchrones doivent être reconnues.

L'index de sphéricité (volum télédiastolique sur le volume d'une sphère imaginaire dont le diamètre entre l'apex et le plan de l'anneau) augmente avec la dilatation et le remodelage VG, le diamètre télédiastolique  $>65\text{mm}$  / télésystolique  $>51\text{mm}$  et index systolique de sphéricité  $>0,7$  oriente vers un résultat défavorable de plastie mitrale dans l'insuffisance mitrale secondaire. La traction symétrique est associée à l'infarctus antérieur étendu ou multiple, augmente le remodelage sphérique excentrique, traction apicale des deux feuillets, ventricularisation de point de coaptation, large surface de « tenting », et direction centrale de jet. La dilatation de l'anneau augmente le potentiel de sévérité de la fuite associée avec une traction symétrique ou asymétrique.

Si nécessaire, la réserve contractile ou l'imagerie de déformation doivent être utilisées pour rechercher du myocarde hibernant.



[57]

Figure 22 : Cas illustre le caractère dynamique d'une IMs

Anita Sadeghpour et al. [63] Ont fait une évaluation échocardiographique de la géométrie ventriculaire dans la régurgitation mitrale secondaire. Le degré d'élargissement et de dysfonctionnement du VG n'était pas les principaux déterminants de la gravité de l'IMs, par conséquent le remodelage local du VG et la déformation de l'appareil de la valve mitrale sont les plus puissants prédicteurs de la gravité fonctionnelle de l'IM. La fonction systolique du VG s'est aggravée à des degrés plus sévères d'IM ( $p < 0,001$ ) ; cependant, la FE chez les patients atteints d'IMs modérée et sévère n'avait pas de différence significative ( $p = 0,95$ ) et la différence significative observée appartenait à la différence entre la moyenne de FE dans l'IMs légère et les formes sévères d'IMs. Les dimensions systoliques et diastoliques et les volumes de VG avaient des associations significatives avec la progression de la sévérité de l'IMs. Des degrés plus sévères d'IM avaient des moyennes plus grandes de dimensions / volumes (toutes les valeurs de  $p$  inférieures à 0,02). Les mêmes associations ont été montrées entre le volume de l'OG, la pression de l'artère pulmonaire et la sévérité de l'IM. La seule exception était DTSVG, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes modérés et sévères (valeur  $p = 0,13$ ).

Cette étude montre que la déformation valvulaire chez les patients souffrant de dysfonctionnement systolique fournit une évaluation fiable de la valve et prédire une régurgitation secondaire, avec une relation graduelle entre les indices de déformation valvulaire et la sévérité de l'IM. Les indices de remodelage VG et de déformation de la valve mitrale étaient associés à la gravité de l'IM. La dimension de l'anneau mitral dans deux vues, ainsi que la zone annulaire mitrale étaient plus élevées en présence d'un plus grand degré de régurgitation. Les indices de déformation mitrale (distance de la tente et surface de la tente) ont augmenté de manière significative avec un degré plus élevé d'IM ( $P < 0,001$ ). La distance musculaire interpapillaire a également augmenté de manière significative chez les patients présentant une régurgitation sévère ( $P < 0,001$ ). Une analyse multivariée a été réalisée en ajustant un modèle de régression logistique ordinaire pour déterminer les associations ajustées entre la gravité de l'IM (en tant que variable dépendante) et d'autres variables, qui participent à la physiopathologie du remodelage du VG et de la déformation VM.

Dans cette étude, la hauteur de coaptation était le déterminant indépendant le plus fort de la sévérité de la régurgitation mitrale fonctionnelle, car la distance de tente de 0,45 cm peut prédire une probabilité de 80% d'être en IM légère et une hauteur de 2,35 cm peut prédire 80% de probabilité d'être en situation sévère. Les indices de dilatation et de dysfonctionnement du VG global tels que la taille et le volume du VG, l'indice de sphéricité ont été plus élevés et la fraction d'éjection a été plus faible chez les personnes souffrant de régurgitation sévère; Cependant, ces paramètres ne figuraient pas parmi les principaux déterminants de la gravité de l'IM.[63]

Un revu systématique et une analyse de méta-régression faite par Marco Zimarino et al. Montre que la taille ventriculaire gauche prédit un bénéfice clinique après la réparation percutanée de la valve mitrale PMVR pour la régurgitation mitrale secondaire, et que PMVR + OMT est associé à une réduction des décès toutes causes confondues, des décès cardiovasculaires et des hospitalisations d'origine cardiaque par rapport à l'OMT seul dans l'IM secondaire. VTDVGI est un marqueur prédictif de l'efficacité, car il a été démontré que les patients avec un VTDVGI plus petit tirent le plus grand bénéfice de la PMVR.

La régurgitation mitrale (IM) a une prévalence dans les formes modérément sévères ou sévères d'environ 6% dans la population générale et deviendra de plus en plus importante à mesure que l'espérance de vie augmente. Au cours de la dernière décennie, différentes techniques transcathéter ont été développées pour traiter l'IM. Dans l'étude randomisée sur la réparation endovasculaire de la valve Edge à Edge (EVEREST) II, la réparation percutanée de la valve mitrale (PMVR) était plus sûre mais moins efficace que la réparation chirurgicale de la valve mitrale dans une population de patients atteints d'IM primaire et était associée à résultats similaires dans le petit sous-groupe de patients atteints d'IM secondaire. Le MitraClip (Abbott Vascular) est actuellement le système PMVR le plus fréquemment utilisé. En utilisant une approche transveineuse, transseptale, un ou plusieurs clips sont utilisés pour approcher les bords libres des feuillets antérieur et postérieur, reproduisant par une approche percutanée la technique de réparation mitrale chirurgicale dite Alfieri bord à bord.

On a réalisé une revue systématique et une méta-analyse des études randomisées et des études observationnelles non randomisées comparant PMVR + OMT avec OMT seule chez des patients atteints d'IM secondaire modérément sévère ou sévère. Le critère d'évaluation principal PMVR + OMT était associé à une réduction de la mortalité toutes causes confondues (HR combiné 0,77 ; IC à 95% : 0,68 - 0,87) par rapport à l'OMT seul.

Pour tester l'influence de la covariable au niveau de l'étude sur l'association entre PMVR et mortalité toutes causes, et explorer plus avant la source de l'hétérogénéité des effets du traitement entre les études, une analyse de méta-régression univariée a été réalisée. On a identifié VTDVGI comme un «modificateur d'effet» significatif de l'association entre PMVR et risque de mortalité, où les essais recrutant des patients avec un VTDVGI plus petit ont documenté de meilleurs résultats après PMVR ( $P < 0,001$ ). Lors de la mesure de la capacité d'une covariable à expliquer l'hétérogénéité entre les études, VTDVGI seul s'est avéré expliquer 75% de la variance d'hétérogénéité observée entre les études. Les critères d'évaluation secondaires des décès d'origine cardiovasculaire ont été signalés dans deux études randomisées et seulement 3 études observationnelles non randomisées. Par rapport à l'OMT, PMVR + OMT était associé à une mortalité cardiovasculaire significativement plus faible (HR : 0,55 ; IC à 95% : 0,34 - 0,89).

Dans l'analyse de méta-régression, VTDVGI était un modificateur d'effet significatif de l'association entre PMVR et le risque incident de décès d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisation d'origine cardiaque (tous deux  $P < 0,0001$ ).

Dans cette méta-analyse, on a montré que

- (i) la réparation percutanée de la valve mitrale réduit le risque de décès toutes causes, de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation d'origine cardiaque par rapport au traitement médical optimal seul chez les patients atteints d'IM secondaire
- (ii) la taille du ventricule gauche de base constitue un «modificateur d'effet» significatif, car les études portant sur des sujets ayant un indice télé-diastolique ventriculaire gauche plus petit ont montré le plus grand avantage clinique après réparation percutanée de la valve mitrale.

Les objectifs du traitement chez les patients atteints d'IM secondaire sont d'interrompre le cercle vicieux de la surcharge volumique progressive du VG, de la dilatation du VG et de l'aggravation ultérieure de l'IM, améliorant ainsi les symptômes et la qualité de vie, réduisant les hospitalisations pour IC et améliorant potentiellement la survie [199-200]. Malgré l'OMT, l'IM secondaire est annonciatrice de mauvais pronostic, avec une mortalité de 43% et un risque d'IC à 80% à 4 ans

Plusieurs études observationnelles ont soutenu l'utilisation généralisée de Mitra Clip, montrant des résultats cliniques prometteurs dans des populations non sélectionnées. Cependant, les résultats attendus depuis longtemps de 2 études randomisées comparant directement PMVR + OMT vs OMT chez les patients atteints d'IM secondaire ont rapporté des résultats controversés. Notamment, MITRA -FR n'a montré aucun bénéfice de Mitra Clip, tandis que COAPT a documenté une réduction significative de 19% de la mortalité et une réduction de 47% du risque d'hospitalisation incidente pour IC. Plusieurs explications possibles ont été émises pour expliquer les différences dans les résultats : la prise en charge médicale avant et après le recrutement, car l'équipe cardiaque du COAPT comprenait un spécialiste de l'IC, ce qui a probablement conduit à un recrutement d'un plus grand nombre de patients atteints d'IC qui était vraiment réfractaire à l'OMT dans l'essai COAPT que dans l'essai MITRA -FR. Les critères d'inclusion des deux études étaient significativement différents, les patients COAPT présentant un VTDVGI plus petit, une FEVG plus altérée et une IM plus sévère que la population MITRA -FR. Les différences proviennent également des divergences entre les définitions quantitatives AHA / ACC et ESC pour l'IM fonctionnelle sévère : surface de l'orifice régurgitant (SOR)  $\geq 40$  mm<sup>2</sup> ou volume régurgitant  $\geq 60$  ml / battement pour AHA / ACC, SOR  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> ou régurgitant volume  $\geq 30$  ml / battement pour ESC. En outre, la définition AHA / ACC de

l'IM sévère a montré un impact pronostique plus fort en termes de mortalité à long terme chez les patients atteints d'IC et une FEVG réduite.

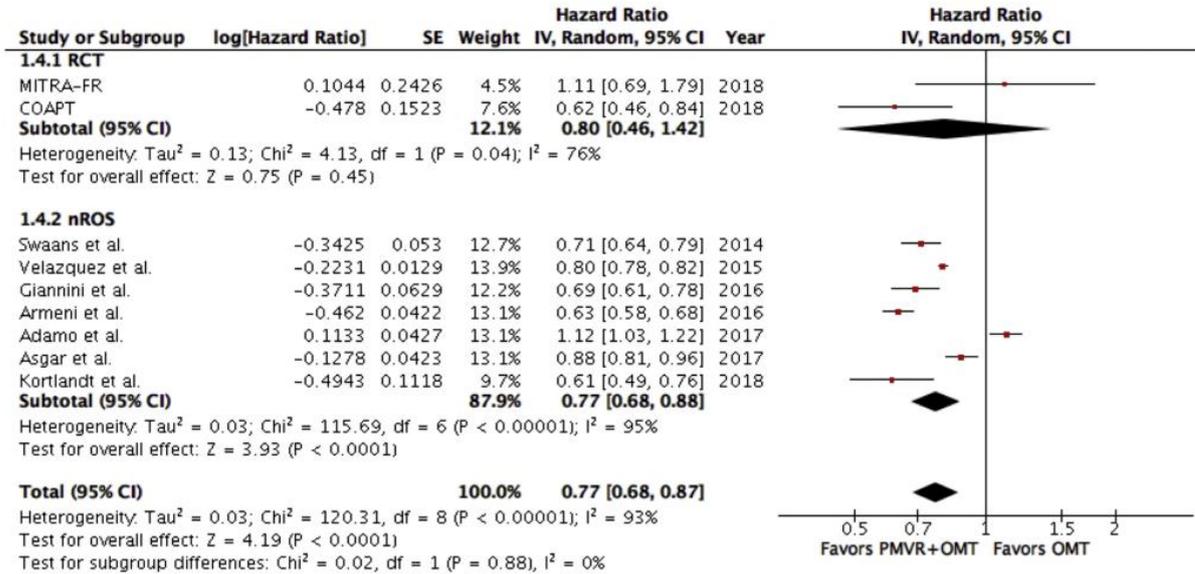
L'interaction entre l'IM secondaire et la taille du VG La quantification de l'IM secondaire est une entité difficile et multifactorielle, où ignorer la contribution de la taille, de la fonction et du remodelage du VG aurait une incidence significative sur l'interprétation correcte de la gravité de la maladie. Les différents résultats observés dans COAPT et MITRA -FR ont été récemment mis en perspective, ce qui a conduit à une proposition de nouveau cadre conceptuel introduisant une nouvelle terminologie visant à fournir des recommandations spécifiques pour la prise de décision clinique.

En conséquence, le terme «proportionné» est destiné à identifier une IM sévère proportionnelle au degré de dilatation du VG, signalant les patients qui ne devraient pas bénéficier d'une intervention ciblant la valve mitrale, comme chez la plupart des participants MITRA -FR. à l'inverse, le terme «disproportionné» expliquerait une IM sévère sans dilatation importante de VG, en indiquant les patients chez qui PMVR améliorerait vraisemblablement l'évolution clinique de la maladie. Comme dans l'étude COAPT conformément à ce cadre conceptuel, cette méta -analyse a suggéré qu'une plus grande taille de base du VG pourrait compromettre le bénéfice de PMVR, tandis que les patients avec un VTDVGI plus petit ont obtenu la plus grande réduction de la mortalité toutes causes, de la mortalité CV et des hospitalisations pour IC.

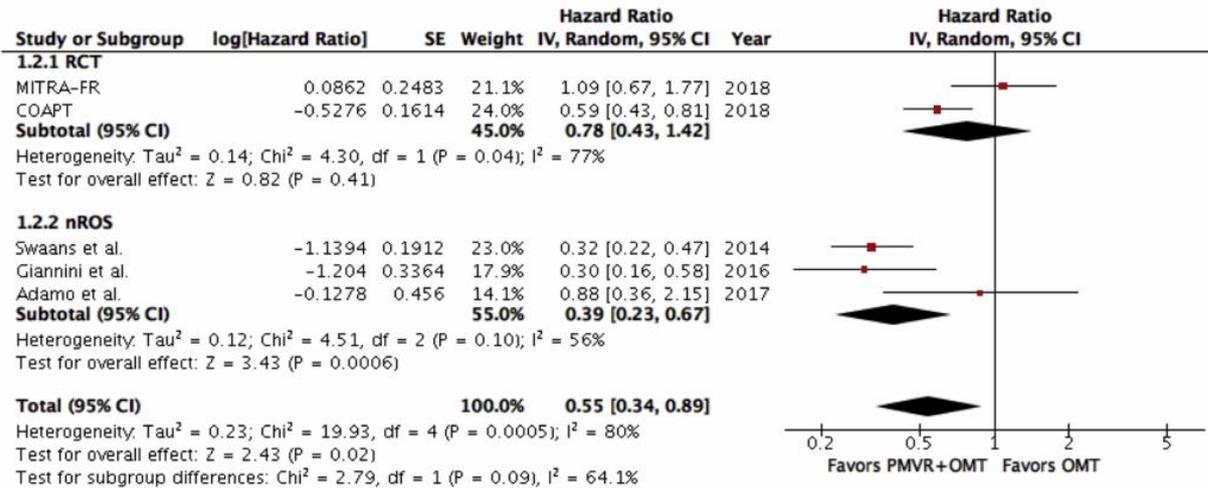
Il est important de noter que le VTDVGI de base explique la majeure partie de la variance de l'hétérogénéité entre les études. De plus, malgré un succès similaire de la procédure obtenu dans les deux études (obtenu dans > 90% des cas en utilisant  $\leq 2$  clips), l'IM résiduelle de grade 3+ ou plus à 12 mois était significativement plus fréquente dans MITRA -FR que dans COAPT. L'IM résiduelle a été associée de manière significative à des résultats moins bons et est probablement due à plusieurs composants, y compris la dilatation du VG de base. Cependant, ces résultats sont loin d'être concluants. Dans cette vision, les résultats de l'«Etude randomisée du dispositif Mitra Clip chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque présentant une régurgitation mitrale fonctionnelle cliniquement significative» (RESHAPE -HF, NCT01772108) sont désormais très attendus par la communauté cardiologique.

Cette méta-analyse au niveau des études recrutant des patients atteints d'IM secondaire montre que la PMVR est associée à un risque réduit de décès toutes causes, de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation d'origine cardiaque par rapport à l'OMT seule. Il a été démontré que les patients avec un VTDVGI plus petit tirent le plus grand avantage clinique de la PMVR. Des preuves randomisées supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de la PMVR pour le traitement de l'IM secondaire et pour fournir des informations plus détaillées sur la sélection optimale des patients et le moment de l'intervention.[64]

## All-cause death



## Cardiovascular death



## Cardiac-related hospitalization

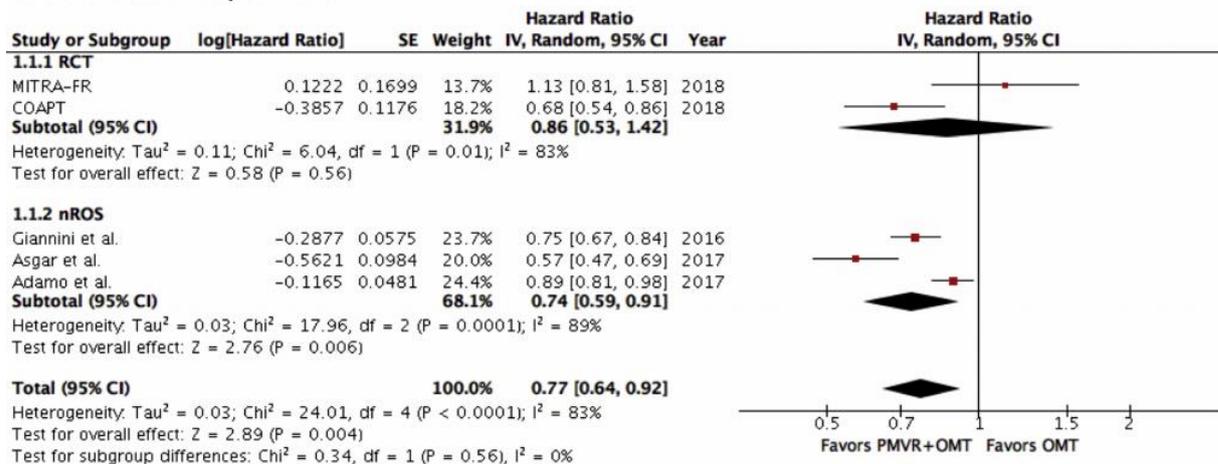


Figure 23 : Comparaison entre la réparation mitrale plus traitement médical versus traitement médical seul.

Paul A. Grayburn et al. [57] Montrent que les valeurs de SOR et de RVol associées à une IM sévère dépendent du volume VG. Cela explique les disparités dans les preuves associant un seuil de SOR et la survie. Redéfinir la gravité de l'IM uniquement sur le SOR ou RVol peut entraîner des problèmes

cliniques importants. Comme le soulignent les guidelines, la définition de l'IM sévère nécessite une intégration minutieuse de toutes les données échocardiographiques et cliniques, car la mesure de SOR est imprécise et peu reproductible et la difficulté à quantifier l'IM secondaire par les méthodes échocardiographiques traditionnelles complique encore le problème.

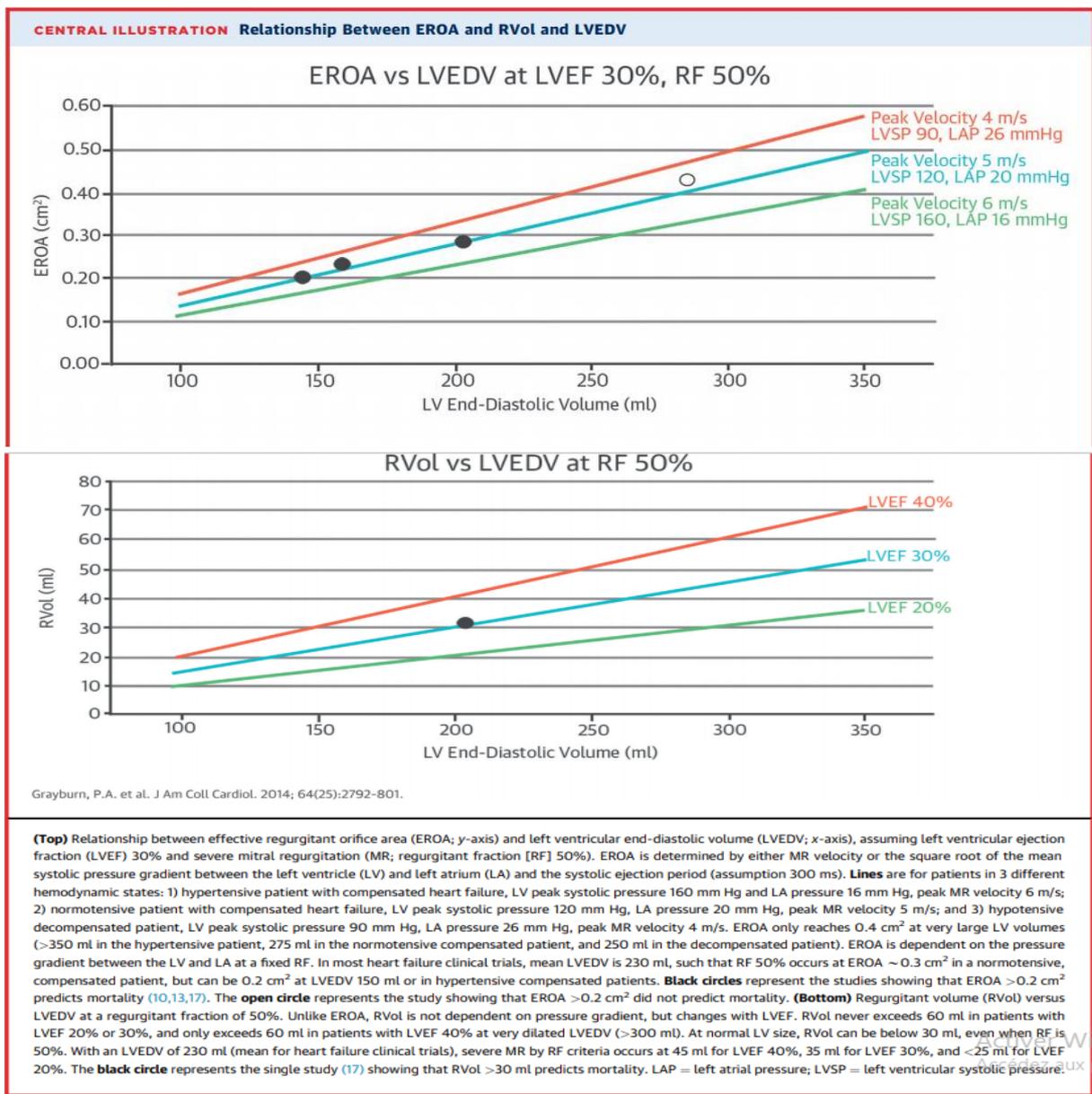
«Sévère» est défini comme l'ampleur du dysfonctionnement valvulaire qui aggrave le pronostic, et les guidelines soulignent à plusieurs reprises que la quantification de la gravité de toute lésion valvulaire nécessite l'intégration de plusieurs paramètres, pas un seul chiffre. Les nouvelles recommandations ont révisé la définition de l'IM secondaire sévère à partir d'une zone de l'orifice de régurgitation (SOR) de 0,4 à 0,2 cm<sup>2</sup> et d'un volume de régurgitation (RVol) de 60 à 30 ml ; la fraction régurgitante (RF) reste inchangée à 50%. Des problèmes cliniques qui peuvent survenir si la définition révisée est appliquée sans intégrer tous les résultats échocardiographiques / Doppler dans un tableau clinique complet.

Les paramètres quantitatifs pour l'IM sévère comprenaient RF 50%, RVol 60 ml et SOR 0,4 cm<sup>2</sup>. Ces valeurs ont été dérivées d'une étude observationnelle monocentrique comparant RVol et SOR calculés par la méthode (PISA), le Doppler quantitatif, ou la moyenne des deux méthodes au classement angiographique chez 180 patients consécutifs [65]. Les directives AHA / ACC 2014 contiennent un nouveau tableau redéfinissant l'IM secondaire sévère comme SOR 0,2 cm<sup>2</sup> ou RVol 30 ml ou RF 50%. La première note indique que «la catégorisation de la gravité de l'IM comme légère, modérée ou grave dépend de la qualité des données et de l'intégration de ces paramètres en conjonction avec d'autres preuves cliniques». La deuxième note indique que «la mesure de [PISA] par 2D [échocardiographie transthoracique] chez les patients atteints d'IM secondaire sous-estime le véritable SOR en raison de la forme en croissant de la convergence proximale.

Bien que les guidelines de l'AHA / ACC n'aient pas précisé la justification de la modification de la définition, cela semble être basé sur : 1) l'association de l'IM secondaire avec un pronostic plus défavorable et 2) sous-estimation de SOR par PISA. Surtout, des considérations théoriques soutiennent le concept selon lequel des degrés moindres d'IM pourraient avoir un effet hémodynamique défavorable dans IM secondaire où le VG est déjà endommagé.

Une dépendance importante et sous-estimation du SOR et du RVol vis-à-vis du VTDVG est évidente, de sorte qu'un SOR de 0,2 cm<sup>2</sup> peut être associé à un RF > 50% lorsque VTDVG est normal, mais est généralement de 0,3 cm<sup>2</sup> à des valeurs VTDVG modérément dilatées (220 à 240 ml) typique de la plupart des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque. Ce n'est qu'à de très grandes valeurs VTDVG que la SOR 0,4 cm<sup>2</sup> est associée à RF > 50%. En outre, la relation entre SOR et VTDVG est influencée par le gradient de pression systolique moyen entre le VG et OG, avec des valeurs SOR plus élevées chez les patients IC décompensés présentant une hypotension et une pression OG élevée par rapport aux patients hypertendus avec une pression OG normale. Une SOR > 0,6 cm<sup>2</sup> est presque impossible en IM secondaire (sauf si le VG est extrêmement grand) car l'IM ne peut pas dépasser 100% du volume systolique total du VG.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) influence la relation entre RVol et VTDVG de telle sorte qu'il est pratiquement impossible d'avoir un RVol de 60 ml à moins que la FEVG ne soit de 40% ou plus et que le VG soit considérablement dilaté. Inversement, même RVol 50% dans des ventricules plus petits ou des valeurs FEVG très faibles. Une IM sévère (RF > 50%) à des niveaux inférieurs de SOR et de RVol que précédemment envisagés est possible, mais les valeurs définissant une IM sévère dépendent de plusieurs facteurs, y compris VTDVG, FEVG et le gradient de pression entre le VG et OG.



[57]

Figure 24 : relation entre SOR, VoIR et VTDVG.

### L'importance de la forme de l'orifice de régurgitation dans la régurgitation mitrale :

En 1951, Gorlin et al. ont proposé l'équation de l'orifice hydraulique, basée sur la formule simple que la surface de l'orifice est égale au débit divisé par la vitesse.  $A = F / V$

$$RgV = ROA \cdot CD \cdot \sqrt{MPG} \cdot T$$

$ROA = RgV / VTI$ . La VTI est indépendante de la gravité de l'IM et se situe généralement dans un intervalle de valeurs assez étroites (sauf dans l'IM aiguë, où le gradient de pression entre VG et OG est faible). Les enquêteurs montrent de manière convaincante que l'orifice régurgitant est rarement circulaire dans l'IM, mais elliptique ou en forme de fente, en particulier dans l'IM fonctionnelle. L'indice de forme de l'orifice régurgitant, défini comme l'axe long divisé par l'axe court de l'ellipse, était significativement plus élevé pour l'IM fonctionnelle que pour le prolapsus valvulaire mitral ou l'étiologie «dégénérative». L'IRM fournit une évaluation complète de l'IM. SOR et RgV sont les principaux déterminants mathématiques de la gravité de l'IM, et les deux peuvent être mesurés quantitativement par L'IRM. De plus, les volumes VG et la fraction d'éjection sont importants dans l'IM, et l'IRM est généralement acceptée comme la méthode clinique la plus robuste et reproductible pour les mesurer. [66]

### Différences dans les caractéristiques échocardiographiques de la régurgitation mitrale fonctionnelle en cardiomyopathie ischémique versus idiopathique dilatée :

Une étude pilote de Klio Papadopoulou et al. [67] a étudié 21 patients avec cardiopathie ischémique ICM et 17 avec cardiomyopathie dilatée DCM en utilisant l'échocardiographie Doppler conventionnelle et tissulaire. La gravité de l'IM a été évaluée quantitativement et par la méthode PISA. Les 2 groupes étaient similaires en termes de classe NYHA, de fraction d'éjection VG et de traitement pharmacologique. Les patients avec ICM avaient des pressions systoliques artérielles pulmonaires plus élevées ( $48 \pm 16$  vs  $38 \pm 10$  mmHg,  $p = 0,04$ ), une IM plus sévère évaluée par Doppler couleur ( $1,9 \pm 0,9$  vs  $1,1 \pm 0,5$ ,  $p = 0,006$ ), et un orifice de régurgitation plus grand ( $0,17 \pm 0,07$  vs  $0,1 \pm 0,05$  cm<sup>2</sup>,  $p = 0,003$ ) et une surface de tente ( $2,3 \pm 0,8$  vs  $1,7 \pm 0,7$  cm<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ). De plus, les sujets ICM présentaient une vitesse systolique annulaire mitrale inférieure ( $S_m$   $2,3 \pm 0,8$  vs  $3,4 \pm 0,9$  cm / s, une surface de tente 1,27 cm<sup>2</sup> présentait une sensibilité la plus élevée et de volume régurgitant > 24 ml la spécificité la plus élevée pour prédire l'étiologie ischémique du dysfonctionnement VG. seuls l'âge et  $S_m$  étaient des prédicteurs indépendants du diagnostic d'ICM plutôt que de DCM.

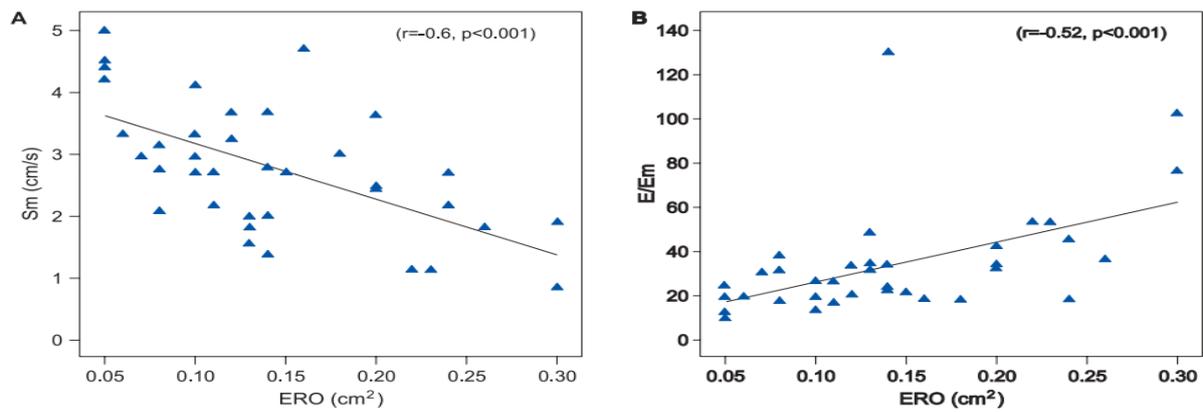
La déformation de l'appareil mitral, la fermeture incomplète des feuillets mitraux et le remodelage global sont plus importants chez les patients atteints d'ICM et conduisent à une IM plus sévère que chez les patients atteints de DCM. La cardiomyopathie ischémique (ICM) est la cause sous-jacente de l'IC chez plus de 70% des patients, alors qu'environ 25% des patients souffrent de cardiomyopathie dilatée idiopathique (DCM). Les deux groupes n'ont montré aucune différence significative dans la fonction VG telle que mesurée par la fraction d'éjection VG ; cependant, le groupe ICM avait une plus grande dimension de télé diastolique VG. Les deux groupes présentaient des différences significatives dans tous les indices échocardiographiques d'IM. Les patients atteints d'ICM présentaient une IM plus sévère, malgré une fraction d'éjection systolique VG similaire à celle des patients DCM.

La SOR a montré une corrélation significative avec la vitesse myocardique systolique  $S_m$  et les vitesses myocardiques diastoliques  $E_m$  et  $A_m$ , ainsi qu'avec le rapport  $E / E_m$ , qui est associé à une morbidité accrue et à un résultat indésirable chez les patients atteints d'ICM et de régurgitation mitrale secondaire sévère. On a constaté que les faibles valeurs de  $S_m$  mitral étaient indépendamment associées à la probabilité de diagnostic d'ICM plutôt que de DCM.

Des études antérieures ont montré que le remodelage global du VG - comme indiqué par la sphéricité et le diamètre du VG, mais pas le dysfonctionnement systolique - détermine principalement l'IM.

Cette cohorte ICM présentait également une hypertension pulmonaire plus sévère, qui est un autre facteur associé à une mortalité plus élevée. Les patients atteints d'ICM avaient des vitesses systoliques et diastoliques annulaires mitrales significativement plus faibles, un résultat qui est en accord avec des travaux précédents. Le rapport  $E / E_m$  septal mitral, qui est associé à un pronostic défavorable dans le VG ischémique et non ischémique en dysfonctionnement et est associée à la mortalité et la morbidité cardiaques, était significativement élevée dans le groupe ICM. Les corrélations significatives entre tous les indices Doppler tissulaire et la SOR impliquent qu'ils pourraient être utilisés comme prédicteurs univariés de l'IM. De même, une étude précédente a révélé que les patients atteints d'ICM et de régurgitation mitrale secondaire sévère de diverses causes ont démontré des vitesses annulaires mitrales systoliques significativement plus faibles et un rapport  $E / E_m$  mitral plus élevé que les patients atteints d'ICM avec une IM absente ou légère à modérée.

Une précédente étude d'échocardiographie tridimensionnelle en temps réel a montré que la surface de tente était plus grande chez les patients atteints de DCM, bien que le SOR ne diffère pas entre les deux groupes. Parmi tous les indices échocardiographiques d'IM, la surface de tente avait la sensibilité la plus élevée et le RVol la spécificité la plus élevée pour le diagnostic de l'ICM.[67]



Scatter plots showing the correlation of effective regurgitant orifice area (ERO) with (A) peak myocardial systolic velocity (Sm), and (B) mitral annulus E/Em ratio. [67]

Figure 25 : Corrélation entre SOR et le rapport E/E'.

Grigioni et al. ont démontré qu'une SOR  $\geq 20$  mm ou une RVol de 30 mL sont des prédicteurs d'un doublement de la mortalité par rapport aux patients sans IM. Cela se compare à une SOR  $\geq 40$  mm<sup>2</sup> pour la prédiction d'un mauvais pronostic chez les patients atteints de valvulopathie dégénérative. En termes pratiques, rien de plus qu'une IM fonctionnelle légère a des implications pronostiques importantes. L'IMs peut être causée par tout processus qui déforme la géométrie ventriculaire. L'ampleur de la distorsion de l'anatomie normale est un déterminant plus important du degré d'IM que le degré de dysfonctionnement du VG. La force de fermeture est générée par la contraction systolique du myocarde ventriculaire entraînant le sang contre la valve et poussant les feuillets ensemble. Des informations importantes peuvent être obtenues à partir d'une évaluation systématique de l'ensemble de l'appareil mitral et du myocarde ventriculaire sous-jacent. C'est par nature un problème dynamique et cela rend difficile l'évaluation de la gravité. Il faut veiller à ne pas sous-estimer son importance.[68]

#### Characteristics of mitral regurgitation due to asymmetric and symmetric tethering

	Asymmetric	Symmetric
Aetiology	Inferoposterior MI	Multiple MI or non-isaemic cardiomyopathy
Tethering	Marked posterior tethering of the posterior leaflet	Both leaflets tethered and displaced apically
Tenting	Increased	Markedly increased
Annulus	May be dilated	Dilated, flattened, and decreased systolic contraction
Remodelling	Localized to inferoposterior wall	Global dilation with increased sphericity
MR jet	Posteriorly directed, eccentric	Usually central

[68]

Tableau 8 : critères et caractéristiques de l'IM symétrique et asymétrique.

#### 1-d. « Répercussion à distance » de l'insuffisance mitrale :

Enfin, l'évaluation de l'insuffisance mitrale fonctionnelle ne serait pas complète sans une mesure de la taille des oreillettes, l'évaluation de la fonction ventriculaire droite, de la sévérité de l'insuffisance tricuspide et l'estimation des pressions pulmonaires à partir de la vitesse du flux régurgitant tricuspide

#### 2. Echographie d'effort :

Du fait du caractère dynamique de l'IMs, l'échographie d'effort peut aider à évaluer la fuite dans certaines situations. En présence d'une IM moyenne, l'apparition d'une dyspnée, l'aggravation de la fuite et l'élévation des pressions pulmonaires seraient des arguments en faveur d'une chirurgie valvulaire, lorsqu'elle accompagne un geste de revascularisation. Lancellotti et Piérard [50] ont de plus montré que l'augmentation de la SOR  $> 13$  mm<sup>2</sup> lors de l'effort, était associée à une augmentation du risque relatif de décès et d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.

Si la faisabilité de la quantification de l'IM ischémique à l'effort a été indiscutablement démontrée par des équipes hautement qualifiées, la fiabilité de son application dans l'IM organique/primaire apparaît plus discutable. Dans l'IM ischémique, ce caractère dynamique définirait une population à morbidité et mortalité accrues. Ces modifications dynamiques sont la conséquence des variations des conditions de charge qui induisent une augmentation ou parfois une diminution transitoire de la SOR et du VR. Sur une table d'échographie d'effort, le patient étant semi-allongé, l'opérateur peut obtenir de nombreux paramètres échographiques en cours d'effort puis en récupération et les comparer aux valeurs de repos. Une majoration de la SOR supérieure ou égale à 13 mm<sup>2</sup> identifie pour certaines équipes un sous-groupe de patient à risque d'évènements cardiaques (décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque).[69]

L'existence d'une fuite tricuspide permet également d'apprécier l'évolution de la pression artérielle pulmonaire, dont l'élévation précoce et significative à l'effort est également un facteur pronostique défavorable. La FEVG est mesurée au repos et à l'effort, et permet d'estimer le degré de réserve contractile. Enfin, il est possible d'évaluer l'asynchronisme dynamique qui pourrait être lié à la sévérité de l'IM à l'effort et à la diminution du volume VG éjecté.

Une augmentation de SOR  $\geq 13$  mm<sup>2</sup> induite par l'exercice est associée à une morbidité et une mortalité accrues. L'écho à l'effort peut être particulièrement utile dans l'IM fonctionnelle dans trois circonstances :

- 1 où le degré de dyspnée d'effort ne correspond pas à l'étendue du dysfonctionnement VG ou degré de régurgitation au repos ;
- 2 où il y a un œdème pulmonaire sans cause évidente ;
- 3 où une revascularisation chirurgicale est entreprise chez les personnes atteintes d'IM ischémique modérée au repos lorsque le développement d'une IM sévère à l'effort pourrait inciter à l'ajout d'une procédure de réparation de la valve mitrale

Stages of Secondary MR					
Grade	Definition	Valve Anatomy	Valve Hemodynamics*	Associated Cardiac Findings	Symptoms
<b>A</b>	<b>At risk of MR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal valve leaflets, chords, and annulus in a patient with coronary disease or cardiomyopathy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No MR jet or small central jet area &lt;20% LA on Doppler</li> <li>Small vena contracta &lt;0.30 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal or mildly dilated LV size with fixed (infarction) or inducible (ischemia) regional wall motion abnormalities</li> <li>Primary myocardial disease with LV dilation and systolic dysfunction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptoms due to coronary ischemia or HF may be present that respond to revascularization and appropriate medical therapy</li> </ul>
<b>B</b>	<b>Progressive MR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regional wall motion abnormalities with mild tethering of mitral leaflet</li> <li>Annular dilation with mild loss of central coaptation of the mitral leaflets</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ERO &lt;0.20 cm<sup>2</sup></li> <li>Regurgitant volume &lt;30 mL</li> <li>Regurgitant fraction &lt;50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regional wall motion abnormalities with reduced LV systolic function</li> <li>LV dilation and systolic dysfunction due to primary myocardial disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptoms due to coronary ischemia or HF may be present that respond to revascularization and appropriate medical therapy</li> </ul>
<b>C</b>	<b>Asymptomatic severe MR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regional wall motion abnormalities and/or LV dilation with severe tethering of mitral leaflet</li> <li>Annular dilation with severe loss of central coaptation of the mitral leaflets</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ERO <math>\geq 0.20</math> cm<sup>2</sup></li> <li>Regurgitant volume <math>\geq 30</math> mL</li> <li>Regurgitant fraction <math>\geq 50\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regional wall motion abnormalities with reduced LV systolic function</li> <li>LV dilation and systolic dysfunction due to primary myocardial disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptoms due to coronary ischemia or HF may be present that respond to revascularization and appropriate medical therapy</li> </ul>
<b>D</b>	<b>Symptomatic severe MR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regional wall motion abnormalities and/or LV dilation with severe tethering of mitral leaflet</li> <li>Annular dilation with severe loss of central coaptation of the mitral leaflets</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ERO <math>\geq 0.20</math> cm<sup>2</sup></li> <li>Regurgitant volume <math>\geq 30</math> mL</li> <li>Regurgitant fraction <math>\geq 50\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regional wall motion abnormalities with reduced LV systolic function</li> <li>LV dilation and systolic dysfunction due to primary myocardial disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HF symptoms due to MR persist even after revascularization and optimization of medical therapy</li> <li>Decreased exercise tolerance</li> <li>Exertional dyspnea</li> </ul>

\*Several valve hemodynamic criteria are provided for assessment of MR severity, but not all criteria for each category will be present in each patient. Categorization of MR severity as mild, moderate, or severe depends on data quality and integration of these parameters in conjunction with other clinical evidence.

†The measurement of the proximal isovelocity surface area by 2D TTE in patients with secondary MR underestimates the true ERO due to the crescentic shape of the proximal convergence.

2D indicates 2-dimensional; ERO, effective regurgitant orifice; HF, heart failure; LA, left atrium; LV, left ventricular; MR, mitral regurgitation; and TTE, transthoracic echocardiogram.

Tableau 9 : grades de l'IM secondaire.

#### IV. Pronostic :

Plusieurs études ont évalué la relation entre la gravité de l'IM et le pronostic dans l'IM secondaire. Tous sont observationnels, la plupart comprennent un mélange d'étiologies ischémiques et non ischémiques, et différentes méthodes ont été utilisées pour évaluer l'IM. Ces études suggèrent que tout degré d'IM est associé à un risque accru de mortalité en analyse multi variée. Sur les 5 études

quantitatives, 3 ont montré qu'une largeur de vena contracta  $> 0,4$  cm, ou SOR  $0,2$  cm<sup>2</sup> étaient associées à une mortalité plus élevée, 1 n'a montré aucune association de gravité de l'IM avec la mortalité, mais a montré que la vena contracta largeur  $> 0,4$  cm prédit le critère combiné de mortalité, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de transplantation, et 1 n'a montré aucun effet de SOR sur la mortalité. Ce dernier était une étude de 558 patients d'une clinique d'insuffisance cardiaque avancée à la clinique Mayo. Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les patients avec ou sans SOR  $> 0,2$  cm<sup>2</sup>, ce qui suggère que l'influence pronostique de la gravité de l'IM est plus importante au début et moins importante plus tard au cours de la maladie, lorsque la dilatation du VG est extrême et que l'insuffisance cardiaque avancée est établie. Cependant, les considérations hémodynamiques expliquent facilement les différences entre les études. La plupart des études n'ont pas rapporté le VTDVG et aucune n'a rapporté la vitesse maximale de l'IM hors la SOR doit être indexé pour VTDVG pour déterminer la gravité d'IM.[57]

Dans une étude rétrospective de Rossi [13][20] sur 1256 patients avec insuffisance cardiaque, la présence d'une IM sévère est un facteur pronostique indépendant de la FEVG, que ce soit en cas de myocardiopathie ischémique (HR=2 ; IC 95% (1,5-2,6),  $p<0,0001$ ) ou non ischémique (HR=1,9 ; IC 95% (1,4-2,7),  $p=0,002$ ). Du fait de l'aggravation du pronostic des patients avec IMs, son traitement représente un enjeu important.

La SOR était mesurable chez 81% des patients atteints d'IM sévère mais seulement chez 34% des patients atteints d'IM légère ou modérée.

Dans un récent essai multicentrique de grande envergure sur l'insuffisance cardiaque ischémique, le laboratoire principal de l'échocardiographie a évalué la gravité de l'IM chez 1852 patients (92,3% des échocardiogrammes disponibles), mais SOR par PISA n'était mesurable que chez 169 (8%)[70]

Bien que les études soient des preuves généralement acceptées que l'IM secondaire est associée à un mauvais pronostic, elles ne constituent pas des preuves suffisamment solides pour qu'un document d'orientation modifie la définition de l'IM sévère. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si l'indexation de SOR ou de RVol Par le VTDVG pour améliorer la valeur pronostique.

Contrairement à l'étude ventriculaire, qui est facilement et précisément quantifiée, la quantification de la gravité d'IM est un art imparfait, le plus souvent réalisé en calculant la SOR et RVol en utilisant la méthode PISA par échocardiographie 2D. Cependant, PISA a de nombreuses limites et ne devrait pas être le seul critère pour déterminer la gravité de l'IM.

Marwick et al. soutiennent que la redéfinition de l'IM sévère est problématique parce que le risque accru de l'IM secondaire n'est pas clairement «purement attribuable à la gravité de l'IM». Bien que l'augmentation de la gravité de l'IM soit associée à la mortalité, même après ajustement pour les comorbidités, cela peut être lié au fait que les patients atteints d'IM secondaire sont plus âgés et ont des ventricules plus gros, plus de fibrose / infarctus, d'autres comorbidités majeures ou des variables non mesurées.

Studies Evaluating MR Severity and Prognosis*								
Study (Ref. #)	N	Type of Study	LVEDV, ml	LVEF Cutoff	Etiology of MR	Echo Core Lab	Method of Grading MR	MR as Independent Predictor of Mortality
Grigioni et al. (10)	303	Single center, observational	NR	NR	Post-MI	No	QD, PISA	ERO $\geq 0.2$ cm <sup>2</sup> and ERO 0.01-0.19 cm <sup>2</sup>
Koelling et al. (11)	1,421	Single center, observational	NR	<35%	Secondary MR 59% ischemic	No	Jet area	Moderate/severe vs. none/mild
Trichon et al. (12)	2,057	Single center, observational	NR	<40%	59% ischemic	No	LV angiogram	Graded worsening for all degrees of MR
Lancellotti et al. (13)	98	Single center, observational	146 $\pm$ 18	<45%	Ischemic	No	PISA	ERO $\geq 0.2$ cm <sup>2</sup>
Patel et al. (14)	558	Single center, observational	NR	<35%	Secondary MR 54% ischemic	No	PISA	No difference for ERO $\geq$ or $\leq 0.2$ cm <sup>2</sup>
Cioffi et al. (15)	175	Single center, observational	NR†	<40%	Secondary MR 51% ischemic	No	Jet area	Moderate/severe vs. none/mild
Grayburn et al. (16)	336	Substudy of multicenter RCT	229 $\pm$ 77	<35%	Secondary MR 57% ischemic	Yes	VCW, QD, PISA	MR not predictive of death; VCW $\geq 0.4$ cm predicted combined endpoint of death, HF hospitalization, and transplant
Rossi et al. (17)	1,256	Multicenter, observational	NR	NR	Secondary MR 62% ischemic	No	VCW, PISA	VCW $> 0.4$ cm and ERO $> 0.2$ cm <sup>2</sup>
Deja et al. (18)	1,209	Substudy of multicenter RCT	222 $\pm$ 69	<35%	Ischemic	No	ASE grading	Graded worsening for all degrees of MR

\*Excluding acute myocardial infarction (MI) studies. †Left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) index reported as 93  $\pm$  28 ml for absent/mild mitral regurgitation (MR) and 121  $\pm$  44 ml for moderate/severe MR.

ASE = American Society of Echocardiography; ERO = effective regurgitant orifice; HF = heart failure; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; NR = not reported; PISA = proximal isovelocity surface area; QD = quantitative Doppler; RCT = randomized clinical trial; VCW = vena contracta width.

Tableau 10 : Principales études évaluant la sévérité de l'IMs et le pronostic.

Thomas H. Marwick et al. [71] Ont proposé redessiner les frontières en tenant compte de la révision des recommandations dans la régurgitation mitrale secondaire. A première vue, ce changement semble éroder le processus de quantification : on pourrait considérer que la gravité et le risque d'IM sont 2 phénomènes distincts. Mais la gravité de la maladie est une construction arbitraire et l'utilisation du risque pour guider la classification de la gravité est aussi bonne, voire meilleure, que tout autre déterminant. Cependant, l'étape pose plusieurs autres problèmes.

Premièrement, si nous devons considérer que la gravité de l'IM doit être quantifiée sur la base du risque, nous devons être sûrs que le risque est purement attribuable à la gravité de l'IM. Cela est probablement faux dans l'IM secondaire, pour laquelle le risque est influencé par l'âge, la maladie cardiaque sous-jacente, l'état ventriculaire gauche et les comorbidités et autres facteurs. En fait, cette situation est un défi typique car ces autres variables influencent également la gravité de l'IM. Bien que l'association de l'IM soit un prédicteur indépendant des conséquences, il est difficile de modifier le seuil d'intervention sur cette base sans connaître les contributions d'autres facteurs.

Deuxièmement, une association avec le risque ne confirme pas que ce risque peut être traité. Dans ce cas particulier, les mérites de l'intervention valvulaire sont contestés. De plus, les arguments basés sur l'équilibre entre la mortalité par chirurgie et l'histoire naturelle ignorent l'impact des événements morbides majeurs tels que les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance rénale. En l'absence d'un essai contrôlé randomisé, des simulations statistiques intégrant ces risques ont montré qu'une approche chirurgicale agressive n'est pas justifiée dans des situations analogues telles que la sténose aortique asymptomatique.

Troisièmement, la quantification de l'IM fonctionnelle est non précise. Diverses approches quantitatives ont été décrites et, comme discuté par Beigel et Siegel, celles-ci présentent des limitations techniques ainsi qu'une variabilité entre les observateurs. De plus, les données sur la gravité et son issue clinique sont rares. L'évaluation de la gravité d'IM reste multiparamétrique dont les mesures de jet ne restent qu'une composante. Par rapport à l'IM primaire, la quantification de l'IM fonctionnelle est particulièrement difficile en raison d'un état de faible débit fréquent repoussant les limites des techniques quantitatives et parce que l'orifice régurgitant est généralement en forme de croissant, le long de la ligne de coaptation des feuillets valvulaires. [71]

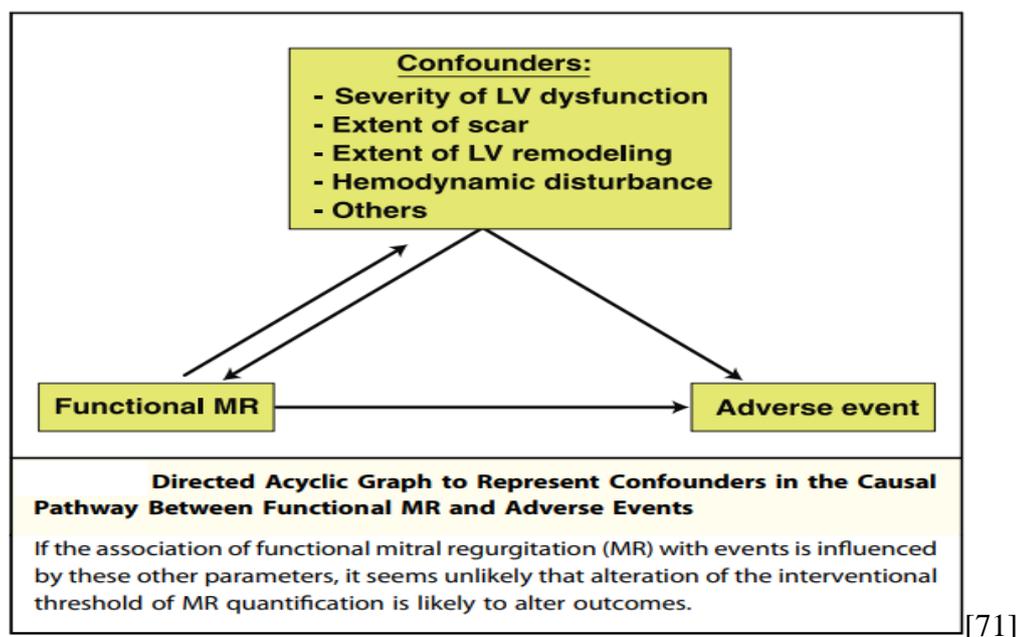


Figure 26 : les facteurs de confusion entre les événements indésirables et l'IMs [71]

### Les recommandations pour l'évaluation de la gravité de la régurgitation mitrale fonctionnelle devraient-elles être redéfinies ?

Plusieurs études non randomisées ont montré que la mortalité cardiaque est augmentée en présence d'une IM secondaire et d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (VG) réduite. Aucun critère isolé ne suffit pour établir un diagnostic d'IM sévère, la plupart des laboratoires d'échocardiographie n'utilisent pas la technique volumétrique car elle prend du temps et peut être associée à des erreurs importantes dues à une détection des bords endocardiques peu fiable. En outre, les calculs du volume d'éjection peuvent être imprécis car ils sont généralement basés sur l'hypothèse que la chambre de chasse VG est circulaire, alors qu'en fait, des données récentes d'échocardiographie tridimensionnelle et de tomodensitométrie ont montré qu'elle est généralement ovale. Étant donné que la gravité fonctionnelle de l'IM peut être très variable, les patients doivent être évalués pendant le traitement optimal (y compris la revascularisation et / ou la thérapie de resynchronisation cardiaque) avant de les classer comme sévères.

Cependant, les associations ne sont pas toujours égales à la causalité, aux indications thérapeutiques ou au bénéfice thérapeutique. CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) sert d'exemple pour expliquer pourquoi les phénomènes associés ne doivent pas être utilisés comme cibles de traitement. Pendant des années, «on savait» que l'extrasystolie ventriculaire dans le cadre d'une fonction VG réduite était associée à un pronostic plus défavorable ainsi qu'à une incidence plus élevée de mort subite. Cependant, le CAST a clairement montré que le traitement de cette variable associée (ESV) avec des agents antiarythmiques augmentait la mortalité toutes causes confondues et sert également

d'exemple pour expliquer pourquoi les phénomènes associés ne doivent pas être utilisés comme cibles de traitement.

De multiples essais démontrent que pour l'IM secondaire (ischémique ou non ischémique), la chirurgie avec revascularisation ou réparation ou remplacement de la valve mitrale n'améliore pas le taux de survie à 5 ans. Les seuls traitements bénéfiques pour l'IM secondaire sont ceux qui améliorent la fonction ventriculaire, tels que les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Avec le développement des techniques percutanées, il peut y avoir une tendance à traiter des degrés moins sévères d'IM dans le but d'améliorer l'état des patients avec une fonction VG altérée.

Tout degré d'IM aggrave le pronostic du patient ; cependant, la chirurgie de la valve mitrale n'améliore pas le pronostic à moins que la fonction VG ne soit améliorée. Les patients Mitra Clip avec un grade d'IM  $\leq 2$  (moyenne à modérée) post-intervention ont une amélioration des symptômes, de la capacité fonctionnelle et de la taille ventriculaire. Ces résultats suggèrent qu'une IM modérée (SOR  $> 0,20$  et  $< 0,30$  cm<sup>2</sup>) n'affecte pas défavorablement ni le ventricule gauche ni le pronostic du patient et ne doit pas être classée comme sévère, malgré les dernières directives / recommandations ESC.[72]

Une revue systématique et une méta-analyse d'Anna Sannino et al. ont évalué la survie et le pronostic cardiovasculaires des patients présentant une régurgitation mitrale secondaire montrant que lorsque l'IM était catégorisé comme présent ou absent, la mortalité toutes causes confondues était significativement plus élevée chez les patients avec IM (17 études, 26 359 patients ; risque relatif [RR], 1,79 ; IC à 95%, 1,47-2,18 ;  $P < 0,001$ ,  $I^2 = 85\%$ ). De plus, l'IM secondaire était associé à un risque accru d'hospitalisation pour IC (16 études, 10171 patients; RR, 2,26; IC à 95%, 1,92-2,67;  $P < 0,001$ ,  $I^2 = 41\%$ ), mortalité cardiaque (12 études, 11 896 patients; RR, 2,62; IC à 95%, 1,87-3,69;  $P < 0,001$ ,  $I^2 = 74\%$ ), et décès par IC et transplantation (11 études, 8256 patients; RR, 1,63; 95% CI, 1,33-1,99;  $P < 0,001$ ,  $I^2 = 78\%$ ).

À notre connaissance, cette étude est la première méta-analyse à ce jour à démontrer que l'IM, même léger, est en corrélation avec les conséquences indésirables chez les patients atteints de cardiomyopathies ischémiques ou idiopathiques. Étant donné que l'IM est une conséquence intrinsèque du dysfonctionnement du VG, la causalité entre l'IM et la mortalité ne doit pas être implicite.[73]

Philipp E. Bartko et al. ont suivi l'évolution de la régurgitation mitrale secondaire qui entraîne un remodelage défavorable vers les stades tardifs de l'insuffisance cardiaque. On sait peu de choses sur l'évolution de l'IM sous thérapie dirigée (GDT) et sa relation avec le remodelage cardiaque et son issue. On a donc cherché à évaluer l'incidence, l'impact et les prédicteurs de l'IM secondaire progressive chez les patients sous GDT. Des patients atteints d'IM non sévère au départ, 81% sont restés stables alors que 19% avaient une IM progressive. Ces patients étaient plus symptomatiques ( $P < 0,001$ ), avaient une activation neurohumorale plus élevée (englobant diverses voies neurohumorales dans l'insuffisance cardiaque, toutes  $P < 0,05$ ), une taille auriculaire gauche plus grande ( $P = 0,004$ ) et plus de régurgitation tricuspide (TR,  $P = 0,02$ ).

Au suivi, les patients avec progression d'IM avaient une plus grande taille ventriculaire gauche et droite (diamètre télé diastolique ventriculaire gauche de 59 mm vs 64 mm,  $P = 0,02$ ; diamètre télé-diastolique ventriculaire droit de 35 mm vs 39 mm;  $P = 0,002$ ), des oreillettes plus dilatées (diamètre auriculaire gauche de 60 mm vs 67 mm,  $P < 0,001$ ; diamètre auriculaire droit de 57 mm vs 64 mm  $P = 0,001$ ) et une PAPS estimée plus élevée (45 mmHg vs 56 mmHg,  $P = 0,003$ ) au suivi. Il y avait plus de patients avec une fonction VG sévèrement réduite au suivi (54% vs 79%,  $P = 0,001$ ) et significativement plus de patients avec une IT secondaire plus que modéré léger (14% vs 53%  $P < 0,001$ ). De plus, on n'a pas observé d'interaction significative entre la progression de l'IM et l'IM ischémique ou non ischémique ( $P$ -pour-interaction = 0,88).

L'analyse de Kaplan-Meier a démontré une augmentation significative de la mortalité à long terme chez les patients avec IM progressive par rapport aux patients avec IM stable comparable aux patients avec IM sévère lors du recrutement de l'étude (log rank  $P < 0,001$ )

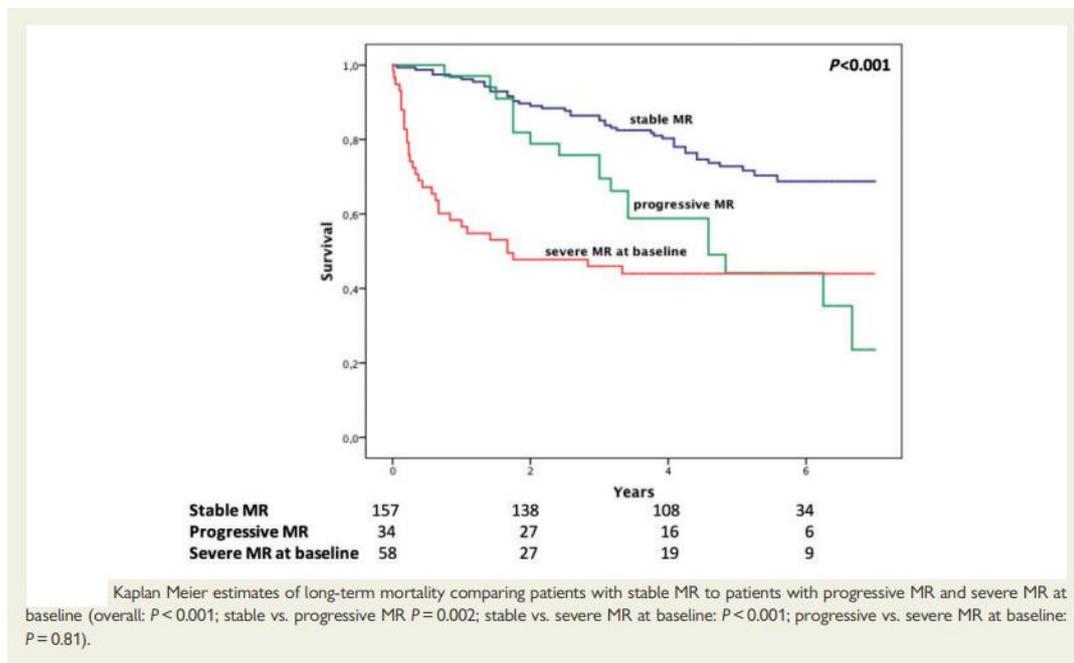
L'état symptomatique, la taille de l'oreillette gauche, l'IT et les voies neurohumorales aident à identifier les patients à risque d'IM secondaire progressive dans un processus précoce de la maladie et ouvrent la possibilité d'un suivi plus étroit et d'une intervention rapide.

Les patients atteints d'IM sévère ont un risque de décès considérablement accru mais ne concerne qu'une minorité d'environ 20% des patients. Une proportion significative de ces patients a déjà développé un phénotype avec des symptômes sévères, des neurohormones nettement élevées, cavités ventriculaires gauches (VG) profondément dilatées et fonction VG sévèrement réduite indiquant une réserve compensatoire épuisée et la fenêtre pour une intervention rapide pourrait déjà être fermée. En revanche, l'IM non sévère affecte la majorité des patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique - Environ 80% - la mortalité augmente encore indépendamment. De plus, l'IM est bien connue pour avoir une forte composante dynamique, non seulement pendant le cycle cardiaque au repos et à l'exercice, mais aussi au fil du temps progressant en sévérité et contribuant à une transition vers les stades tardifs de l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, l'IM progressive a été mise en évidence par les directives récentes comme une entité distincte.

L'IM progressive était associée à une dilatation bi ventriculaire et biauriculaire plus sévère, une PAPS estimée plus élevée et une fonction VG plus sévèrement réduite. L'IM progressive est restée un puissant prédicteur du pronostic même après ajustement pour les changements écho cardiographique morphologique et fonctionnels. Les facteurs associés à l'IM progressive étaient un état fonctionnel plus sévèrement altéré, une activation neurohumorale plus élevée - sauf pour NT-pro BNP, et une taille auriculaire gauche plus dilatée ainsi qu'une plus grande IT. Fait intéressant, la régression de l'IM sévère n'était pas associée à une amélioration du pronostic à long terme.

La présente étude, pour la première fois, définit les facteurs associés à l'IM secondaire progressive ; plus de symptômes, une activation neurohumorale plus élevée - sauf pour NT-pro BNP, une taille auriculaire gauche plus grande et plus d'IT. Nos données indiquent que l'issue tardive chez les patients atteints d'IM progressive est au moins équivalente, sinon plus grave, par rapport aux patients atteints d'IM sévère. avec rôle possible d'un orifice dynamique en tant que prédécesseur d'une lésion régurgitante en transition vers la progression.

Les données actuelles indiquent l'importance de l'IM progressive avec un risque de décès multiplié par 2,3 à 2,5 et indiquent qu'une proportion de patients atteints d'IM sévère montre une régression de la régurgitation de la valve mitrale sous thérapie dirigée. Cependant, la régression de la régurgitation de la valve mitrale ne parvient pas à diminuer le risque de mortalité associé.[74]



[74]

Figure 27 : Différences de mortalité à long terme entre l'IM stable et progressive

### Progression de la régurgitation mitrale secondaire : de l'insuffisance cardiaque à l'insuffisance cardiaque valvulaire :

L'IM secondaire est le principal prédicteur écho cardiographique de la capacité d'exercice en HFrEF. La gravité de l'IM secondaire est en corrélation avec les symptômes d'IC et avec les événements indésirables, y compris la mort et la transplantation cardiaque. La corrélation de l'IM secondaire avec les événements indésirables est indépendante des symptômes et puissante chez les patients présentant des symptômes d'IC moins sévères et un profil de risque plus faible, ce qui suggère un rôle central de l'IM secondaire dans l'aggravation et l'issue de l'IC.

Parce que l'impact symptomatique et pronostique dépend de la gravité, la quantification est importante dans l'IM secondaire. Cependant, dans l'IM «ventriculaire secondaire», l'orifice régurgitant non circulaire en forme de croissant peut limiter l'utilisation de la convergence du flux PISA et de l'évaluation de la vena contracta sur l'échocardiographie 2D, nécessitant une échocardiographie 3D pour la quantification de la gravité par Doppler couleur.

L'IM secondaire est significativement dépendante de la charge et peut apparaître sévère lors de la présentation avec une IC décompensée aiguë, s'améliorant avec le traitement de l'IC ou même se résolvant avant dans HFpEF. Outre la charge volumique, la nature dynamique de l'IM secondaire peut être évaluée avec une contrainte valvulaire échocardiographie d'effort ; la gravité de l'IM peut augmenter à l'effort en raison de l'évolution des conditions de charge, de la décompensation du VG, de l'ischémie induite ou de la dyssynchronie systolique.

L'ampleur des changements induits par l'exercice dans la gravité de l'IM n'est pas liée au degré d'IM au repos. Une augmentation d'un grade à l'effort de l'IM est observée chez environ un tiers des patients atteints d'IM secondaire modérée. Une telle augmentation de l'IM au cours d'un exercice dynamique identifie un sous-groupe de patients à haut risque d'événements cardiaques (mortalité, œdème pulmonaire aigu et aggravation de l'insuffisance cardiaque aiguë) selon Patrizio Lancellotti.

L'effet aggravant de l'IC de l'IM secondaire en fait une cible thérapeutique dès les premiers stades, exigeant l'optimisation de la prise en charge médicale au suivi non seulement pour améliorer les symptômes et la capacité fonctionnelle mais aussi pour limiter l'impact à long terme.

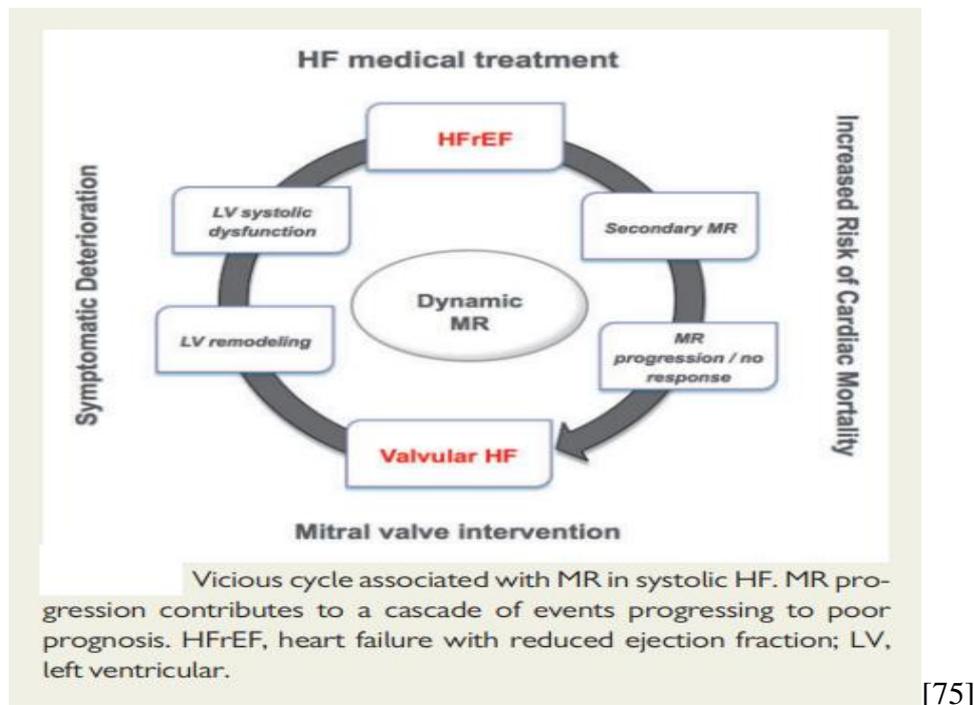
Parce que l'IM secondaire dépend de la charge, il semble prudent de ne pas étiqueter les patients comme atteints d'IM sévère jusqu'à ce qu'ils reçoivent des doses optimales de traitement médical dirigé par les recommandations et, si cela est cliniquement indiqué, qu'ils ont subi une revascularisation et / ou une thérapie de resynchronisation cardiaque

La gravité de l'IM secondaire détermine le pronostic ; cependant, l'intervention valvulaire mitrale ne se traduit pas toujours par une amélioration du pronostic, des symptômes et du remodelage inverse du ventricule gauche, ce qui pourrait être dû au fait que l'IC peut continuer à progresser, entraînant souvent une réapparition ou une aggravation de l'IM secondaire. Néanmoins, le rôle moteur de l'IM secondaire dans la perpétuation de l'IC justifie encore des recherches à cet égard pour identifier les caractéristiques secondaires de l'IM chez les patients dans le besoin et susceptibles de bénéficier d'une intervention valvulaire mitrale.

Bartko et al. [75] ont étudié l'incidence, les prédicteurs et l'impact de la progression secondaire de l'IM chez les patients atteints d'HFrEF dans le cadre d'un traitement médical dirigé par les guidelines. Ils ont recruté de manière prospective 249 patients HFrEF vus en clinique HF et les ont suivis pendant une durée médiane de 61 mois. Ils ont trouvé une progression secondaire de l'IM chez près d'un cinquième des patients, associée à une multiplication par deux du risque de décès. Ces patients avaient des symptômes plus sévères, une activation neurohormonale plus élevée, une taille auriculaire gauche plus grande et une régurgitation tricuspide plus importante, statistiquement significatif. Ils n'ont trouvé aucun bénéfice pronostic associé à la régression d'IM secondaire. Les conclusions de Bartko et al. confirment en outre la corrélation de la signification secondaire de l'IM avec la gravité de l'IC, reflétée dans les symptômes, l'activation neurohormonale, le remodelage cardiaque et la congestion.

On pense actuellement qu'une intervention valvulaire mitrale devrait être proposée à un stade précoce, lorsque l'IM secondaire est une force motrice de la progression de l'IC, une cause, pas seulement un effet et un marqueur d'IC. Cependant, lorsqu'elle est évaluée avec précision, la gravité secondaire de l'IM ne répond plus au traitement conventionnel. Lorsqu'il y a progression de la gravité secondaire de l'IM malgré un traitement optimal individualisé de l'IC, il est probable que l'IC ait évolué en une IC valvulaire déterminée par une composante valvulaire de la cardiopathie. Avec des preuves plus raffinées à cet égard, les recommandations actuelles visant à proposer une intervention valvulaire mitrale si les symptômes d'IC persistent après l'optimisation du traitement de l'IC peuvent inclure la persistance de la gravité de l'IC secondaire après l'optimisation du traitement de l'IC ou la progression de la gravité de l'IC. Des preuves supplémentaires à cet égard sont nécessaires ; cependant, alors que le traitement de l'IC est approprié pour l'IC, l'intervention valvulaire mitrale semble appropriée pour l'IC valvulaire, déterminée par une composante de maladie valvulaire mitrale progressive et irréversible.

L'étude, Bartko et al. confirme la corrélation entre l'IM secondaire, la gravité de l'IC et les conséquences, identifiant la progression secondaire de l'IM comme un marqueur de l'aggravation de l'IC. Ces résultats suggèrent que l'échec de l'IM à répondre à l'optimisation du traitement de l'IC et la progression secondaire de l'IM malgré le traitement optimal de l'IC indique une progression de l'IC vers l'IC valvulaire, déterminée par la maladie de la valve mitrale. D'autres preuves, y compris une évaluation et une réévaluation de la gravité de l'IM et l'insuffisance ventriculaire sont nécessaires pour remettre en question le moment où une intervention valvulaire mitrale devrait être proposée.[75]



[75]

Figure 28 : Cercle vicieux dans l'IMs

## V. Traitement

Parce que l'IM est une composante de la maladie (dysfonctionnement grave du VG, coronaropathie ou de myocarde idiopathique), la restauration de la compétence valvulaire mitrale n'est pas en soi curative ; ainsi, la meilleure thérapie pour l'IM secondaire chronique est beaucoup moins claire qu'elle ne l'est pour l'IM primaire chronique. Les données sont limitées et il est plus difficile de définir la gravité de l'IM chez les patients avec IM secondaire que chez ceux avec IM primaire. Chez les patients atteints d'IM secondaire, le pronostic défavorable est associé à un orifice de régurgitation calculé plus petit que l'IM primaire pour de multiples raisons. L'IM progressera probablement en raison du dysfonctionnement systolique progressif du VG associé et du remodelage indésirable. En outre, il y a les effets cliniques supplémentaires d'une régurgitation même petite en présence d'une fonction systolique VG compromise et de pressions de remplissage élevées. [38]

### Traitement médical

La thérapie médicale est une recommandations CLASSE I [38], Les patients atteints d'IM secondaire chronique (stades B à D) et d'IC avec une FEVG réduite doivent recevoir un traitement GDMT standard pour l'IC, y compris des inhibiteurs de l'EC, des ARA II, des bêtabloquants et / ou des antagonistes de l'aldostérone. (Niveau de preuve : A)

Un traitement de resynchronisation cardiaque avec stimulation biventriculaire est recommandé pour les patients symptomatiques atteints d'IM secondaire sévère chronique (stades B à D) qui ont une indication du traitement par dispositif. CLASSE I (Niveau de preuve : A)

Un traitement médicamenteux optimal est indispensable dans la prise en charge thérapeutique de l'IMs, et reste en première ligne dans les recommandations. Les inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes et les bêtabloquants, par leur effet anti-remodelage peuvent favoriser la diminution de la fuite. De même les diurétiques jouent sur la partie charge-dépendante de l'IM. La resynchronisation cardiaque, lorsqu'elle est indiquée, peut participer à la réduction de l'IM.[76]

## Sacubitril / valsartan pour réduire la régurgitation mitrale secondaire Raffinement de la thérapie médicale dirigée par les guidelines :

Actuellement des thérapies établies pour l'IM secondaire visent à améliorer le déséquilibre entre les forces de traction et de fermeture en traitant lui-même le VG malade sous-jacent. La thérapie de resynchronisation cardiaque chez des patients sélectionnés avec une fraction d'éjection du VG réduite (FEVG) et une dyssynchronie électromécanique réduit l'IM secondaire en synchronisant et en améliorant la contraction régionale et globale du VG, induisant souvent un remodelage inverse important qui réduit les forces de traction et améliore les forces de fermeture.

L'IM secondaire sévère est généralement définie comme une SOR  $\geq 0,2$  cm<sup>2</sup> ou un volume de régurgitation  $> 30$  mL (dans les directives européennes). Bien qu'il existe une grande discussion sur le seuil qui décrit le mieux l'IM secondaire sévère, le grade de l'IM doit également être interprété à la lumière de l'étendue de la dilatation du VG.

Wilfried Mullens et al. [77] ont montré qu'il est intéressant de noter qu'après 12 mois, le SOR était significativement plus réduite chez les patients traités avec des doses maximales tolérables de sacubitril / valsartan par rapport au valsartan (réduction absolue de SOR  $-0,058$  cm<sup>2</sup> versus  $-0,018$  cm<sup>2</sup> ; réduction relative 30% versus 9%). De même, le sacubitril / valsartan s'est avéré plus efficace pour réduire le volume régurgitant et pour induire un remodelage inverse supplémentaire lors du suivi. La réduction plus prononcée du volume télé diastolique VG (et peut-être aussi de la sphéricité VG) dans le groupe sacubitril / valsartan devrait également conduire à une réduction plus prononcée des forces de fixation.

Une plus grande amélioration des forces de fermeture pourrait également expliquer la réduction plus prononcée de SOR dans le sacubitril / valsartan. Ceci est probablement à la fois le résultat d'une réduction chronique de la pression auriculaire gauche (illustrée par le volume auriculaire gauche) et d'une amélioration de la contractilité VG.

Cet essai suggère que le sacubitril / valsartan devrait faire partie intégrante du traitement médical de l'IM secondaire. Il est peut-être important de reconnaître que la FEVG est un marqueur moins précis de la fonction VG en présence d'IM sévère, car le volume régurgitant diminue le volume télé systolique du VG, augmentant ainsi la FEVG.[77]

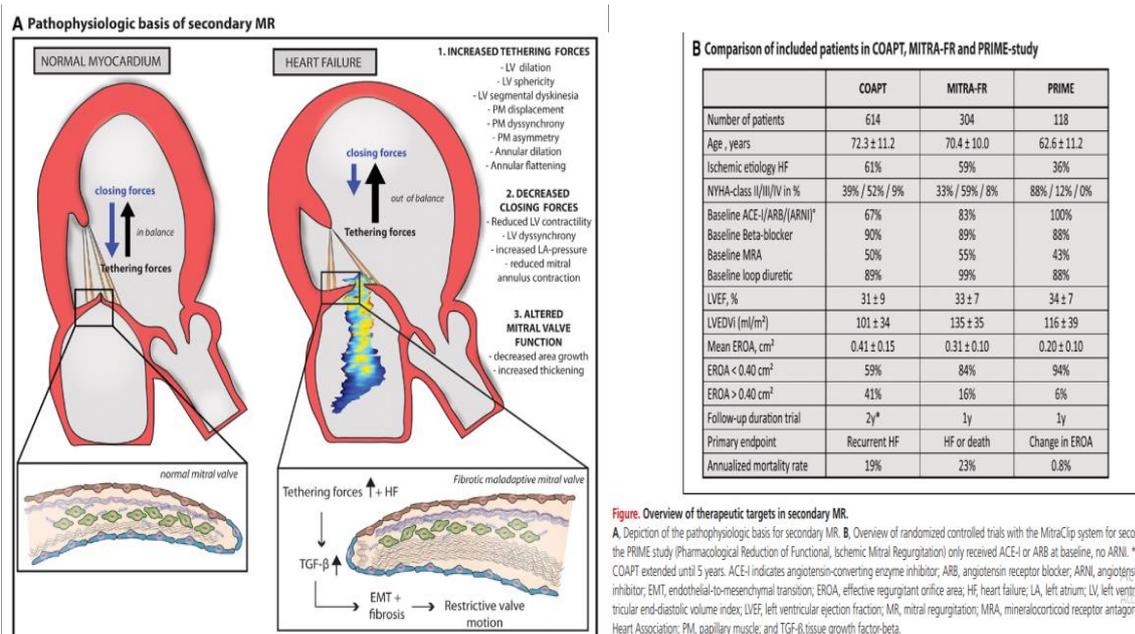


Figure 29 : Pathophysiologie et traitement de l'IMs.

## Le rôle de l'hypertension artérielle dans la régurgitation de la valve mitrale :

Bien que les agents antihypertenseurs puissent améliorer les paramètres hémodynamiques et le remodelage ventriculaire gauche dans l'IM primaire, il n'y a aucune preuve solide de bénéfice clinique. En revanche, un effet bénéfique de ces médicaments sur l'IM secondaire est mieux établi. De plus, il n'y a aucune étude évaluant un avantage possible des cibles de pression artérielle plus basse dans l'IM. En revanche, il n'y a pas de consensus concernant la thérapie médicale qui peut modifier l'histoire naturelle de la maladie ou retarder la nécessité d'un traitement interventionnel.

Du point de vue physiopathologique, l'hypertension est étroitement, bien qu'indirectement, liée à une régurgitation mitrale secondaire. Un mécanisme sous-reconnu également censé participer à la pathogenèse de l'IM secondaire dans les deux types d'IC (HFrEF et HFpEF) est l'augmentation de la pression auriculaire gauche (OG) et la dilatation de l'OG qui favorisent la fuite valvulaire mitrale (coaptation altérée des feuillets pendant la systole) et la dilatation de l'anneau mitral.

De plus, la présence de fibrillation auriculaire (FA) peut contribuer à l'aggravation de l'IM, car elle provoque un élargissement de l'OG et par conséquent une dilatation de l'anneau mitral.

En 1996, **Levine et al.**, Basés sur le principe de Torricelli et l'équation de Gorlin, ont proposé que le volume de régurgitation mitrale (MRV) puisse être calculé par l'équation suivante:  $MRV = MROA \times C \times Ts \times \sqrt{LVsm - LAsm}$ , où MROA est la zone de l'orifice mitral régurgitant, C est une constante, Ts est la durée de la systole, LVsm est la pression moyenne systolique ventriculaire gauche et LAsm est la pression systolique auriculaire gauche moyenne [LVsm-LAsm = pression moyenne gradient (MPG)]. En cas d'hypertension coexistante, la LVsm est augmentée en raison d'une postcharge élevée et la MRV augmente, donc l'IM s'aggrave.

En termes d'IM secondaire, l'hypertension peut constituer un facteur de risque majeur. [201-202] en soi ou par précipitation d'entités cliniques telles que l'IC, CAD et FA qui prédisposent à la pathologie de la valve mitrale. Cependant, aucune association entre l'hypertension et la présence ou la sévérité de l'IM secondaire dans HFpEF ou HFrEF n'a été observée dans un grand registre récent avec 4842 patients IC. D'autre part, une relation plus étroite entre l'hypertension et la dilatation annulaire pure (généralement observée dans les cas d'IM secondaire) par rapport à d'autres causes d'IM primaire ou secondaire sévère a été trouvée par **Glower** et al. dans une étude portant sur 535 patients nécessitant une réparation de la valve mitrale.

Certaines études ont rapporté que la présence à la fois d'hypertension et d'IM peut produire un impact additif sur la géométrie VG. Le traitement antihypertenseur optimal chez les hypertendus atteints d'IM n'est pas clairement défini. Quoique le traitement médical est considéré comme obligatoire dans l'IM secondaire, en particulier lorsqu'il est causé par HFrEF. Contrairement à l'IM primaire, un effet bénéfique du traitement avec des agents antihypertenseurs à la fois sur la fonction valvulaire et les résultats cliniques est bien établi ; cependant, ce bénéfice est principalement attribué à un impact favorable du traitement médical sur la maladie sous-jacente [203-204]. La nature dynamique de l'orifice d'IM, qui diminue avec la réduction du volume VG, facilite probablement une réponse favorable aux médicaments vasoactifs. Le traitement par les inhibiteurs du ARAII a été associé à une survie et une survie sans événement significativement meilleures dans un registre japonais qui comprenait 296 patients avec IDM et au moins une IM modérée et des résultats similaires ont été observés dans une autre étude rétrospective au Japon avec 551 patients avec IM et au moins une IM légère. De plus, **Levine** et al. ont suggéré qu'une dose élevée d'ACEI (énalapril) associée à des nitrates réduisait la gravité de l'IM, ainsi qu'une augmentation de la FEVG et une diminution du VTDVG, chez 99 patients avec une fonction systolique du VG altérée. Le même groupe de recherche a testé les effets de doses élevées de lisinopril et de dinitrate d'isosorbide chez des patients présentant une IM secondaire d'au moins grade 3/4 et a observé une diminution de la gravité de l'IM uniquement chez les patients avec un VG moins dilaté.

**Capomolla** et al. a comparé 45 patients atteints d'IC avec FEVG altérée traités avec du carvedilol à 45 témoins appariés et a rapporté une diminution du volume de régurgitation mitrale et de SOR dans le groupe de traitement, ainsi qu'une amélioration de la FEVG et du VES et une réduction du DTSVG, des VTSVG et VTDVG indexés. En outre, les diurétiques et les vasodilatateurs ont été prouvés pour atténuer l'IM secondaire dans de petites études plus anciennes qui évaluaient les indices hémodynamiques chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque congestive et de FEVG sévèrement altérée. Dans l'ensemble, le traitement médical de la cause sous-jacente est considéré comme obligatoire dans IM secondaire. [78]

Study	Design	Follow-up duration	Participants	Condition	Drug intervention	Primary outcome	Outcomes
					control group (n = 45)	Change in myocardium physiology	p = 0.00001, LVEDV index: 135 ± 38 vs 143 ± 52 mL/m <sup>2</sup> , p = 0.003, LVESV index: 93 ± 37 vs 107 ± 39 mL/m <sup>2</sup> , p = 0.00001, LVESD: 56 ± 9 vs 65 ± 10 mL, p = 0.006, and increased LVEF: 29 ± 9% vs 25 ± 7%, p = 0.004, DT: 196 ± 63 vs 132 ± 45 ms, p = 0.0001, forward SV: 77 ± 15 vs 61 ± 13 mL, p = 0.004.
Okum et al. 2016 [51]	Retrospective	NA	296	Moderate to severe MR due to CAD	Any RAAS inhibitor (n = 130 patients) vs no RAAS inhibitor (n = 166 patients)	Survival, event-free survival	Use of RAAS inhibitors was associated with significantly better survival (p = 0.006) and event-free survival (p = 0.02). No use of RAAS inhibitors independent predictor of cardiac events (p = 0.048).
Kim et al. 2017 [52]	Retrospective	NA	551	At least mild MR due to CAD	Any RAAS inhibitor (n = 395 patients) vs no RAAS inhibitor (n = 156 patients)	All-cause mortality, cardiac death, and composite of cardiac death and heart failure	Use of RAAS inhibitors was associated with significantly lower all-cause mortality (9% vs 25%, p = 0.001), cardiac mortality (3% vs 13%, p = 0.009), and incidence of the composite of cardiac death and heart failure (7% vs 20%, p = 0.025).

ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB angiotensin receptor blocker, BP blood pressure, CAD coronary artery disease, CCB calcium channel blocker, CI confidence interval, CO cardiac output, DT deceleration time, EROA effective regurgitant orifice area, FU follow-up, HF heart failure, HR hazard ratio, IV intravenous, LA left atrium/left atrial, LV left ventricle/left ventricular, LVEDD left ventricular end-diastolic diameter, LVEDP left ventricular end-diastolic pressure, LVEDV left ventricular end-diastolic volume, LVEF left ventricular ejection fraction, LVESD left ventricular end-systolic diameter, LVESV left ventricular end-systolic volume, LVESWS left ventricular end-systolic wall stress, MR mitral regurgitation, MROA mitral regurgitation orifice area, MVP mitral valve prolapse, NA not available, NS non-significant, NYHA New York Heart Association, PAMP pulmonary artery mean pressure, PAWP pulmonary artery wedge pressure, PCWP pulmonary capillary wedge pressure, RA right atrium/right atrial, RAP right atrial pressure, RAAS renin-angiotensin-aldosterone system, RCT randomized controlled trial, RF regurgitation fraction, RVol regurgitation volume, SV stroke volume, TR tricuspid regurgitation, VC vena contracta

\*p value for the specific comparison is not provided

Study	Design	Follow-up duration	Participants	Condition	Drug intervention	Primary outcome	Outcomes
					nitrates, diuretics (no control)	Change in myocardium physiology	p < 0.01; TR velocity volume index: 27 ± 14 to 8 ± 10 to 5 ± 6, p < 0.01. Improvement in signs and symptoms of HF and hemodynamic indices: PAWP: 30 ± 6 to 17 ± 4 mmHg, p < 0.01; CO: 3.4 ± 0.9 to 5.4 ± 1.5 l/min, p < 0.01; RAP: 13 ± 5 to 7 ± 4 mmHg, p < 0.01; PAMP: 42 ± 5 to 30 ± 7 to 30 ± 11 mmHg, p < 0.01; mean RA volume: 85 ± 23 to 64 ± 23 to 52 ± 14 cm <sup>3</sup> , all p < 0.01; mean LA volume: 100 ± 25 to 80 ± 19 to 65 ± 15 cm <sup>3</sup> , all p < 0.01.
Seneviratne et al. 1994 [46]	RCT	12 weeks	23	At least grade 2/4 functional MR, LVEF < 40% due to CAD	Captopril 100 mg (n = 13) vs placebo (n = 10)	Change in myocardium physiology	Captopril reduced MR area: 8.1 ± 2.1 to 1.8 ± 2 cm <sup>2</sup> vs 9 ± 2.4 to 7.1 ± 2.9 cm <sup>2</sup> , p < 0.01; LA area: 30.1 ± 5.5 to 27.1 ± 41.1 cm <sup>2</sup> vs 31.9 ± 6.7 to 31.4 ± 5.4, p < 0.05; and increased SV: 43 ± 9.6 to 60 ± 13.4 mL, vs 42 ± 10.4 to 49 ± 8.9 mL, p < 0.01; DT: 167 ± 43 to 243 ± 38 ms vs 175 ± 44 to 191 ± 61 ms, p < 0.01. Trend for decrease in LVEDD: 6.4 ± 0.3 to 6.1 ± 0.4 cm vs 6.4 ± 0.5 to 6.5 ± 0.6 cm, p = 0.06.
Levine et al. 1997 [47]	Open-label	6 months	99	Impaired systolic LV function	Upitration of ACEIs and nitrates	Change in myocardium physiology, functional status	Intensified therapy with ACEIs and nitrates improved MR severity: grade 2.1 ± 1.3/4 to 1.4 ± 1.3/4, p = 0.0002; increased LVEF: 21 ± 9 to 30 ± 13%, p < 0.001; reduced LVEDD (6.6 ± 0.9 to 6.3 ± 1 cm, p = 0.002). Sustained reduction of MR severity in patients with longer follow-up (3.1 ± 1.9 years): 1.9 ± 1.5/4 to 1.1 ± 1.3/4, p = 0.01.
Levine et al. 1998 [48]	Open-label	12 months	19	At least grade 3/4 functional MR due to impaired systolic LV function	High doses of lisinopril and isosorbite nitrate (no control)	Change in myocardium physiology, functional status	Decrease in MR severity (to grade 0-1/4) in 8 patients LVEDD ≤ 6.8 cm predicted MR improvement with a 83% sensitivity and specificity. In the whole cohort, improvement in LVEF: 20 ± 6 to 30 ± 10%, p = 0.0005; NYHA class: 3.0 ± 0.7 to 1.6 ± 0.2, p < 0.0001; HF-related hospitalizations: 2.3 ± 0.5 to 0.6 ± 0.2, p = 0.01.
Lowes et al. 1999 [49]	RCT	4 months	59	Symptomatic HF with LVEF < 35%	Carvedilol (n = 36) vs placebo (n = 23)	Change in myocardium physiology	Carvedilol improved MR severity assessed by MR ratio (defined as MR jet area/LA area): 0.26 ± 0.04 to 0.20 ± 0.04 vs 0.28 ± 0.05 to 0.41 ± 0.08, p = 0.02. Carvedilol also improved LVEF: 21 ± 1 to 31 ± 2% vs 19 ± 2 to 20 ± 2%, p = 0.0001 and reduced LV wall thickness: 1.31 ± 0.04 to 1.22 ± 0.06 cm vs 1.33 ± 0.04 to 1.41 ± 0.04 cm, p = 0.02, LV mass: 276 ± 15 to 247 ± 17 g vs 301 ± 28 to 340 ± 28 g, p = 0.01.
Capomolla et al. 2000 [50]	Observational	6 months	90	HF with LVEF < 40%	Carvedilol group (n = 45) vs	Change in myocardium physiology	Carvedilol significantly reduced RVol: 16 ± 13 vs 17 ± 24 mL, p = 0.0003, EROA: 0.13 ± 0.1 vs 0.51 ± 0.27 cm <sup>2</sup> .

Tableau 11 : Principales étude évaluant l'effet de traitement médical sur l'IMs.

### **Traitement chirurgical :**

La chirurgie de l'IM fonctionnelle reste très controversée. En l'absence de preuves formelles sur l'amélioration de la survie, sa place est limitée dans les recommandations européennes de 2017. Une étude randomisée récente [79] a comparé le pontage coronarien seul versus pontage coronarien associé à une réparation mitrale, chez des patients avec IM ischémique modérée : à un an il n'y avait pas de différence significative pour le critère primaire (remodelage VG) entre les deux groupes, ni pour le taux de décès (6-7%) ou les événements cardio-vasculaires. A deux ans, les conclusions étaient identiques. La proportion d'IM résiduelle dans le groupe pontage et réparation mitrale était de 11% versus 32% dans le groupe pontage seul ( $p < 0,001$ ).

Lorsque la chirurgie est envisagée, la réparation semble associée à une meilleure survie par rapport au remplacement valvulaire mitral (RVM), d'après la méta-analyse de Vassileva [80] (mortalité à court terme et à moyen terme du RVM par rapport à la réparation : odds ratio de 2,6 et de 1,3 respectivement ;  $p = 0,001$ ). A l'inverse, dans l'étude randomisée prospective d'Acker [81] plus récente, comparant RVM versus réparation chez des patients avec IM ischémique sévère, bien que les deux approches chirurgicales réduisaient le volume télésystolique du VG indexé à un an (critère primaire), il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. La mortalité était similaire dans les deux groupes, le taux de récurrence d'IM était de 32% dans le groupe réparation versus 2% dans le groupe RVM ( $p < 0,001$ ). Toutefois, lorsque la plastie était un succès, le remodelage inverse semblait meilleur ( $47 \pm 23\%$  versus  $64 \pm 24\%$  ;  $p < 0,001$ ). De nombreux critères cliniques et échographiques prédictifs d'un échec de réparation ont été proposés.[82] Mais identifier les « bons répondeurs » à la plastie mitrale reste un challenge.

Pour l'AHA/ACC la chirurgie de la valve mitrale est raisonnable pour les patients atteints d'IM secondaire sévère chronique (stades C et D) qui subissent un PAC ou une AVR. (IIa C)

La réparation ou le remplacement de la valve mitrale peut être envisagé chez les patients sévèrement symptomatiques (classes NYHA III à IV) atteints d'IM secondaire sévère chronique (stade D) qui présentent des symptômes persistants malgré une GDMT optimale pour l'IC. (IIbC)

La réparation de la valve mitrale peut être envisagée pour les patients atteints d'IM secondaire modérée chronique (stade B) qui subissent une autre chirurgie cardiaque. (IIbC) [38]

Pour l'ESC une chirurgie mitrale peut/ doit être effectuée en cas d'IM modérée ou sévère si une chirurgie de revascularisation coronaire est envisagée [83]

-Indication indiscutable : IM fonctionnelle sévère chez un patient bénéficiant d'un pontage coronaire, avec FE VG > 30% (I C)

-Indication possible :

IM fonctionnelle modérée chez un patient bénéficiant d'un pontage coronaire (IIa C)

IM fonctionnelle sévère chez un patient symptomatique avec FE VG < 30%, mais pouvant bénéficier d'un pontage coronaire et présentant des critères de viabilité (IIa C)

- Indication à discuter : IM fonctionnelle sévère avec FE VG > 30%, chez un patient restant symptomatique malgré un traitement médical optimal (incluant la resynchronisation si besoin), peu de comorbidités, en l'absence d'indication de revascularisation (IIb C)

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2017 BY THE AMERICAN HEART ASSOCIATION, INC. AND THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION  
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 79, NO. 2, 2017  
ISSN 0735-1097/\$36.00  
http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.011

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: FOCUSED UPDATE

**2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease**

Recommendations for Secondary MR Intervention

COR	LOE	RECOMMENDATIONS	COMMENT/RATIONALE
Ia	C	Mitral valve surgery is reasonable for patients with chronic severe secondary MR (stages C and D) who are undergoing CABG or AVR.	2014 recommendation remains current.
Ia	B-R	It is reasonable to choose chordal-sparing MVR over downsized annuloplasty repair if operation is considered for severely symptomatic patients (NYHA class III to IV) with chronic severe ischemic MR (stage D) and persistent symptoms despite GDMT for HF.	<b>NEW:</b> An RCT has shown that mitral valve repair is associated with a higher rate of recurrence of moderate or severe MR than that associated with mitral valve replacement (MVR) in patients with severe, symptomatic, ischemic MR, without a difference in mortality rate at 2 years' follow-up.
Ib	B	Mitral valve repair or replacement may be considered for severely symptomatic patients (NYHA class III to IV) with chronic severe secondary MR (stage D) who have persistent symptoms despite optimal GDMT for HF (125,127,130-140).	2014 recommendation remains current.
Ib	B-R	In patients with chronic, moderate, ischemic MR (stage B) undergoing CABG, the usefulness of mitral valve repair is uncertain (7,72).	<b>MODIFIED:</b> LOE updated from C to B-R. The 2014 recommendation supported mitral valve repair in this group of patients. An RCT showed no clinical benefit of mitral repair in this population of patients, with increased risk of postoperative complications.

See Online Data Supplement 18 (Updated From 2014 AHA/ACC Guideline)

- Si indication d'un pontage coronaire:
  - FE > 30% chirurgie **IC**
  - FE < 30% chirurgie **IaC**
- Pas d'indication d'un pontage:
  - FE > 30%
    - Si risque chirurgical : chirurgie **IbC**
    - Si risque chirurgical : Mitraclip **IbC**
  - FE < 30% Heart Team **IbC**
    - Mitraclip ou chirurgie valvulaire
    - Assistance circulatoire
    - Transplantation

- IM secondaire sévère chronique (stades C et D) qui subissent un PAC ou une AVR. **Ia C**
- patients sévèrement symptomatiques (classes NYHA III à IV) IM secondaire sévère (stade D) symptômes persistants malgré une GDMT. **IbC**
- IM secondaire modérée (stade B) qui subissent une autre chirurgie cardiaque. **IbC**

**Indications for mitral valve intervention in chronic secondary mitral regurgitation\***

Recommendations	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>
Surgery is indicated in patients with severe secondary mitral regurgitation undergoing CABG and LVEF >30%.	<b>I</b>	<b>C</b>
Surgery should be considered in symptomatic patients with severe secondary mitral regurgitation, LVEF <30% but with an option for revascularization and evidence of myocardial viability.	<b>Ia</b>	<b>C</b>
When revascularization is not indicated, surgery may be considered in patients with severe secondary mitral regurgitation and LVEF >30% who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and have a low surgical risk.	<b>Ib</b>	<b>C</b>
When revascularization is not indicated and surgical risk is not low, a percutaneous edge-to-edge procedure may be considered in patients with severe secondary mitral regurgitation and LVEF >30% who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and who have a suitable valve morphology by echocardiography, avoiding futility.	<b>Ib</b>	<b>C</b>
In patients with severe secondary mitral regurgitation and LVEF <30% who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and who have no option for revascularization, the Heart Team may consider a percutaneous edge-to-edge procedure or valve surgery after careful evaluation for a ventricular assist device or heart transplant according to individual patient characteristics.	<b>Ib</b>	<b>C</b>

CABG = coronary artery bypass grafting; CRT = cardiac resynchronization therapy; LVEF = left ventricular ejection fraction.  
\*See section 6.2.1 for quantification of secondary mitral regurgitation, which must always be performed under optimal treatment.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.

Tableau 12 : Recommandations pour le traitement chirurgical de l'IMs ESC 2017- ACC/AHA 2014/2017.

## Résultats précoces et à long terme de la chirurgie : pour la régurgitation mitrale secondaire avec un cœur endommagé

La chirurgie de la régurgitation mitrale secondaire est encore controversée, surtout lorsque le ventricule gauche est endommagé. Cependant, dans la régurgitation secondaire de la valve mitrale, la présence d'une régurgitation mitrale même modérée est associée à un pronostic aggravé. La correction de l'insuffisance mitrale secondaire est susceptible d'être bénéfique, bien que des preuves claires restent insuffisantes. Le Mitra clip (Abbott Vascular, Menlo Park, CA) s'est avéré sûr et efficace pour un certain sous-groupe de patients, mais ne semble pas offrir un contrôle supérieur de la régurgitation mitrale par rapport à la chirurgie. La chirurgie de la valve mitrale peut offrir de plus grands bénéfices en postopératoire sur le long terme Si elle est accompli sans augmenter la mortalité ou la morbidité périopératoires. La clarification des résultats précoces et à long terme de la correction chirurgicale de la régurgitation secondaire de la valve mitrale dans les cœurs dilatés et endommagés est très importante.

**Hideki Kitamura** et al. [84] a étudié rétrospectivement les résultats opératoires et à long terme de la chirurgie de la valve mitrale pour la régurgitation mitrale secondaire avec une fonction ventriculaire gauche réduite et VG dilatée pour identifier les prédicteurs de réhospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque et de la mortalité après une chirurgie de la valve mitrale.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'établissement et la nécessité d'obtenir le consentement écrit des patients a été supprimée en raison de la conception de l'étude rétrospective.

Dans cette étude, on a appliqué à la fois la réparation et le remplacement mitral. Cependant, on a choisi le remplacement valvulaire pour les patients plus sévères. Comme il a été démontré que le remplacement de la valve mitrale nécessite des temps opératoires, de perfusion et de clampage croisés plus courts, cette stratégie pourrait contribuer à de bons résultats précoces.

Les taux de réhospitalisation sont encore élevés, à 31,6% à 3 ans et 46,3% à 5 ans. Cela peut refléter le fait que même avec un bon contrôle de l'insuffisance mitrale après une chirurgie ouverte, un dysfonctionnement ventriculaire gauche persiste. Cependant, ces résultats impliquent qu'une fonction cardiaque réduite ne représente pas en soi une contre-indication à la chirurgie.

En raison du caractère rétrospectif de l'enquête, cette étude n'a pas inclus de groupe témoin. On ne sait pas si la correction chirurgicale de la régurgitation mitrale secondaire apporte un bénéfice sur la mortalité à long terme. Cependant, étant donné que plusieurs articles ont rapporté un mauvais pronostic de régurgitation mitrale secondaire et ces bons résultats opératoires, on peut proposer une chirurgie de la valve mitrale ouverte si le patient peut tolérer la chirurgie et suggèrent que la chirurgie ouverte de la valve mitrale pourrait être applicable à la régurgitation mitrale secondaire, même dans un cœur dilaté et endommagé lorsque le patient peut tolérer l'opération. Des investigations plus poussées, y compris des essais contrôlés randomisés, sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de la chirurgie de la valve mitrale pour la régurgitation mitrale secondaire de à long terme.[84]

La Fonction ventriculaire gauche et régurgitation mitrale secondaire étant donné que l'impact pronostique des interventions VM pour l'IM secondaire est inconnu, on ne sait toujours pas si l'IM est un marqueur ou un médiateur du pronostic, c'est-à-dire si l'IM indique un stade avancé d'insuffisance cardiaque ou augmente elle-même le risque.

**Kamperidis** et al. a démontré avec speckle-tracking échocardiographie chez des patients appariés pour la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) mais à divers degrés d'IM secondaire que ceux qui ont une IM grave avaient une déformation longitudinale globale altérée, indiquant une fonction VG plus détériorée que la FEVG ne le suggère. La FEVG est un imparfait paramètre de la fonction systolique VG dans l'IM en raison de sa dépendance à la charge. Comme un paramètre indépendant de la charge de la fonction VG n'est pas encore disponible pour la routine clinique, la fraction d'éjection directe (calculée comme le volume d'éjection divisé par le volume de fin diastolique VG) ou le GLS semble être supérieure à la FEVG pour évaluer la fonction systolique du VG dans l'IM.

L'IM secondaire reste un défi diagnostique et thérapeutique. Les indications pour les interventions sont une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement médical et un dispositif optimal. La réparation chirurgicale VM est indiquée dans l'IM secondaire sévère et les options de revascularisation coronaire. TMVR émerge avec de nombreux nouveaux appareils. Une réparation bord à bord par transcathéter peut être envisagée pour les patients à haut risque de chirurgie selon les guidelines actuelles. Cependant, l'impact pronostique de toute intervention chirurgicale ou transcathéter VM n'est pas prouvé, ce qui renforce la nécessité d'études cliniques contrôlées randomisées.[85]

Study acronym	ClinicalTrials.gov identifier	Device	Control group	Key inclusion criteria	Primary outcome measures	Duration	Patients scheduled
COAPT	NCT01626079	MitraClip	Standard hospital clinical practice	Symptomatic functional MR ( $\geq 3+$ ), optimal HF therapy, NYHA II-IV, LVEF 20-50%, $>1$ HF hospitalization $< 12$ months or elevated BNP/NT-proBNP	(i) Safety: Device detachment or embolization, endocarditis requiring surgery, mitral stenosis requiring surgery, LVAD implant, heart transplant, and any device-related complications requiring non-elective cardiovascular surgery (ii) Effectiveness: Survival and recurrent HF hospitalizations	12 months 5 years	610
MITRA-FR	NCT01920698	MitraClip	GDMT	Severe MR (RV $> 30$ mL or EROA $> 20$ mm <sup>2</sup> ), NYHA $\geq$ II, LVEF 15-40%, optimal HF therapy, $>1$ HF hospitalization $< 12$ months	All-cause mortality, unplanned hospitalizations for HF	12 months	288
RESHAPE-HF2	NCT02444338	MitraClip	Optimal standard of care therapy	Clinically significant MR ( $\geq 3+$ ), optimal HF therapy, NYHA II-IV, LVEF 15-45%, $>1$ HF hospitalization $< 12$ months or elevated BNP/NT-proBNP	Cardiovascular death and composite rate of recurrent HF hospitalizations and cardiovascular death	$\geq 24$ months	420
MATTERHORN	NCT02371512	MitraClip		Clinically significant MR, LVEF 20-45%, optimal HF treatment, NYHA III-IV	Composite of death, re-hospitalization for HF, reintervention (repeat operation or repeat intervention), assist device implantation and stroke (whatever is first)	12 months	210
MITRA-CRT	NCT02592889	MitraClip	Optimized GDMT	MR $\geq 2+$ , previous CRT implantation, adequate CRT therapy without clinical response to CRT (NYHA III or NYHA II with a hospital admission for HF $< 12$ months), LVEF 15-40%	(i) Safety: Number of participants without adverse events related with the therapy (stroke, device embolization, emergent surgery/pericardiocentesis or procedural-related mortality) (ii) Effectiveness: Improvement $>10\%$ in 6MWT, no readmissions for HF, heart transplantation, or mortality	12 months	30
REDUCE FMR	NCT02325830	Carillon	Optimized GDMT	MR $\geq 2+$ , NYHA II-IV, LVEF $< 50\%$ , 6MWT 150-450 m, stable HF medication for at least 3 months	Change in regurgitant volume	12 months	180
ACTIVE	NCT03016975	Cardioband	GDMT	Clinically significant MR, NYHA II-IV, previous HF hospitalization $< 12$ months or elevated BNP	Prevalence of MR $\leq 2+$ , time to cardiovascular death, number of HF hospitalizations, improvement in 6MWT distance and KCCQ	12 months	375

6MWT, six min walk test; ACTIVE, Annular ReduCTION for Transcatheter Treatment of Insufficient Mitral Valve trial; COAPT, Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation; CRT, cardiac resynchronization therapy; EROA, effective regurgitant orifice area; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVAD, left ventricular assist device; LVEF, left ventricular ejection fraction; MATTERHORN, Multicenter, Randomized, Controlled Study to Assess Mitral Valve Reconstruction for Advanced Insufficiency of Functional or Ischemic ORIGIN; MITRA-CRT, MitraClip in Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy; MITRA-FR, Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation; MR, mitral regurgitation; MV, mitral valve; NT-proBNP, N terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association functional class; REDUCE FMR, Safety and Efficacy of the Carillon Mitral Contour System in Reducing Functional Mitral Regurgitation Associated with Heart Failure; RESHAPE-HF2, Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation; RV, regurgitation volume.

[85]

Tableau 13 : Principales études faites et en cours sur les MitraClips dans l'IMs.

### Traitements percutanés :

Parmi ces techniques, une des plus développées est celle du MitraClip® (Abbott Vascular, Santa Clara, California) [86] tentant de reproduire la technique d'Alfieri (Edge-to-Edge repair). Par un abord trans-septal, le clip est mis en place sur la partie médiane des feuillets valvulaires, et permet d'obtenir un double orifice mitral. Dans l'analyse de sous-groupe d'EVEREST II sur les IMs, la technique percutanée ne semble pas inférieure à la chirurgie conventionnelle pour le critère de jugement principal (critère combiné : absence de décès, de reprise chirurgicale et d'IM de grade 3+ ou 4+ à un an : 54% versus 50% respectivement) à un an. A 5 ans, ces taux sont de 40,5% et 28,6% respectivement .[87]

Le registre européen SENTINEL [88] regroupant 25 centres dans 8 pays, rapporte les cas de 628 patients traités avec le MitraClip entre 2011 et 2012. Une nette majorité d'entre eux (72%) avait une IMs. Le taux de succès de la procédure était élevé (95,4%). La mortalité perprocédure était de 2,9%, et la mortalité à un an de 15,3%. Le taux de réhospitalisation était de 25,8% dans le groupe avec IMs. Actuellement, le traitement percutané par MitraClip fait l'objet de recommandations de classe IIb, pour les patients symptomatiques avec IMs sévère malgré un traitement médical optimal, jugés inopérables ou à haut risque chirurgical par une équipe pluridisciplinaire, et qui ont une espérance de vie supérieure à un an.

L'insuffisance mitrale (IM) est actuellement la valvulopathie la plus fréquente et la deuxième valvulopathie la plus opérée en Europe. La réparation mitrale bord-à-bord percutanée par MitraClip®

est la seule technique validée dans les recommandations européennes sur les valvulopathies. Elle est actuellement la procédure de réparation mitrale percutanée la plus fréquemment réalisée dans le monde, avec plus de 100 000 patients traités à ce jour.

La réparation mitrale percutanée par MitraClip® a été d'abord étudiée dans l'IM primaire, avec l'étude randomisée Everest II qui a comparé la chirurgie mitrale à la réparation percutanée par MitraClip® chez 279 patients porteurs d'IM grade III ou IV. Les patients inclus dans cette étude étaient relativement jeunes ( $67,3 \pm 12,8$  ans dans le groupe MitraClip®) et opérables, avec un score STS moyen à  $5 \pm 4\%$ . La fraction d'éjection moyenne était de 60%. Moins d'événements indésirables majeurs ont été observés dans le groupe interventionnel que dans le groupe chirurgical (15% vs 48% respectivement,  $p < 0,001$ ). À 5 ans, moins de patients étaient indemnes de l'end-point composite (décès, chirurgie mitrale, réopération ou  $IM \geq 3+$ ) dans le groupe interventionnel que dans le groupe chirurgical (44,2 vs 64,3%,  $p = 0,01$ ). Cependant, au-delà de la première année, parmi les patients n'ayant pas présenté d'événement dans la première année, il n'y avait pas de différence dans le taux de critère primaire entre les patients traités par voie percutanée (69%) et ceux traités par chirurgie (75%,  $p = 0,55$ ). En effet, la différence de composite à 5 ans était essentiellement due à un grade d'IM  $\geq 3+$  et à la nécessité de réintervention, sachant que 78% des chirurgies dans le groupe interventionnel ont eu lieu dans les 6 premiers mois après le clip. La mortalité à 5 ans était similaire dans les 2 groupes (20,8% dans le bras interventionnel vs 26,8% dans le bras chirurgical,  $p = 0,4$ ).

Les recommandations actuelles de la Société Européenne de Cardiologie une chirurgie de la valve mitrale peut être discutée en cas de FEVG  $< 30\%$  après avoir envisagé les possibilités de greffe et d'assistance ventriculaire (recommandation de classe IIb, niveau d'évidence C), mais dans ce cas, la réparation percutanée bord-à-bord peut aussi être discutée. Le traitement percutanée par réparation bord-à-bord peut aussi être envisagé dans l'IM secondaire si la FEVG est  $> 30\%$ , sans indication à une revascularisation, chez un patient symptomatique et ayant un risque chirurgical jugé élevé (recommandation de classe IIb, niveau d'évidence C). [89]



Critères de faisabilité anatomique de la réparation Mitrale percutanée par MitraClip®. Les items présentés en gras correspondent à l'anatomie optimale pour une réparation bord-à-bord, alors que les items en italiques correspondent à une anatomie non optimale mais où la procédure peut être envisagée.

Figure 30 : Critères de Faisabilité anatomique de la réparation mitrale percutanée par MitraClip.

Le développement de ces thérapeutiques reste également indissociable du développement des techniques d'imagerie cardiaque, que ce soit pour la sélection des patients ou le guidage de la procédure. L'échocardiographie joue ici un rôle clé.

L'évaluation écho cardiographique est systématique de la régurgitation valvulaire mitrale pour la réparation transcathéter bord à bord. La sécurité, la faisabilité et l'efficacité de la procédure chez les patients atteints d'IM modérée à sévère ou sévère ont été démontrées par EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study). L'essai EVEREST II, comparant le dispositif MitraClip à chirurgie VM ouverte, sécurité supérieure documentée, améliorations similaires des résultats cliniques et remodelage inversé ventriculaire gauche significatif sur 12 mois, mais moins d'efficacité dans la réduction de l'IM.

Chez les patients symptomatiques atteints d'IM sévère, les paramètres dynamiques tels que les conditions de charge, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les arythmies, mais également les médicaments actuels doivent être pris en compte lors d'une évaluation approfondie car ces facteurs peuvent modifier temporairement la gravité de l'IM.

La gravité de l'IM en particulier peut être sous-estimée pendant l'anesthésie générale. Les points clés qu'il est recommandé de prendre en compte avant de commencer une évaluation invasive plus poussée sont les suivants : • La constatation d'une IM sévère chez les patients insuffisants cardiaques décompensés doit être réévaluée après une récompensations suffisante. • Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère et un bloc de branche gauche, la thérapie de resynchronisation cardiaque peut réduire l'IM fonctionnelle. • Les symptômes de dyspnée et le degré d'IM doivent être réévalués après l'optimisation des médicaments contre l'insuffisance cardiaque.

La cause sous-jacente la plus courante d'IM est la maladie dégénérative de la valve avec des pathologies d'un ou plusieurs composants de l'appareil VM. Les données montrent que dans l'IM dégénérative, la chirurgie VM est associée à un très faible risque de mortalité périopératoire et à de bons résultats à long terme dans les centres experts. Dans l'IM fonctionnelle avec des valves structurellement normales, la régurgitation est causée par une pathologie ventriculaire avec distorsion géométrique de l'appareil sous-valvulaire conduisant à un déséquilibre entre les forces de traction et de fermeture. Près de 50% des patients atteints d'IM sévère et une indication de traitement ne subissent pas de chirurgie. L'intervention qui est souvent ignorée en raison d'un risque opératoire élevé et d'un bénéfice comparativement limité parce que la pathologie sous-jacente ne peut pas être entièrement corrigée. Cependant, les données associant le risque opératoire aux résultats à long terme sont très limitées. Une option pour des patients sélectionnés inopérables ou à haut risque chirurgical a été développée en utilisant l'approche percutanée bord à bord. Les données actuelles démontrent que la procédure conduit non seulement à une amélioration symptomatique et à une réduction de l'IM, mais induit également un remodelage ventriculaire inverse. La majorité des patients de l'essai EVEREST II avaient une IM dégénérative, bien que des études ultérieures aient révélé que la plupart des patients traités dans la pratique clinique ont une IM fonctionnelle avec de meilleurs résultats, en particulier en termes de remodelage ventriculaire inverse. Les résultats susmentionnés suggèrent que les patients atteints d'IM fonctionnelle sont plus susceptibles de bénéficier de la procédure. Par conséquent, une sélection minutieuse des patients est la clé du succès.[90]

### **Réparation percutanée ou traitement médical de la régurgitation mitrale secondaire :**

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, une régurgitation mitrale secondaire sévère est associée à un mauvais pronostic. On ne sait pas si la réparation percutanée de la valve mitrale améliore les résultats cliniques dans cette population de patients.

**J.-F. Obadia** et al. [91] a réparti au hasard des patients qui présentaient une insuffisance mitrale secondaire sévère (définie comme une SOR > 20 mm<sup>2</sup> ou un volume régurgitant > 30 ml), une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 15 et 40% et une insuffisance cardiaque symptomatique, dans un rapport 1: 1, pour subir une réparation percutanée de la valve mitrale en plus de traitement médical (groupe d'intervention ; 152 patients) ou pour recevoir un traitement médical

seul (groupe témoin ; 152 patients). Le principal résultat d'efficacité était un composite de décès quelle qu'en soit la cause ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 12 mois.

À 12 mois, le taux du critère de jugement principal (le taux de décès et d'hospitalisations toutes causes) était de 54,6% (83 patients sur 152) dans le groupe d'intervention et de 51,3% (78 patients sur 152) dans le groupe témoin (odds ratio, 1,16; intervalle de confiance à 95% [IC] , 0,73 à 1,84; P = 0,53). Le taux de décès toutes causes confondues était de 24,3% (37 patients sur 152) dans le groupe d'intervention et de 22,4% (34 patients sur 152) dans le groupe témoin (hazard ratio, 1,11; IC à 95%, 0,69 à 1,77). Le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était de 48,7% (74 patients sur 152) dans le groupe d'intervention et de 47,4% (72 patients sur 152) dans le groupe témoin (hazard ratio, 1,13; IC à 95%, 0,81 à 1,56).

Parmi les patients présentant une insuffisance mitrale secondaire sévère, le taux de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an ne différait pas significativement entre les patients ayant subi une réparation percutanée de la valve mitrale en plus d'un traitement médical et ceux ayant reçu un traitement médical seul. (Financé par le Programme National du Ministère de la Santé et de la Recherche et Abbott Vascular ; MITRA-FR ClinicalTrials).

L'absence de bénéfice clinique de la réparation percutanée de la valve mitrale sur le critère de jugement principal suggère que la cardiomyopathie sous-jacente pourrait être le principal moteur des résultats cliniques indésirables ultérieurs chez les patients présentant une régurgitation mitrale secondaire. Dans ce contexte, la régurgitation mitrale secondaire peut être simplement un marqueur de la gravité de la maladie et non un contributeur direct à la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque.

La régurgitation mitrale résiduelle a été significativement associée à de moins bons résultats. Le manque de bénéfice clinique dans cet essai pourrait également être lié à la gravité de la maladie dans la population d'étude. Compte tenu du taux élevé de résultat primaire, il est possible que la réparation percutanée de la valve mitrale ait été réalisée trop tard au cours de la progression de l'insuffisance cardiaque. Le bénéfice potentiel de la réparation percutanée de la valve mitrale pourrait être diminué chez les patients atteints d'une maladie plus grave. Cependant, dans les analyses de sous-groupes prédéfinis, les variables de l'âge de plus de 75 ans, de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la NYHA et d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30% n'ont montré aucune interaction significative avec le traitement. Le manque de bénéfice pourrait également s'expliquer par la bonne qualité du traitement médical dans le groupe témoin; l'utilisation initiale de médicaments contre l'insuffisance cardiaque dans le groupe témoin était très élevée, conformément aux guidelines.[91]

### **Résultats écho cardiographiques après Mitra-clip : chez les patients présentant une régurgitation mitrale secondaire L'étude COAPT**

Le traitement médical ou une resynchronisation ventriculaire de l'insuffisance cardiaque (IC) peuvent améliorer la gravité de l'IM secondaire et le pronostic pour les patients, bien qu'il n'ait pas été démontré que la réparation chirurgicale du l'IM secondaire améliore le pronostic.

Comme la forme de l'orifice de régurgitation dans l'IM secondaire est elliptique plutôt que circulaire, l'utilisation de paramètres d'IM classiques tels que la surface d'iso vélocité proximale (PISA) ou la vena contracta (VC) peut être problématique. A des fins de qualification, la gravité de l'IM a été évaluée à 3+ ou plus selon un algorithme multiparamétrique prédéfini créé pour l'essai COAPT (Central Illustration), adapté des critères recommandés par l'American Society of Echocardiography (ASE) 2003 guidelines.

Entre décembre 2012 et juin 2017, 1576 sujets ont été dépistés dans 78 centres aux États-Unis et au Canada, dont 911 (57,8%) n'étaient pas éligibles. (Au moins 5,7 millions de patients aux États-Unis sont atteints d'IC, dont 15% ont 3+ ou 4+ SMR)

Les principales conclusions de la présente étude sont les suivantes :

1. La gravité de l'IM a été évaluée dans COAPT en utilisant un algorithme multiparamétrique intégratif spécifique qui a abouti à l'inscription d'une population homogène qui a bénéficié de TMVr.
2. Le bénéfice clinique relatif du TMVr dans la population COAPT était cohérent pour tous les paramètres échocardiographiques de base, indépendamment de la taille et de la fonction du VG, de la RVSP ou du degré de l'IM ou d'IT.
3. Cependant, malgré la participation de centres cliniques hautement qualifiés avec des échocardiographes experts à l'essai COAPT, près d'un tiers des patients considérés par les sites comme satisfaisant aux critères échocardiographiques du protocole ne se sont pas qualifiés par l'examen du laboratoire de base, ce qui témoigne d'un besoin continu de formation et expérience en échocardiographie.
4. L'amélioration de la gravité de l'IM après TMVr a été durable pendant les 24 mois de suivi.
5. Chez les patients traités par GDMT, une FEVG initiale réduite, une SOR, une RVSP plus élevée et la gravité de l'IT ont prédit des résultats défavorables au cours du suivi, alors qu'après TMVr, seuls les scores RVSP et STS de base avaient une valeur pronostique indépendante.
6. Au fil du temps, le remodelage indésirable progressif du VG et la détérioration de la fonction systolique du VG ont été atténués chez les patients traités par TMVr par rapport au GDMT uniquement.

L'évaluation précise de l'IM reste problématique même dans les centres expérimentés et souvent subjective et variable. Pour minimiser cette imprécision, l'essai COAPT a mis en œuvre un algorithme à plusieurs niveaux pour la qualification de la gravité d'IM basé sur plusieurs paramètres Doppler échocardiographiques quantitatifs basés sur les principes généraux adoptés par l'ASE et l'ACC.

Les avantages du TMVr étaient cohérents chez les patients qualifiés de  $\geq 3$  + IM avec l'un des critères à 3 niveaux. Couplée à l'exigence de  $DTSVG \leq 7$  cm et de LVEF de 20% à 50%, l'utilisation de cette hiérarchie a conditionné que la population COAPT ait une gravité d'IM bien définie et cohérente des dimensions et de la fonction VG.

Les critères pour identifier l'IM sévères dans COAPT étaient plus restrictifs que ceux utilisés dans l'essai MITRA-FR, qui nécessitait une seule mesure de EROA  $> 0,2$  cm<sup>2</sup> ou RV  $> 30$  ml, adapté de la recommandation de l'ESC. À cet égard, la SOR de base dans COAPT était un prédicteur indépendant du risque de décès ou d'hospitalisation pour IC à 2 ans dans le groupe témoin, mais pas après TMVr. Il est donc probable que le pronostic des patients MITRA-FR ait été davantage dicté par leur dysfonctionnement VG que par la gravité de l'IM, contrairement aux patients inclus dans l'essai COAPT. Ainsi, l'adoption des critères COAPT par les équipes cardiaques et leur recommandation par les directives sociétales de sélectionner les patients atteints d'IM sévère pour TMVr devraient augmenter la probabilité que les patients IC à haut risque soient identifiés et bénéficient d'une réduction d'IM, tout en évitant le traitement chez les patients dont le pronostic est davantage dicté par un dysfonctionnement avancé du VG.

Les VG dans les deux groupes se sont encore dilatés pendant le suivi, reflétant l'histoire naturelle de la cardiomyopathie sous-jacente. Un tel remodelage, cependant, était pire dans le groupe témoin, ce qui suggère que la réduction de la surcharge volumique médiée par l'IM avec TMVr a ralenti la progression du processus pathologique sous-jacent. Il convient de noter que la FEVG a diminué davantage dans le mois suivant le TMVr par rapport au groupe témoin, ce qui est cohérent avec les effets précoces d'une postcharge accrue après une réduction de l'IM. Néanmoins, l'état symptomatique et la classe fonctionnelle des patients se sont nettement améliorés après TMVr à tous

les intervalles de suivi, y compris à 30 jours, probablement en raison de la réduction immédiate de la pression auriculaire gauche avec TMVr. De plus, à 12 mois et au-delà, la réduction de la FEVG était moins prononcée dans le groupe TMVr qu'avec GDMT uniquement, reflétant les bénéfices à long terme sur le remodelage du VG.

**LIMITATIONS DE L'ÉTUDE.** Premièrement, des incohérences entre les volumes VG dérivés de 2D et le volume systolique total (SV), et la gravité de la RVol dérivés de Doppler et de la gravité d'IM dérivée de PISA ont été notées. De telles observations reflètent l'utilisation de différentes techniques échocardiographiques pour évaluer ces différentes mesures et les limites inhérentes à l'échocardiographie dans l'évaluation de la gravité de l'IM et d'autres paramètres d'intérêt. Plus précisément, bien que PISA soit la méthode la plus largement utilisée et la plus reproductible pour évaluer la gravité de l'IM, elle suppose un jet unique, un orifice plat rond et un débit constant dans toute la systole, des conditions qui ne sont souvent pas présentes avec l'IM. Les volumes VG, le VES totale et la FEVG sont le plus souvent mesurés par la méthode de Simpson, qui sous-estime les volumes VG, en particulier avec les ventricules dilatés. Le volume d'éjection systolique est mesuré par Doppler à onde continue au niveau de la chambre de chasse VG. Ces 3 techniques de mesure ne sont pas interchangeables, et des mesures directes précises de RVol et RF étaient disponibles dans une minorité de cas. Ainsi, supposer que le VES totale de la méthode de Simpson est égale à la somme de le VES directe de l'hémodynamique Doppler plus une RVol supposée de la gravité d'IM dérivée de PISA est erroné. Pour ces raisons, chaque valeur déclarée doit être considérée selon ses propres mérites et les efforts visant à concilier les différences entre les différentes méthodes doivent être évités. Deuxièmement, l'évaluation de la gravité de l'IM après TMVr est difficile. Plusieurs orifices régurgitants sont présents, compliqués encore par l'excentricité du jet.

L'échocardiographie est d'une importance cruciale pour déterminer l'étiologie et la gravité d'IM et les dimensions et de la fonction VG afin d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'approximation percutanée Mitraclip, tout en évitant le traitement des patients moins susceptibles d'en bénéficier. Une expertise échocardiographique avancée spécifique à cette technologie et à cette population est impérative pour garantir que les résultats de COAPT (et MITRA-FR) sont traduits en pratique clinique «réelle» afin de fournir un bénéfice clinique à une population qui court un risque extrêmement élevé de décès et Hospitalisation pour IC.

- **PERSPECTIVES: COMPÉTENCE DANS LES SOINS DU PATIENT ET COMPÉTENCES PROCÉDURALES:** L'utilisation de critères échocardiographiques à plusieurs niveaux pour évaluer la gravité de l'insuffisance mitrale secondaire chez les patients atteints d'IC, de dilatation VG et de fraction d'éjection réduite identifie ceux susceptibles de répondre favorablement au mitraclip, y compris hospitalisation pour IC et amélioration de la survie, par rapport aux patients traités avec GDMT seul. Une analyse systématique des données échocardiographiques en utilisant les mêmes critères est nécessaire pour mieux comprendre les résultats variables de mitraclip dans d'autres essais.[92]



sélection d'un traitement optimal pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique et de dysfonctionnement systolique.

Cependant, la prise en charge d'IM secondaire ou fonctionnelle présente des défis importants. Parce que ce type d'IM est en grande partie lié à un processus pathologique dans le VG (et non la valve mitrale), le traitement est principalement dirigé vers le trouble VG sous-jacent.

Dans 2 essais cliniques contrôlés randomisés portant sur des patients atteints d'IM modérée ou sévère due à une maladie ischémique mais avec une fonction VG relativement préservée (fraction d'éjection de 40%), la réparation de la valve mitrale à l'aide d'un anneau d'annuloplastie de taille réduite ou d'un remplacement de la valve mitrale est sans bénéfices spécifiés sur la géométrie cardiaque ; n'a eu aucun effet favorable à long terme sur les résultats cliniques et avait un taux élevé d'IM récidivante. Par conséquent, la prise en charge de l'IM secondaire s'est concentrée sur la restauration de la structure et de la fonction du VG avec des médicaments et des dispositifs, plutôt que sur l'utilisation d'interventions mécaniques directes pour réduire l'IM.

En conséquence, les questions qui ont embrouillé les cardiologues sont : 1) si l'IM secondaire est une maladie du VG, les interventions qui ciblent la valve mitrale peuvent-elles encore aider chez certains patients ; et 2) comment pouvons-nous identifier le sous-ensemble distinct de patients qui bénéficient de la réparation de la valve mitrale ?

Au cours de la dernière décennie, les progrès technologiques ont grandement amélioré notre capacité à caractériser la dynamique de l'IM, permettant une estimation quantitative du volume régurgitant ainsi que de la surface de l'orifice régurgitant efficace (SOR). Nous pouvons également évaluer les différents déterminants de l'IM, y compris le positionnement des feuillets valvulaires et les distorsions géométriques et fonctionnelles créées par la dilatation du VG.

La totalité des preuves suggère que nous sommes maintenant en mesure d'identifier les patients atteints d'IM fonctionnelle qui bénéficient d'une procédure transcathéter pour la valve mitrale. Traditionnellement, les médecins ont distingué l'IM primaire de l'IM secondaire sur la base de : 1) l'anatomie (c.-à-d. L'identification du défaut structurel spécifique qui a causé l'IM) ; ou 2) le temps (c'est-à-dire, élucidation de la séquence d'événements dans un effort pour localiser la lésion qui a initié le processus de la maladie). De plus, les médecins ont tenté de quantifier l'ampleur de l'IM soit en : 1) mesurant la gravité de l'IM par échocardiographie ; ou 2) l'évaluation de l'effet présumé du flux régurgitant sur l'évolution clinique et le pronostic du patient. Chacune de ces approches de la caractérisation de l'IM a des limites importantes.

En conséquence, lorsque des études suggéraient que les patients avec une SOR allant de 0,2 à 0,4 cm<sup>2</sup> avaient des résultats cliniques tout aussi défavorables au cours du suivi, les guidelines publiées en Europe en 2012 et aux États-Unis en 2014 ont tous deux abaissé le seuil d'identification de l'IM fonctionnelle sévère de sa valeur antérieure de SOR de 0,4 cm<sup>2</sup> à une nouvelle valeur seuil de 0,2 cm<sup>2</sup>.

Cependant, toute interprétation isolée de l'estimation calculée de SOR chez un patient individuel qu'elle soit basée sur l'échocardiographie ou son association présumée avec des résultats cliniques souffre du même déficit. Les deux approches surestiment l'évaluation ou l'importance des événements survenant au niveau de la valve mitrale, et ils ignorent la contribution critique du volume, de la pression et de la fonction du VG dans la détermination de la gravité hémodynamique et du pronostic à long terme des patients atteints d'IM fonctionnelle. Comme nous l'avons décrit précédemment, pour toute fraction régurgitante donnée, le SOR dépend à la fois du volume ventriculaire gauche télé-diastolique (VTDVG) et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Ignorer la contribution de la taille et de la fonction du VG peut également fausser profondément l'interprétation de toute

étude qui repose sur l'évolution clinique de patients individuels pour estimer la gravité du dysfonctionnement de la valve mitrale.

Des seuils encore plus élevés de SOR sont nécessaires pour identifier les degrés sévères d'IM si la FEVG est  $< 30\%$  ou la VTDTV est supérieure à 300 ml. De plus, la relation entre SOR et VTDTV est influencée par le gradient de pression systolique moyen entre le VG et l'oreillette gauche (OG). Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique qui ont généralement une pression artérielle systolique plus basse mais des pressions de l'OG plus élevées nécessitent des seuils très élevés pour la SOR (par exemple, 0,4 cm<sup>2</sup>) pour identifier de manière fiable les patients dont la fraction régurgitante est d'au moins 50%.

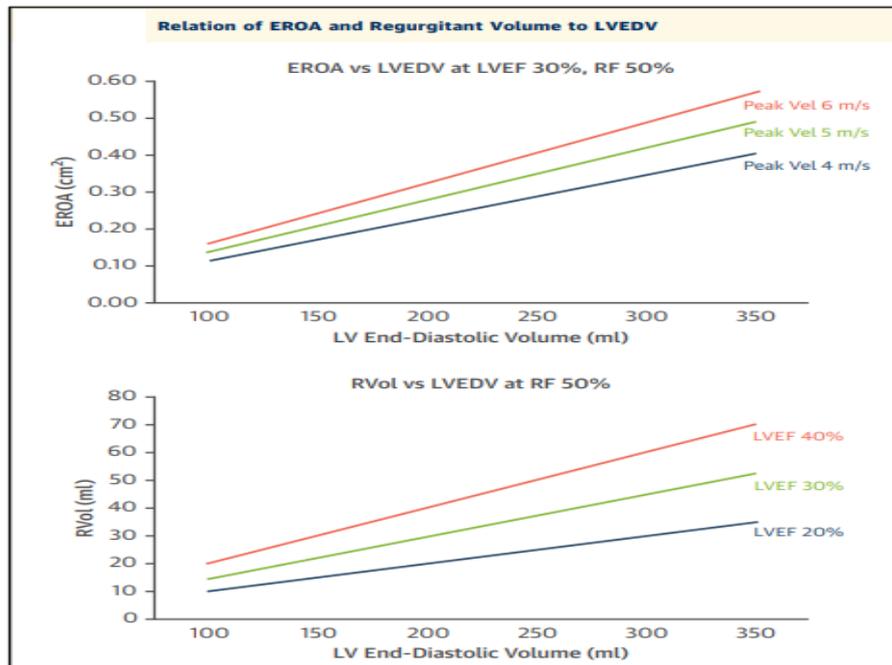
Si des degrés significatifs d'IM sont observés chez un patient dont le VG n'a pas subi de remodelage défavorable (c.-à-d. S'il a un VTDTV dans l'intervalle normale), on peut s'attendre à ce que l'évolution clinique de la maladie soit principalement déterminée par la gravité de l'atteinte valvulaire. Cependant, si le VTDTV est de 200 à 250 ml (comme cela est typique pour de nombreux patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique et de FEVG réduite), le pronostic sera profondément influencé par le processus de la maladie dans le VG. Une SOR de 0,2 cm<sup>2</sup> chez ces individus - indicative d'une IM non sévère - peut bien être associée à un taux élevé de morbidité et de mortalité, mais l'issue indésirable n'est pas liée au degré d'IM. Chez les patients dont la fonction VG fortement altérée est la principale cause d'un décès précoce, le degré d'IM ne doit pas être automatiquement considéré comme cliniquement important simplement parce que le pronostic est mauvais.

De plus, il est important de reconnaître qu'une IM non sévère (correspondant généralement à une SOR  $< 0,2$  cm<sup>2</sup>) est régulièrement observée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique dont les volumes VG en fin de diastole dépassent 220 ml ou 120 ml / m<sup>2</sup>, et de tels degrés légers d'IM chez les patients avec un VG dilaté ne sont pas corrigés par la réparation de la valve mitrale, en particulier lorsque les dimensions systoliques du VG sont également augmentées. Parce qu'ils n'ont pas reconnu l'influence du VG, les guidelines européennes et américaines de 2012 à 2014 ont classé à tort une SOR de 0,2 cm<sup>2</sup> chez les patients présentant une dilatation significative du VG comme sévère ; heureusement, cette erreur a été corrigée dans la mise à jour 2017.

-CONCEPTION ET RÉSULTATS DES ESSAIS MITRA-FR ET COAPT : l'utilisation des inhibiteurs de la néprilysine dans les deux essais était faible, Les chercheurs nord-américains étaient-ils plus expérimentés, Par conséquent, lorsque les patients inclus dans l'essai COAPT sont comparés à ceux de l'étude MITRA -FR, la SOR était environ 30% plus élevé mais leurs volumes VG étaient environ 30% plus petits. Dans l'essai COAPT, la proportion de patients atteints d'IM 3+ ou 4+ était de 5% immédiatement après la procédure, et est restée inchangée à 5% après 1 an. En revanche, dans l'essai MITRA-FR, la proportion de patients atteints d'IM 3+ ou 4+ était de 9% après la pose du dispositif et a augmenté à 17% après 1 an. Surtout, les résultats des 2 essais démontrent qu'il n'est pas possible de distinguer les patients qui ont une IM proportionnelle ou disproportionnée en examinant leurs taux globaux de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les taux annualisés de ces 2 principaux résultats cliniques indésirables étaient similaires dans les groupes traités médicalement dans les essais MITRA-FR et COAPT. Cependant, le taux de ces événements peut avoir été principalement lié à un dysfonctionnement du VG dans l'essai MITRA-FR mais à une IM disproportionnée dans l'essai COAPT.

Si nous acceptons les résultats des essais MITRA-FR et COAPT à leur valeur nominale, la totalité des preuves disponibles suggère que les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique répondent favorablement à la réparation transcathéter de la valve mitrale s'ils présentent des degrés d'IM qui sont disproportionnellement supérieurs à ce qu'il peut être attendu du degré de dilatation VG. L'essai COAPT s'est concentré principalement sur les patients atteints d'IM «disproportionnée», et ces patients ont bénéficié d'une réparation de la valve mitrale. En revanche, l'essai MITRA-FR s'est

concentré principalement sur les patients atteints d'IM «proportionnelle» (qui était liée à une dilatation et à un remodelage du VG), et ces patients n'ont pas bénéficié d'une réparation transcathéter de la valve mitrale. Nous ne devons pas conclure que les 2 essais ont recruté des types similaires de patients simplement parce qu'ils se sont tous deux concentrés sur des individus atteints d'IM fonctionnelle «sévère» qui avaient des taux de morbidité et de mortalité comparables.[93]



[93]

Figure 32 : Analyse de la Fonction (FE) et des volumes (VTD+VTS) VG dans l'étude COAPT.

La thérapie de la régurgitation mitrale fonctionnelle transcathéter après MITRA-FR et COAPT suggère que la sélection des patients est la plus importante. Comme l'IM sévère secondaire chez les patients insuffisants cardiaques aggrave le pronostic et accélère l'insuffisance ventriculaire gauche dans un cercle vicieux, le traitement de l'IM est raisonnable. Les thérapies chirurgicales de l'IM secondaire ne se sont pas avérées bénéfiques en termes de pronostic. En imitant la technique d'Alfieri TMVR - en utilisant l'approche par clip mitral (MitraClip®, Abbott Vascular, Santa Clara, Californie) a évolué comme l'option de traitement non chirurgical alternative la plus appliquée pour les patients atteints d'IM symptomatique jugés inopérables par l'équipe cardiaque. Les dernières guidelines européennes ont mis en œuvre cette option thérapeutique comme recommandation pour le traitement de l'IM secondaire (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C) alors que les guideline américaines ne le font toujours pas. Au congrès de la Société européenne de cardiologie (ESC) 2018 en août, l'essai MITRA-FR qui comparait au hasard le traitement médical optimal (OMT) vs OMT plus TMVR n'a montré aucune différence dans le critère d'évaluation principal qui était un composite de réhospitalisation et toute cause de mortalité après 1 an.

Comparé au MITRAFR, deux fois plus de patients ont été randomisés dans l'essai COAPT qui a été publié au congrès Trans-Catheter-Therapeutics (TCT) 2018 en septembre. Contrairement à MITRA-FR, COAPT a montré une réduction significative du critère d'évaluation principal (hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans les 24 mois) dans le groupe TMVR par rapport à l'OMT [94]

Overview of three randomized clinical trials assessing safety and efficacy of TMVR in functional MR.

	MITRA-FR <sup>7</sup>	COAPT <sup>8</sup>	RESHAPE-HF2
Sponsor	IIT	Industry	IIT
Patients randomized	304	614	420*
Patients screened (percentage of randomized patients)	452 (159%)	1576 (257%)	
recruitment	2013-2017	2012-2017	2015-ongoing
centers	37	78	
participating countries	France	US, Canada	Europe
EROA inclusion criterion (mm <sup>2</sup> )	<b>&gt;20</b>	<b>&gt;30</b>	
baseline EROA (mm <sup>2</sup> )	<b>31</b>	<b>41</b>	
baseline LVEDVindex (ml/m <sup>2</sup> )	<b>135</b>	<b>101<sup>9</sup></b>	
baseline LV-EF	33	31	
MR grade ≤1 postprocedurally (%)	76	82	
MR grade ≤1/2 postprocedurally (%)	92	95	
device-related complications	15	3	
Follow-up of the primary endpoint	1 year	2 years	2 years

Key differences are displayed in bold red. IIT, investigator initiated trial; US, United States. \*estimated enrollment. EROA, effective regurgitation orifice area; LVEDV, left ventricular enddiastolic volume; LV-EF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation.

[94]

Tableau 14.a : Principales différence entre les études randomisées évaluant la réparation mitrale percutané dans l'IMs.

### MITRA-FR vs COAPT leçons de deux essais : aux résultats diamétralement opposés

L'étude MITRA-FR a randomisé 304 patients présentant une insuffisance cardiaque systolique symptomatique et une IM secondaire sévère définie comme une SOR > 20 mm<sup>2</sup> et / ou un volume régurgitant > 30 ml, et LVEF entre 15% et 40%, dans un rapport 1: 1, à la réparation percutanée de la valve mitrale avec MitraClip en plus d'un traitement médical optimisé (groupe d'intervention) ou d'un traitement médical optimisé seul (groupe témoin). Le critère principal d'efficacité était un composite de décès quelle qu'en soit la cause ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an. Il n'y avait pas de différence entre les groupes d'intervention et de contrôle pour le taux du critère principal composite (54,6% contre 51,3%, respectivement ; P = 0,53), le taux de mortalité (24,3% contre 22,4%) ou le taux de hospitalisation pour insuffisance cardiaque non planifiée (48,7% vs 47,4%). Les auteurs ont conclu que MitraClip est sûr et efficace pour réduire l'IM secondaire mais n'améliore pas le pronostic (par rapport à un traitement médical optimisé) chez les patients atteints d'IM secondaire et d'insuffisance cardiaque systolique.

L'étude COAPT a attribué au hasard 614 patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique et une IM secondaire modérée à sévère ou sévère définie comme une SOR > 30 mm<sup>2</sup> et / ou un volume de régurgitation > 45 ml et une FEVG ≥ 20%, dans un rapport de 1: 1, à la réparation percutanée de la valve mitrale avec MitraClip plus un traitement médical optimisé (groupe d'intervention) ou à un traitement médical optimisé seul (groupe témoin). Le critère principal d'efficacité était toutes les hospitalisations dans les 2 ans de suivi. Le taux annuel de toutes les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans les 2 ans était de 35,8% par patient-année dans le groupe d'intervention contre 67,9% par patient-année dans le groupe témoin (p < 0,001). Un décès quelle qu'en soit la cause dans les 2 ans est survenu chez 29,1% des patients du groupe d'intervention contre 46,1% dans le groupe témoin (p < 0,001). Les auteurs ont conclu que parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque et IM secondaire modérée à sévère qui restaient symptomatiques malgré l'utilisation d'un traitement médical optimal dirigé par des guidelines (GDMT), la procédure MitraClip réduit les taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et mortalité toutes causes. Dans

les 2 ans suivant le suivi que le traitement médical seul. Le nombre à traiter pour éviter une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 24 mois était de 3,1.

L'étendue des lésions du VG et de la gravité de l'IM Par rapport aux patients de l'essai COAPT, ceux qui ont participé à l'essai MITRA-FR avaient nettement plus de dommages au VG. Les patients avaient des volumes télé diastoliques VG plus importants (MITRA-FR:  $135 \pm 35$  mL / m<sup>2</sup> vs COAPT:  $101 \pm 34$  mL / m<sup>2</sup>) suggérant un stade plus avancé de la maladie VG. Cette différence est probablement liée au fait que les patients exclus par COAPT présentant une dilatation / dysfonctionnement très sévère du VG (diamètre télé systolique du VG 65 mm) et un dysfonctionnement VG (FEVG <20%, diamètre télé systolique VG > 55 mm) sont associés à un taux d'IM persistante / récurrente, moins de remodelage inversé du VG et résultats moins bons après correction chirurgicale d'IM ischémique. Les patients MITRA-FR avaient également une IM moins sévère (SOR :  $31 \pm 10$  mm<sup>2</sup>) par rapport au COAPT ( $41 \pm 15$  mm<sup>2</sup>). Bien que les critères d'inclusion étaient au moins modérés à sévères (3+) de l'IM secondaire dans les deux essais, MITRA-FR a en fait utilisé les critères des guidelines européennes de 2012, à savoir SOR  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> et / ou volume de régurgitation  $\geq 30$  ml, alors que COAPT ont utilisé les critères des guidelines américaines de 2006/2008, soit SOR  $\geq 30$  mm<sup>2</sup> et / ou volume régurgitant  $\geq 45$  ml. Les critères utilisés dans MITRA-FR correspondent à une IM  $\geq$  modérée (ou 2+) selon les critères des guidelines américaines. Les guidelines européennes ainsi que les guidelines américaines de 2014 recommandaient d'utiliser des valeurs seuils 2 fois plus faibles de SOR. (20 vs 40 mm<sup>2</sup>) et le volume régurgitant (30 vs 60 ml) pour définir l'IM sévère dans l'IM secondaire vs primaire. Cela reposait sur la justification selon laquelle le risque de mortalité augmente significativement à un niveau inférieur de gravité de l'IM (SOR  $\geq 20$  vs 40 mm<sup>2</sup>) dans l'IM secondaire vs primaire. Cependant, l'IM ischémique est une maladie complexe et on ne sait pas si une IM volumétriquement modérée est vraiment un acteur ou simplement un marqueur du remodelage / dysfonctionnement défavorable du VG et des symptômes d'insuffisance cardiaque ; en d'autres termes, qu'il s'agisse principalement d'une maladie valvulaire ou d'une maladie du myocarde (VG). Si l'on applique les mêmes critères de SOR pour définir la gravité de l'IM, il semble y avoir une différence majeure dans la distribution de la gravité de l'IM à l'inclusion entre MITRA-FR et COAPT : seulement 16% des patients MITRA-FR avaient une IM sévère telle que définie par une SOR  $\geq 40$  mm<sup>2</sup> vs 41% des patients COAPT. Il se pourrait que ces différences dans les critères d'inclusion / d'exclusion pour la gravité d'IM, les dimensions et le dysfonctionnement VG sont les principales raisons des écarts de résultats observés entre MITRA-FR et COAPT.

Dans MITRA-FR, la cardiomyopathie sous-jacente (maladie du myocarde ou du VG) était probablement la cause prédominante de l'insuffisance cardiaque et donc le principal déterminant du mauvais impact clinique. Et dans ce contexte, l'IM était probablement plus un spectateur qu'un acteur de l'insuffisance cardiaque. En revanche, dans COAPT, l'insuffisance cardiaque était, en grande partie, liée à la maladie valvulaire (l'IM était plus sévère), tandis que la maladie VG (taille plus petite et FEVG plus élevée) était moins avancée. Par conséquent, dans COAPT, l'IM était un contributeur important à l'insuffisance cardiaque et aux résultats cliniques, tandis que dans MITRAFR, la maladie VG (dysfonctionnement) était le principal déterminant des résultats cliniques. Peut-être, en raison de ces différences dans les caractéristiques de base, les patients COAPT étaient plus susceptibles de bénéficier de la procédure MitraClip que les patients MITRA-FR.

Conclusions et implications pour la prise en charge des patients atteints d'IM secondaire MITRA-FR et COAPT ciblaient la même entité pathologique avec le même dispositif, le MitraClip. Cependant, COAPT a recruté un sous-ensemble de patients qui avaient un IM plus sévère et une maladie VG moins avancée (dilatation / dysfonctionnement) par rapport aux patients MITRA-FR. Ces différences peuvent expliquer les différents résultats observés dans COAPT vs MITRA-FR. En effet, les patients présentant une dilatation / dysfonctionnement VG trop sévère (c'est-à-dire des lésions myocardiques VG trop étendues) peuvent ne pas bénéficier de la procédure MitraClip.

À la lumière des résultats des essais MITRA-FR et COAPT, il semble donc raisonnable de conclure que la procédure MitraClip réduit l'hospitalisation et la mortalité pour insuffisance cardiaque chez les patients répondant aux critères suivants : (1) IM secondaire modérée à sévère (3+) définie par  $SOR \geq 30$  mm<sup>2</sup> et / ou volume régurgitant > 45 ml. (2) LVEF entre 20% et 50% et diamètre télé-systolique VG < 55mm) symptomatique malgré une GDMT optimale (tolérée au maximum) avec resynchronisation cardiaque et revascularisation coronaire le cas échéant. En outre, le but de la procédure doit être d'obtenir une réduction aiguë de la gravité de l'IM à ≤ légère (1+) et l'implantation de clips supplémentaires doit être envisagée pour atteindre cet objectif. Des informations supplémentaires proviendront des résultats de l'essai ReshapeHF2 [Une évaluation clinique de l'innocuité et de l'efficacité du système MitraClip dans le traitement de la régurgitation mitrale fonctionnelle cliniquement significative (Reshape-HF2) ([https://clinicaltrials.gov/ct2/show / NCT 02444338](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444338)), qui a les mêmes critères d'inclusion que ceux de l'essai COAPT en termes de gravité d'IM, avec les critères intermédiaires COAPT et MITRA-FR en termes de gravité de dysfonctionnement VG.[95]

Similarities and differences among MITRA-FR, COAPT, and RESHAPE-HF2 with respect to study design and endpoints			
	MITRA-FR	COAPT	RESHAPE HF2
Study design	Prospective, randomized	Prospective, randomized	Prospective, randomized
Randomization 1:1 in:			
Intervention arm	MitraClip + GDMT	MitraClip + GDMT	MitraClip + GDMT
Control arm	GDMT	GDMT	GDMT
Patients recruitment			
Total no. of patients	304	614	420
No. of patients in intervention/control groups	152/152	302/312	
Enrolment period, year	3.2	4.8	
No. of sites	22	85	
No. of patients/site	8.2	7.8	
No. of patients/site/year	2.6	1.6	
Inclusion/exclusion criteria	By European Guidelines <sup>6</sup>	By American Guidelines <sup>8,12</sup>	By EACVI recommendations <sup>12</sup>
≥ Moderate-to-severe (3+) MR	EROA >20 mm <sup>2</sup> and/or RV >30 mL	EROA ≥30 mm <sup>2</sup> and/or RV >45 mL	EROA >30 mm <sup>2</sup> and/or RV >45 mL
LV end-systolic diameter, mm		≤70 mm	
LV ejection fraction, %	≥15 and ≤40	≥20 and ≤50	≥15 and ≤35 if NYHA II ≥15 and ≤45 if NYHA III or IV
GDMT at baseline	GDMT variable adjustment in each group per 'real-world' practice	Stable maximal doses of GDMT and cardiac resynchronization therapy (if appropriate)	Stable optimal GDMT and revascularization or cardiac resynchronization therapy (if appropriate)
Symptomatic status	NYHA class: II, III, IV	NYHA class: II, III, IVa (ambulatory)	NYHA class: II, III, IV
Surgical risk	Not candidate for mitral-valve surgery	Not candidate for mitral-valve surgery	Mitral-valve surgery is not the preferred option
Primary endpoint	Death or HF hospitalization at 1 year	HF hospitalization at 1 year	Composite rate of recurrent HF hospitalizations and cardiovascular death at 2 years

EACVI, European Association of Cardiovascular Imaging; EROA, effective regurgitant orifice area; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; MR, mitral regurgitation; NYHA, New York Heart Association; RV, regurgitant volume.

[95]

Tableau 14.b : Principales différences entre les études randomisées évaluant la réparation mitrale percutanée dans l'IMs.

**Similarities and differences between MITRA-FR and COAPT with respect to baseline characteristics of the study populations**

	MITRA-FR	COAPT
<b>Baseline clinical characteristics</b>		
Age, year	70 ± 10	72 ± 11
NYHA class, %		
I	0	0.2
II	32.9	39.0
III	58.5	52.5
IV	8.6	8.3
<b>Surgical risk</b>		
STS score ≥8%		42.7%
EuroSCORE II, median and IQR	6.2 (3.5–11.0)	
<b>Baseline echocardiographic characteristics</b>		
<b>MR severity, %</b>		
Moderate (EROA 20-29 mm <sup>2</sup> )	52	14
Moderate-to-severe (EROA 30-39 mm <sup>2</sup> )	32	46
Severe (EROA ≥ 40 mm <sup>2</sup> )	16	41
EROA, mm <sup>2</sup>	31 ± 10	41 ± 15
LV end-diastolic volume index, mL/m <sup>2</sup>	135 ± 35	101 ± 34
LV ejection fraction, %	33 ± 7	31 ± 9

IQR, inter-quartile range; STS, Society of Thoracic Surgery. Other abbreviations as in Table 1.

**Similarities and differences between MITRA-FR and COAPT with respect to study outcomes**

	MITRA-FR	COAPT
<b>Procedural characteristics and outcomes<sup>a</sup></b>		
Procedural success, % <sup>a</sup>	96	98
Procedural complications, % <sup>a</sup>	14.6	8.5
<b>Number of clips, %<sup>b</sup></b>		
1 Clip	46	36
2 Clips	45	55
3 Clips	9	8
4 Clips	0	0.3
<b>Post-procedural MR ≥ moderate-to-severe (3+), %<sup>a</sup></b>		
End of procedure	9	5
1 year post-procedure	17	5
2 years post-procedure		0.9
<b>1-Year outcomes</b>		
<b>1-Year mortality, %</b>		
Intervention	24.2	19.1 (P < 0.001)
Control	22.4	23.2
<b>1-Year heart failure hospitalization, %</b>		
Intervention	48.7	35.8 (P < 0.001) <sup>c</sup>
Control	47.4	67.9 <sup>c</sup>
<b>1-Year mortality or heart failure hospitalization</b>		
Intervention	Primary outcome	
Control	54.6 (P = 0.53)	33.9 (P < 0.001)
Control	51.3	46.5

Abbreviations as in Table 1.  
<sup>a</sup>Data are from the intervention group only.  
<sup>b</sup>Data are from the intervention group with procedural success.  
<sup>c</sup>Annualized rate (in % per year) within 2-year follow-up.

Tableau 14.c : Principales différences entre les études randomisées évaluant la réparation mitrale percutanée dans l'IMS.

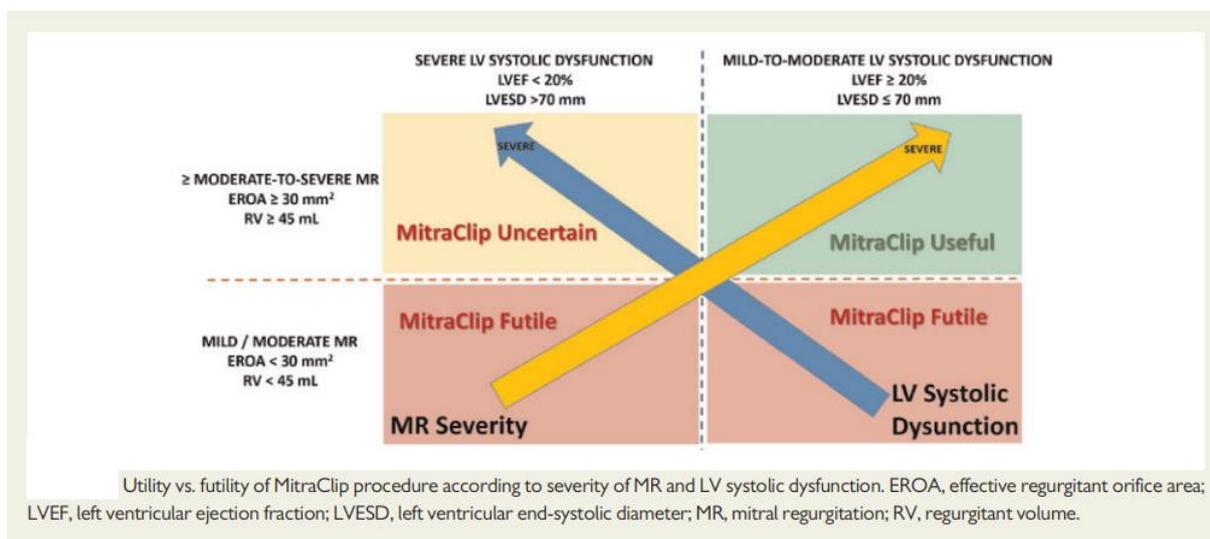


Figure 33 : Inutilité et utilité de MitraClip dans l'IMS.

### Ces Deux essais cliniques randomisés sur le traitement de la régurgitation mitrale secondaire - contradictoire ou complémentaire ?

Cependant, des différences notables étaient présentes. L'essai MITRA-FR représentait une étude plus réelle, avec les limites inhérentes associées à une grande quantité de données de suivi manquantes à 1 an. Cela rend les points finaux secondaires plus difficiles à interpréter. L'essai COAPT avait des critères d'inclusion et des critères d'évaluation évolutifs au cours de sa période d'étude, et le recrutement a été étroitement contrôlé, avec 911 patients sur 1576 (57,8%; vs 145 sur 452 [32,1%] dans MITRA-FR) exclus par divers facteurs, y compris inadéquats GMDT maximal, IM insuffisante ou caractéristiques inéligibles selon les critères échocardiographiques. Cela peut expliquer les différences de résultats entre les 2 études.

-Deuxièmement, bien que les schémas GDMT aient été similaires entre les 2 études, MITRA-FR représentait une pratique clinique typique, avec un ajustement de la médication pendant le suivi, tandis que COAPT exigeait que les patients reçoivent le GDMT maximal toléré avant le recrutement, avec une faible augmentation du traitement médical pendant Période d'étude. Permettre des ajustements médicamenteux en cours suggère que les patients sous MITRA-FR pourraient ne pas avoir reçu de GDMT toléré au maximum et peuvent avoir contribué au manque de bénéfice de MitraClip.

-Troisièmement, les critères d'inclusion pour la gravité de l'IM étaient différents, l'IM sévère étant définie comme une surface d'orifice régurgitante de plus de 20 mm<sup>2</sup> selon les guidelines européennes dans MITRA-FR et de plus de 40 mm<sup>2</sup> dans COAPT selon les guidelines américaines.

-Quatrième, l'indice de volume télé diastolique ventriculaire gauche moyen (VTDVGi) était plus élevé dans la cohorte MITRA-FR (moyenne [SD], 135 [35] mL / m<sup>2</sup>) que dans la cohorte COAPT (moyenne [SD], 101 [34] mL / m<sup>2</sup>). Les patients sous COAPT, avec des SOR moyennes plus grandes et des VTDVGi moyens plus petits, étaient plus susceptibles d'avoir une IM qui était disproportionnellement plus élevée par rapport à la gravité du dysfonctionnement du VG et auraient donc pu être plus susceptibles de bénéficier de MitraClip. Analyse préliminaire de sous-groupe dans COAPT a montré que chez les patients présentant une surface d'orifice régurgitante de 30 mm<sup>2</sup> ou moins, MitraClip n'a pas montré de bénéfice en termes de mortalité toutes causes confondues à 1 an et d'hospitalisation associée à l'IC, indépendamment des VTDVGi.[96]

### **Gestion de la régurgitation mitrale dans l'insuffisance cardiaque : Perspectives après COAPT**

Les résultats de l'essai MITRA-FR ont été présentés lors de la réunion de la Société européenne de cardiologie (ESC) **d'août 2018 à Munich**. Les résultats de l'essai COAPT ont été présentés lors de la réunion du TCT de septembre 2018 à San Diego.

Prise en charge médicale Il y avait des différences dans le protocole d'optimisation de la thérapie médicale de l'IC. COAPT a nécessité une évaluation continue par des spécialistes de l'IC pour optimiser le traitement médical aux doses maximales tolérées. Le MITRA-FR n'a pas suivi les changements médicaux tout au long de l'essai, de sorte que les informations sur la titration du médicament ne sont pas disponibles. Malgré ces différences de protocole, les taux de thérapie médicale dirigée (GDMT) étaient légèrement plus élevés chez les patients MITRA-FR (ACEi / ARB / ARNI dans 85% des MITRA-FR contre 67% des COAPT, BB dans 89% des MITRA-FR contre 91% dans COAPT et ARM dans 55% des MITRA-FR contre 50% des COAPT). Les données relatives à l'optimisation du dosage ne sont pas disponibles. Fait intéressant, il y avait une différence dans l'utilisation d'ACEi / ARB / ARNI entre le groupe d'intervention et le groupe témoin dans COAPT avec plus de patients dans le groupe dispositif recevant cette classe de médicaments que le groupe témoin (72% contre 63%, p = 0,03). ACEi indique un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotène. ARB représente un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine. ARNI signifie inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine. BB signifie bêtabloquant et MRA correspond à un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes.

Résultats et succès de la procédure Dans l'ensemble, le succès de la procédure a été très élevé dans les deux essais (96% dans MITRA-FR contre 98% dans COAPT). L'IM résiduelle  $\geq 3$  + était plus élevée dans MITRA-FR que COAPT à la fois de manière aiguë (9% contre 5%) et à 12 mois de suivi (17% contre 5%). Il y avait plus de clips globalement utilisés dans COAPT (62% dans COAPT avec  $\geq 2$  clips contre 54% dans MITRA-FR) [97]

## **Régurgitation mitrale secondaire : est-il temps pour un changement de stratégie dans le traitement ?**

Rappelons que la formule hydraulique de Gorlin relie la surface d'un orifice (A) à l'écoulement (F), divisée par une constante empirique et un gradient de pression (h) en utilisant l'équation suivante  $A = F / C44.3 \sqrt{h}$ . Grayburn et al. [98] démontrent que, en supposant une fraction régurgitante (RF) de 50% comme définition de l'IM sévère, il existe une relation linéaire entre la SOR et le VTDVG calculés par la formule de Gorlin sur un intervalle de volumes VG. À mesure que la fonction systolique du VG diminue et que le VG se dilate progressivement, la SOR calculé par Gorlin nécessaire pour satisfaire une IM sévère augmente proportionnellement. Par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique avancée dont le VTDVG est importante, une SOR  $> 0,4 \text{ cm}^2$  serait généralement nécessaire pour être qualifiée d'IM sévère. Inversement, si la taille du VG est normale ou presque normale, une SOR sensiblement inférieure ( $0,2 \text{ cm}^2$  ou moins) peut être tout ce qui est nécessaire pour répondre aux critères RF pour une IM sévère. Les auteurs suggèrent qu'il existe une IM disproportionnellement sévère lorsque la SOR échocardiographique d'un patient tombe au-dessus de SOR prédite par Gorlin correspondant qui serait attendu pour un RF de 50%, alors qu'une IM proportionnellement sévère est présente lorsque la SOR calculé par échocardiographie est égal à celui prédit de la formule Gorlin. Une SOR calculée par échocardiographie qui tombe en dessous de cette ligne pour un VTDVG donné indiquerait une IM moins que sévère. Compte tenu de l'hémodynamique variable du patient (c.-à-d. Différentes fractions d'éjection ventriculaire gauche, pressions ventriculaire gauche et auriculaire gauche) et de l'imprécision inhérente à la mesure du VTDVG et de SOR dans l'IM secondaire, les auteurs ont correctement inclus une zone grise pour décrire le degré d'incertitude dans la distinction entre IM proportionnelle et disproportionnée dans la gamme typique de dimensions VG.

COAPT a recruté une population de patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'IM secondaire qui devraient être traités avec le MitraClip, tandis que MITRA-FR a recruté une population de patients qui ne devraient pas être traités ainsi. Mais le concept d'IM proportionnelle ou disproportionnée est-il tout ce qui est nécessaire pour différencier les répondeurs MitraClip des non-répondeurs ? Ce traité note que compte tenu de la complexité inhérente à l'évaluation et au traitement des patients atteints d'IM, l'accent doit être mis sur: 1) l'évaluation clinique; 2) identification correcte du mécanisme et de la cause de l'IM; 3) détermination de la gravité de l'IM; 4) évaluation de la faisabilité de la chirurgie ou du TMVr chez les patients appropriés; et 5) des indications pour un renvoi éventuel vers un centre spécialisé.

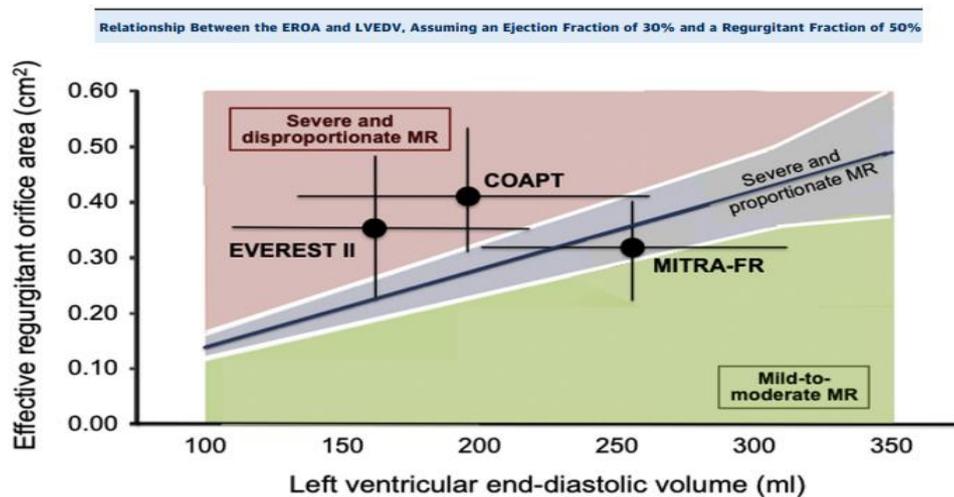
Afin d'adopter une nouvelle classification de l'IM secondaire et de l'utiliser comme guide principal pour la prise de décision clinique, ce qui suit doit être vrai : 1) il doit y avoir une bonne discrimination entre les patients qui bénéficieront et ceux qui ne bénéficieront pas de TMVr sous ce nouveau cadre. 2) le nouveau système de classification doit être reproductible, à la fois au sein et entre les patients (c.-à-d. Bonne reproductibilité intra-observateur et inter-observateur). et 3) il faut prouver que les décisions fondées sur le nouveau concept se traduisent par des avantages cliniquement significatifs pour les patients.

Il existe un «nuage» de patients inscrits dans les deux essais dispersés autour de ces points. Par conséquent, y a-t-il des patients présentant une IM proportionnelle qui, dans le nouveau schéma proposé, seraient recommandés pour GDMT uniquement mais pourraient encore bénéficier du TMVr ? Sur la base des données de l'essai COAPT à ce jour, la réponse est probablement oui. L'analyse des sous-groupes du COAPT suggère que les patients présentant une dilatation VG plus sévère (indice de volume end diastolique VG  $> 95 \text{ ml} / \text{m}^2$ ) et une IM modérément sévère (SOR  $< 0,4 \text{ cm}^2$ ) ont encore bénéficié de TMVr.

Qu'en est-il de la variabilité intra et inter-observateur ? Les calculs SOR dérivés échocardiographiquement et Gorlin ont des limites et sont sujets à des erreurs de mesure. Bien que les auteurs démontrent comment les données agrégées jouent dans ce schéma, la question se pose de savoir dans quelle mesure ces catégories sont reproductibles au sein d'un même patient au fil du temps et entre différents patients dans des conditions de charge variables (c.-à-d., Post charge et pré charge) ? Compte tenu des limites de l'estimation des volumes VG et SOR par échocardiographie, les médecins devraient utiliser une approche multiparamétrique intégrée pour évaluer la gravité de l'IM, comme recommandé par l'American Society of Echocardiography et mis en œuvre dans COAPT.

Enfin, la question la plus importante qui reste est de savoir si les décisions de traitement basées sur ce nouveau concept se traduisent par des avantages cliniques réels et significatifs pour le patient. La seule façon de déterminer cela serait de tester le nouvel algorithme de manière prospective ou d'analyser les données des patients individuels à partir des essais et registres existants, y compris COAPT, MITRA-FR et REALISM (Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip System; NCT01931956), et l'étude en cours RESHAPE-HF2 (A Clinical Evaluation of the Safety and Efficiency of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation; NCT02444338). Un effort pour mettre en commun les données COAPT et MITRA-FR (et réanalyser les échocardiogrammes en utilisant un laboratoire commun de base) a fait l'objet d'un accord conceptuel mais n'a pas encore commencé.

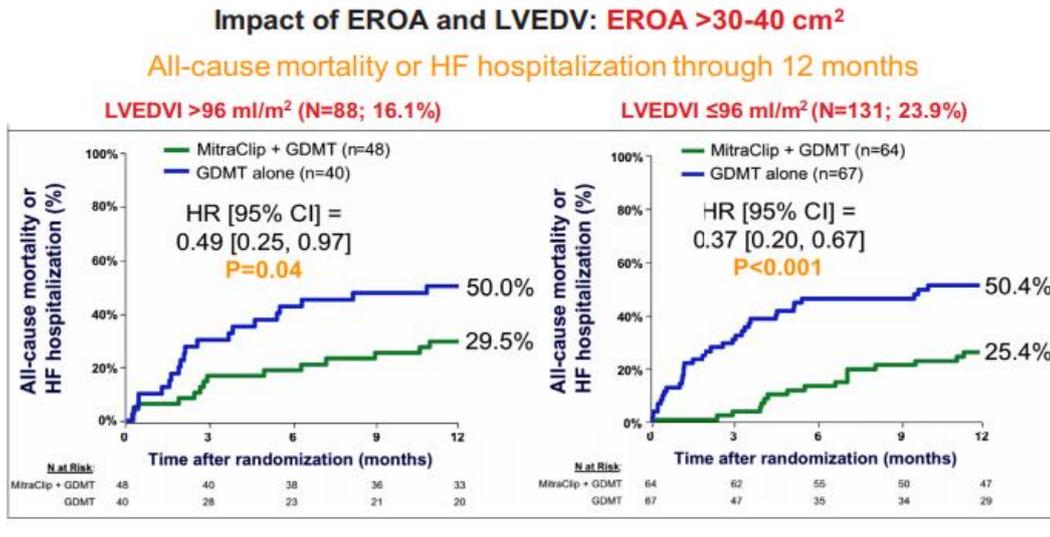
Chez la plupart de ces patients, une fenêtre d'opportunité existe pour intervenir avec TMVr avant que la dilatation du VG et la déficience ne soit au-delà du point de réponse à la réduction d'IM [98]



The blue line depicts severe MR that is proportional to LVEDV. The gray area approximates the uncertainty related to inherent measurement variability and the lack of information regarding the transmitral pressure gradient; this domain is widened at higher values, which have greater measurement imprecision. Patients enrolled in the MITRA-FR, COAPT, and EVEREST II trials are shown (with SD). The relationship was defined by the Gorlin hydraulic formula. COAPT = Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation; EROA = effective regurgitant orifice area; EVEREST II = EVEREST II Pivotal Study High Risk Registry (NCT01940120); LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; MITRA-FR = Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation; MR = mitral regurgitation.

[98]

Figure 34 : relation entre la SOR et de volume VT DVG à FE 30% et FR à 50%.

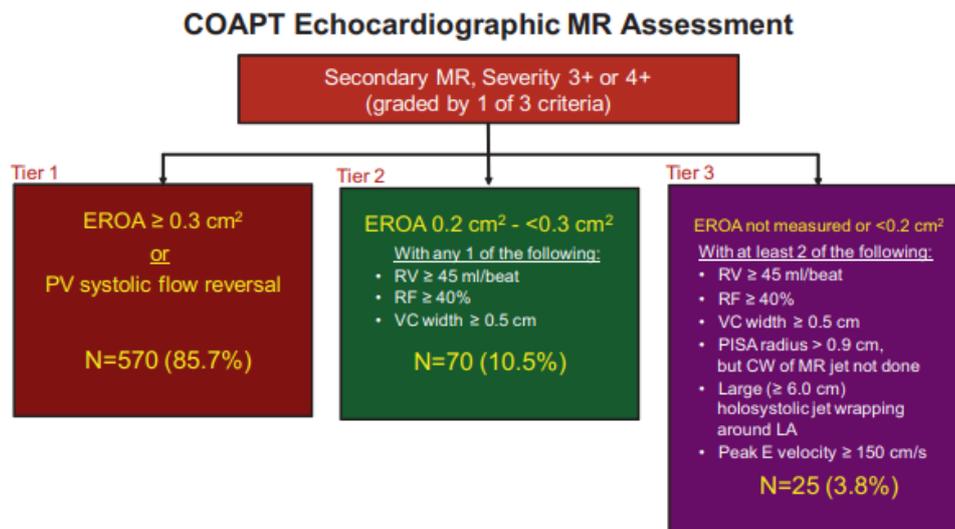


Death or heart failure hospitalization within 1 year was substantially reduced by MitraClip treatment plus GDMT compared to that by GDMT alone, regardless of the LV dimension. GDMT = guideline-directed medical therapy; HF = heart failure; LVEDVI = LV end-diastolic volume index; other abbreviations as in

[98]

Figure 35 : analyse d'un sous-groupe COAPT sur l'impact de SOR et VTDVG sur toutes causes de mortalité et l'Hospitalisation pour IC

Multiparametric Algorithm Used to Qualify the Severity of MR for Enrollment in the COAPT Trial



Patients could qualify by meeting the criteria of 1 of 3 tiers of definitions (7). CW = continuous wave doppler; LA = left atrium; PISA = proximal isovelocity surface area; PV = pulmonary vein; RF = regurgitant fraction; RV = right ventricle; VC = vena contracta; other abbreviations as in

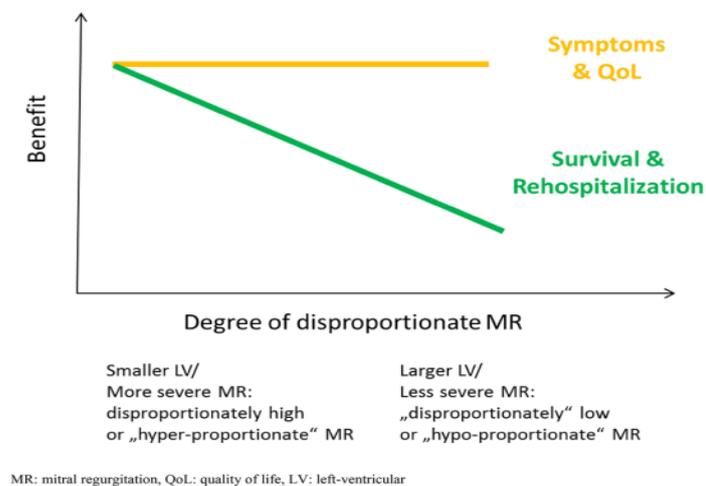
[98]

Figure 36 : Algorithme Multiparamétrique utilisé dans l'étude COAPT pour évaluer la sévérité de l'IM.

selon un commentaire de la section de traitement des valves AV du groupe de travail de cardiologie interventionnelle (AGIK) de la Société allemande de cardiologie la régurgitation mitrale secondaire sévère (IM) affecte environ un des quatre patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de fraction d'éjection réduite (HFrEF) et est associée à une double augmentation de la mortalité et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. et les guidelines actuelles ne donnent qu'une faible classe de recommandations pour le traitement chirurgical ou interventionnel isolé de l'IM secondaire pour les patients symptomatiques malgré un traitement HFrEF optimal.

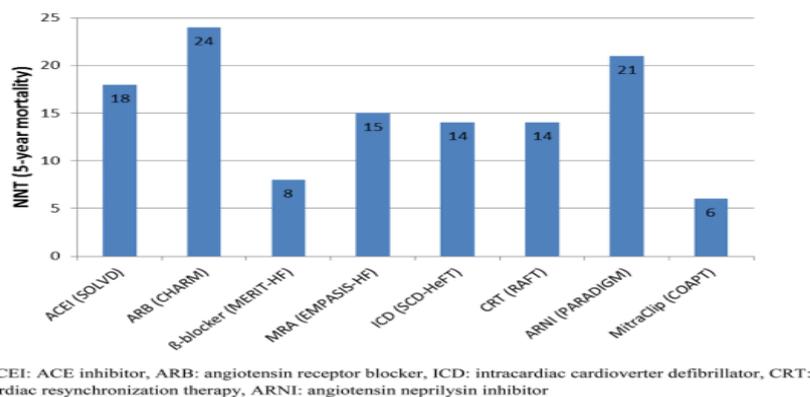
Le traitement par MitraClip peut encore être envisagé comme traitement palliatif chez ces patients en raison de l'amélioration symptomatique observée dans COAPT (données non publiées) et dans les études observationnelles antérieures. Les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur lesquelles des différences ci-dessus entre COAPT et MITRA-FR expliquent les résultats divergents. Jusqu'à ce que des analyses supplémentaires et des essais en cours tels que RESHAPE-HF2 (NCT02444338) et MATTERHORN (NCT02371512) donnent plus d'informations, les caractéristiques de COAPT telles que la définition de l'IM disproportionnellement sévère, les résultats procéduraux optimisés devraient guider notre routine clinique dans MitraClip thérapie de l'IM secondaire pour obtenir des résultats similaires. La Société allemande de cardiologie (DGK) a publié il y a déjà 5 ans une déclaration de position comprenant des critères d'aptitude morphologique pour le traitement par MitraClip, qui sont similaires aux critères appliqués dans COAPT.

Par conséquent, il est très important d'examiner des approches de réparation alternatives dans des essais contrôlés randomisés tels que l'essai MATTERHORN en cours (NCT02371512) comparant la réparation chirurgicale et percutanée (avec MitraClip) dans l'IM secondaire.[99]



Expected dependency of treatment benefit from MR severity referenced to LV volume based on COAPT and MITRA-FR. *MR* mitral regurgitation, *QoL* quality of life, *LV* left ventricular [99]

Figure 37 : le bénéfice du traitement médical en fonction de volume VG dans l'IMs.



Estimated "number needed to treat" to prevent one death within 5 years for therapies of heart failure with reduced ejection fraction. *ACEI* ACE-inhibitor, *ARB* angiotensin receptor blocker, *ICD* intracardiac cardioverter defibrillator, *CRT* cardiac resynchronization therapy, *ARNI* angiotensin neprilysin inhibitor [99]

Figure 38 : Estimation du nombre des patients traités pour prévenir un décès durant 5ans.

Il y a 3 points à retenir de l'étude COAPT importante.

Premièrement, nous savons tous que l'IM est dynamique et que l'évaluation quantitative peut être difficile en raison de facteurs techniques et d'erreurs de mesure potentielles. Pour tenter de surmonter ces limitations, le laboratoire central COAPT a établi un algorithme multiparamétrique pour déterminer les caractéristiques échocardiographiques des inscrits et a constaté que 85,7% des patients sont au niveau 1 (c.-à-d.  $SOR \geq 0,3 \text{ cm}^2$  ou renversement de flux systolique veineux pulmonaire).

-Deuxièmement, le fait que la gravité du dysfonctionnement et les dimensions du VG n'étaient pas des prédicteurs des résultats à 2 ans dans le groupe TMVr était surprenant. Les mêmes auteurs ont précédemment montré que les patients avec  $VTDVG < 96 \text{ ml} / \text{m}^2$  ( $n = 56$ , 10,2% des inscrits, patients de type MITRA-FR) et  $> 96 \text{ ml} / \text{m}^2$  ( $n = 51$ , 9,3%) n'avaient pas de différence entre mortalité toutes causes par an et hospitalisation pour insuffisance cardiaque entre les groupes. Cet écart peut être dû aux données à 2 ans non encore disponibles dans ce sous-groupe au moment de la communication des données initiales, mais peut également suggérer une interaction plus complexe entre le ventricule gauche dysfonctionnel et l'appareil mitral conduisant à une IM secondaire. En fait, nous savons que l'IM est une entité hétérogène, causée par une connexion asymétrique ou symétrique. Certains IM, utilisant cette évaluation multiparamétrique, peuvent bénéficier du TMVr malgré un dysfonctionnement ou une dilatation du VG avancé. Le défi est d'identifier le sous-groupe de patients qui ne bénéficieront pas d'une intervention mitrale. Ce que nous savons, c'est que les patients avec  $DTDVG 70 \text{ mm}$  étaient en dehors des critères d'inclusion COAPT, et par conséquent il ne peut pas être déterminé si TMVr sera bénéfique chez ces patients. Cependant, on n'a pas encore vu de données sur les patients décédés ou hospitalisés dans le groupe MitraClip ou GDMT. Comprendre ces sous-groupes est peut-être plus intéressant afin que nous puissions mieux apprendre à filtrer les patients dans l'IMs.

-En dernier lieu, il apparaît que le TMVr n'a eu aucun effet sur la progression de remodelage inverse du VG dans la population COAPT, même s'il atténue l'augmentation progressive des dimensions du VG et le déclin de la fonction VG. Cette découverte était décevante, mais elle a du sens étant donné que la réparation bord à bord n'a pas été conçue pour cibler le mécanisme sous-jacent de l'IM, à savoir la maladie ventriculaire.[100]

**Tomás Benito-González** et al. [101] a effectué une recherche dans la base de données électronique de toutes les données publiées PubMed Central, Embase, le registre Cochrane des essais contrôlés, ClinicalTrials.gov et les bases de données Google Scholar. dont l'objectif était de mener une méta-analyse pour comparer les résultats de survie entre le TMVR avec le système MitraClip® sur la thérapie médicale optimale (OMT) versus l'OMT conservateur chez les patients présentant une IM secondaire symptomatique non considérés comme des candidats à la chirurgie VM.

Dans l'ensemble, plus de quinze cents patients ont été analysés dans le cadre de 2 études randomisées et de 3 études observationnelles. Le principal résultat était une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues, systématiquement au-delà d'un an de suivi. En outre, le TMVR était lié à une réduction de l'incidence des hospitalisations pour IC et au besoin de thérapies avancées contre l'IC ou de chirurgie VM. Aucune différence entre les bras n'a été observée concernant l'incidence des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux.

TMVR, en corrigeant l'IM, arrête le cercle vicieux de la surcharge volumique chronique, entraînant une augmentation du débit cardiaque et une diminution de la résistance vasculaire et des pressions capillaires et pulmonaires. En ce sens, la baisse immédiate de la pression auriculaire gauche (LA), couramment utilisée comme marqueur du succès de l'intervention, a été liée à l'incidence des réhospitalisations et de la mortalité toutes causes dans un suivi d'un an. L'amélioration hémodynamique après TMVR s'est traduite par une amélioration clinique et un remodelage inverse positif dans différentes séries. Cependant, ces changements étaient liés à une réduction persistante de

l'IM. Bien que seuls des changements modestes de la FEVG aient été rapportés, il convient de noter que la réduction de l'IM et la préservation ou une légère amélioration de la fonction VG implique une augmentation du volume systolique qui a un impact positif sur les résultats cliniques.

D'un autre côté, la dilatation VG et l'étirement myocardique sont bien identifiés comme des déclencheurs potentiels d'arythmies ventriculaires (AV) chez les patients atteints d'IC. À noter, la classe fonctionnelle avancée de la NYHA est un prédicteur majeur de l'incidence de l'AV.

Analyse des études d'hétérogénéité et d'incohérences : MITRA-FR vs COAPT :

+ Premièrement, dans l'étude MITRA-FR, la taille de l'échantillon était d'environ la moitié de la population incluse dans l'essai COAPT, ce qui aurait pu avoir un impact sur la capacité de détecter les différences entre les deux stratégies.

+ Deuxièmement, la période de suivi dans l'essai français ne s'est pas étendue au-delà de la première année et le bénéfice de survie après TMVR chez les patients atteints d'IMs pourrait être apparent par la suite. En tant que tel, le suivi médian dans deux des trois études restantes incluses dans cette méta-analyse et qui rapportaient des résultats positifs en faveur de TMVR était de plus d'un an.

+ Troisièmement, les guidelines américaines et européennes pour l'évaluation échocardiographique de la gravité de l'IM ne suggèrent pas les mêmes seuils pour définir l'IM sévère. Cependant, les recommandations de l'American Society of Echocardiography qui considéraient une surface d'orifice régurgitant (SOR) et un volume régurgitant plus efficaces pour le diagnostic de l'IM sévère ont été suivies dans trois des études incluses, toutes avec des améliorations constantes résultats cliniques dans le groupe TMVR. Au contraire, les patients enrôlés dans le Mitra-FR ont présenté une IM moins sévère (N50% des patients ont une SOR pré-procédure 30 mm<sup>2</sup>) comme proposé dans les guidelines européennes

+ Quatre, les dimensions moyennes du VG (volume diastolique ventriculaire gauche (VTDVG) étaient beaucoup plus élevées dans la cohorte incluse dans l'étude Mitra-FR que dans l'étude COAPT (135 ± 35 ml / m<sup>2</sup> vs 101 ± 34 ml / m<sup>2</sup>). En ce sens, VTDVG a été documenté dans les deux études observationnelles plus importantes sélectionnées dans cette méta-analyse et les valeurs moyennes étaient inférieures à celles rapportées dans l'essai COAPT. Dans ces séries d'observation, le TMVR était également lié à une réduction de la fréquence de décès et hospitalisations pour IC.

+ Cinq, tous les patients inclus dans l'essai MitraFR avaient été préalablement admis pour IC, alors que seulement environ la moitié de la cohorte avait été hospitalisée pour cette raison avant d'être incluse dans l'étude COAPT. Ces données, ainsi que les différences de remodelage du VG, confirment le fait que les patients inclus dans l'essai français étaient à un stade plus avancé de l'IC, alors que la TMVR pourrait ne pas être bénéfique. Au contraire, les bénéfices de survie du TMVR rapportés dans la série non randomisée sont liés à des patients imitant ceux inclus dans l'essai COAPT, avec une IM plus sévère et un VG moins dilaté.

+ Sixièmement, dans l'essai MitraFR, près de 10% des patients du bras TMVR n'ont pas eu d'implantation de MitraClip® en raison d'un échec technique ou d'une absence de tentative d'implantation. De plus, les taux de complications procédurales (14,6%) et d'échec fonctionnel aigu du clip (RM résiduel post-opératoire ≥ 3+) étaient plus élevés que ceux rapportés dans les autres études. Hypothétiquement, ces résultats peuvent être liés à la courbe d'apprentissage de certains centres d'inscription et pourraient avoir compromis les résultats dans le groupe TMVR de l'étude Mitra-FR. À l'inverse, seuls 3,4% des patients ayant subi une implantation de MitraClip dans l'essai COAPT ont présenté des complications liées au dispositif au cours de la première année et 94,8% ont présenté une IM résiduelle 1+ ou 2+ à 12 mois de suivi. En raison de la perte élevée des données de suivi échocardiographique, le taux de succès du dispositif à 1 an n'a pas été rapporté dans l'étude

d'Obadia et al. À cet égard, l'amélioration des résultats après TMVR a toujours été liée à une réduction persistante de l'IM et pourrait ne pas être attendue si l'IM n'est pas efficacement réduite.

+ Enfin, la thérapie pharmacologique neurohormonale s'est avérée améliorer la survie des patients atteints d'IC. Par conséquent, l'OMT optimal medical therapy a été activement contrôlée dans les deux bras dans l'essai COAPT par le comité d'éligibilité et les changements de dose de médicament ou de médicaments pendant le suivi ont été documentés. L'OMT concomitante n'a pas été aussi profondément abordée et les changements de médication n'ont été documentés dans aucun des bras de l'essai MitraFR, ce qui pourrait avoir des résultats déséquilibrés dans les deux populations.

Le TMVR avec le système MitraClip® était lié à une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues, des hospitalisations pour IC et de la nécessité d'une greffe, d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche ou d'une chirurgie non planifiée. Les différences de survie deviennent significativement apparentes au-delà d'un an de suivi. Compte tenu de l'hétérogénéité des critères de recrutement des études incluses, ces résultats appuient l'utilisation des recommandations de l'American Society of Echocardiography pour définir l'IM sévère chez les patients évalués pour TMVR. MitraClip® peut améliorer les résultats difficiles chez les patients présentant une IM «vraiment» sévère et un VG non dilaté qui restent symptomatiques malgré un traitement médical totalement optimisé pour l'IC.[101]

### **Progrès récents dans la sélection des patients et les dispositifs pour la réparation transcathéter de la valve mitrale bord à bord dans l'insuffisance cardiaque :**

Le registre prospectif en deux phases ACCESS-EU a démontré l'innocuité et l'efficacité du TMVR. Au total, 567 patients en phase I et 286 patients en phase II avec un EuroSCORE logistique moyen de 23% ont été traités. À 12 mois après TMVR, 79% des patients avaient une IM modérée ou légère et 71% avaient une classe I ou II de la NYHA. Outre l'amélioration du remodelage inverse VG et l'IM, le TMVR influence d'autres fonctions et structures cardiaques. Frangieh et coll. ont montré une amélioration de la régurgitation tricuspide secondaire (IT) chez environ un des trois patients traités. Il s'agit d'une découverte importante, sachant que la présence d'IT modéré ou sévère est associée à un pronostic plus défavorable, à la fois chez les patients non sélectionnés et HFrEF. Cette association a également été confirmée pour les patients traités par TMVR. La question de savoir si TMVR améliore également la fonction ventriculaire droite (VD) a été étudiée dans deux rapports, bien que les résultats ne soient pas concluants. Au moins, la fonction VD ne semble pas être aggravée par TMVR. L'identification des paramètres pronostiques d'un nouveau traitement est une tâche importante et nécessaire pour appliquer le TMVR aux patients qui pourraient en tirer le plus profit.

En revanche, les patients présentant une fonction VD préservée et une absence d'hyperpression artérielle pulmonaire systolique facilement évaluée par échocardiographie ont eu une issue favorable à long terme. Par conséquent, le TMVR pourrait être encouragé dans ce sous-groupe sélectionné de patients avec FEVG sévèrement altérée.

Bien qu'il s'agisse d'un petit sous-groupe - il est très important d'examiner de plus près la cohorte «MITRAFR» (56 patients) de l'essai COAPT. Alors que les courbes de Kaplan Meier de patients comme «MITRA-FR» dans COAPT avec EROA  $\leq 30$  mm<sup>2</sup> (moyenne EROA  $0,26 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup>) et LVEDVI  $> 96$  ml / m<sup>2</sup> (LVEDVI moyen de  $127,6 \pm 29,8$  ml / m<sup>2</sup>) dans le bras interventionnel n'ont montré aucune différence du critère d'évaluation combiné hospitalisation et mortalité pour insuffisance cardiaque à 12 mois.

**Grayburn** et al. a postulé le concept de proportionnalité de SOR au VTDTV, qui visait à expliquer pourquoi les patients ayant un rapport SOR / VTDTV élevé (comme dans COAPT) bénéficient du TMVR en termes de réduction de la mortalité et d'hospitalisations répétées et les patients avec des

ratios SOR / VTDVG plus faibles non bénéficient du TMVR par rapport au traitement médical dirigé par les guidelines (comme dans MITRA-FR).

La recherche des meilleurs candidats pour cette intervention avancée dans le cadre d'un traitement complet de l'insuffisance cardiaque est toujours en cours, mais des données récentes du registre EuroSMR et d'autres suggèrent que les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de FEVG sévèrement déprimée, de diabète et de NYHA IV ont une mortalité plus élevée après TMVR et doit être soigneusement évalué pour ce traitement.

La régurgitation mitrale secondaire concomitante n'est pas seulement un effet secondaire de l'insuffisance cardiaque ventriculaire gauche chronique. C'est une maladie en soi et son traitement (interventionnel) améliore le pronostic qui était l'une des questions les plus intéressantes et controversées dans le domaine du traitement des patients insuffisants cardiaques dans le passé et a récemment été répondu par les résultats de l'essai COAPT. Mais aussi les patients IM «hypo-proportionnés» pourraient en tirer profit de manière symptomatique et en termes de capacité fonctionnelle selon une analyse en petit sous-groupe de l'essai COAPT lui-même. Nous prévoyons que les résultats du prochain essai RESHAPE-HF2 aideront à mieux comprendre la nature de l'insuffisance cardiaque et de l'IM et nous guideront dans la sélection optimale des patients. [102]

**Katelyn Devine** et al. a évalué comment ces études ont abouti à des résultats opposés, montre qu'il est important d'examiner de plus près leurs critères d'inclusion respectifs. La fonction systolique VG variait entre les deux cohortes avec MITRA-FR et COAPT recrutant des patients atteints de FEVG entre 15-40% et 20-50%, respectivement. De plus, MITRA-FR n'avait pas de diamètre fin-systolique VG maximal à inclure dans l'étude, tandis que COAPT excluait les patients avec un diamètre fin-systolique  $VG > 70$  mm. Enfin, la thérapie médicale ciblée pour l'insuffisance cardiaque a été maximisée dans l'étude COAPT avant le recrutement et la randomisation, alors que ce n'était pas une exigence pour l'étude MITRA-FR. Ils ont identifié que MITRA-FR a sélectionné une population de patients avec beaucoup plus de lésions VG (VTDVG indexé  $135 \pm 35$  mL / m<sup>2</sup>) et une insuffisance cardiaque plus avancée par rapport à celle de COAPT (LVEDV indexé  $101 \pm 34$  mL / m<sup>2</sup>).[103]

#### **Une évaluation de l'association des résultats cliniques avec la gravité du volume régurgitant par rapport au volume télé-diastolique :**

**William H. Gaasch** et al. ont analysé les différences dans les résultats cliniques des essais cliniques MITRA-FR et COAPT, le rapport de SOR au volume télé-diastolique de l'étude COAPT s'est avéré être le double de celui de l'étude MITRA-FR (0,002 cm<sup>-1</sup> vs 0,001 cm<sup>-1</sup>, respectivement). La découverte d'une SOR proportionnelle plus grande dans l'étude COAPT suggère une régurgitation mitrale plus sévère par rapport à l'étude MITRA-FR, fournissant ainsi une explication potentielle des différents résultats dans les 2 essais cliniques. En revanche, le rapport du volume de régurgitation mitrale au volume télé diastolique dans l'étude COAPT était similaire (mais légèrement inférieur à) à celui de l'étude MITRA-FR (0,15 vs 0,18, respectivement), indiquant que dans la régurgitation mitral proportionnelle le volume était comparable dans les 2 essais cliniques.

Une telle explication repose sur l'hypothèse que la SOR est un indice précis de la gravité hémodynamique de l'IM secondaire, une hypothèse qui n'est pas examinée de manière obligatoire dans les guidelines, mais qui fait l'objet de délibérations critiques et de sondages dans d'autres publications. Le volume régurgitant est déterminé par la SOR et l'ampleur et la durée du gradient de pression systolique à travers la valve régurgitante. Il est important de reconnaître que le volume régurgitant affecte la taille du VG et, à une fraction d'éjection (FE) donnée, le volume régurgitant présente une relation linéaire directe avec le VTDVG. Cette relation saillante, initialement soulignée par Grayburn et al, ne doit pas impliquer que le VTDVG est un déterminant direct du volume régurgitant mais plutôt que le volume régurgitant est un déterminant du VTDVG. Donc, la charge

hémodynamique imposée au système circulatoire est la surcharge de volume provoquée par la valve régurgitante.

Dans l'étude COAPT, la SOR/ VTDVG ( $0,002 \text{ cm}^{-1}$ ) était presque 2 fois plus élevé ( $0,001 \text{ cm}^{-1}$ ) que celui de l'étude MITRA-FR, mais l'analyse du volume (c.-à-d. volume régurgitant / VTDVG) a indiqué des rapports de proportionnalité similaires dans les essais cliniques MITRA-FR et COAPT (0,18 et 0,15, respectivement). Ces coefficients de proportionnalité relativement faibles (tous deux  $<0,2$ ) dans les 2 essais cliniques sont similaires aux valeurs moyennes rapportées dans les études d'IM secondaire, qui indiquent toutes un rapport moyen inférieur à 0,2, reflétant une contribution proportionnellement faible du volume de régurgitation au VTDVG. Ainsi, l'élargissement disproportionné du VG est présent chez les patients avec IM secondaire par rapport aux patients avec IM primaire, dans lequel le VTDVG est proportionnel au volume régurgitant.

En IM secondaire, l'élargissement du VG (et le dysfonctionnement) est la cause de l'IM, et l'élargissement n'est que partiellement dû à la surcharge volumique imposée. En termes simples, l'élargissement du VG est supérieur à ce que l'on pourrait attendre du l'IM seul, un tel élargissement ventriculaire disproportionné est exprimé comme un rapport du volume régurgitant au VTDVG qui est généralement inférieur à 0,2. En revanche, dans l'IM primaire, le rapport dépasse 0,2, indiquant que le remodelage excentrique (c'est-à-dire la dilatation) du ventricule est en grande partie une conséquence du volume régurgitant. Notre point de vue est que la physiopathologie de l'IM peut être mieux décrite en mesurant le volume régurgitant (ou le RF) plutôt que de mesurer simplement l'un des déterminants du volume régurgitant. Par conséquent, il s'ensuit qu'une mesure précise du volume est importante.

Une analyse basée sur le volume est favorisée en grande partie parce que le déterminant des manifestations physiopathologiques et cliniques de l'IM est le volume régurgitant. La SOR est simplement un déterminant du volume régurgitant, les autres étant l'amplitude et la durée du gradient de pression à travers la surface de l'orifice.

Dans les deux essais cliniques randomisés, les données de volume reflétaient une dilatation du VG qui était disproportionnée par rapport à la gravité de l'IM. Cette observation était en accord avec les descriptions précédentes d'IM secondaire. Pour évaluer la cohérence interne de l'analyse, on a estimé la SOR (en utilisant la formule de Gorlin et Dexter) à partir des données de volume MITRA-FR en utilisant un coefficient de décharge de 36 et une durée de régurgitation de 0,4 seconde. Le résultat était une SOR de  $0,3 \text{ cm}^{-1}$ , ce qui est le même que celui rapporté dans l'étude MITRA-FR. Un calcul similaire a été effectué avec les données de volume COAPT, et les résultats ont été moins cohérents. Cette analyse basée sur le volume a indiqué que la coordonnée MITRA-FR (volume régurgitant /VTDVG) se situe près de la relation de la ligne théorique attendue (un FE de 30%). Le ratio légèrement plus élevé dans MITRA-FR est probablement le résultat d'une FE et d'une RF légèrement plus élevés. Cette interprétation de l'analyse basée sur le volume montre que le coefficient de proportionnalité du volume régurgitant est similaire dans les 2 essais cliniques randomisés.

Cependant, un degré disproportionné de l'IM par rapport au VTDVG n'est généralement pas observé chez les patients atteints d'IM secondaire. Un volume régurgitant disproportionné par rapport au VTDVG est généralement observé dans l'IM primaire d'apparition récente avant que le remodelage ventriculaire significatif (dilatation) ne se soit développé. Lorsque la SOR est calculé à partir des données de volume COAPT (similaire aux calculs effectués à partir des données de volume MITRA-FR), le résultat est une surface de seulement  $0,2 \text{ cm}^2$ .

Une autre possibilité est que le VTDVG publié a été sous-estimé dans COAPT. Cela étant noté, un volume régurgitant de 58 ml ne pourrait être atteint que si le VTDVG était de 387 ml (dans le contexte d'un FE de 30% et d'un RF de 50%) ce VTDVG est également peu probable. Ces exemples et d'autres

sont en contradiction avec l'idée qu'il y avait une gravité disproportionnée de l'IM dans la population COAPT, dont seuls certains ont eu un résultat clinique favorable après TMVR.

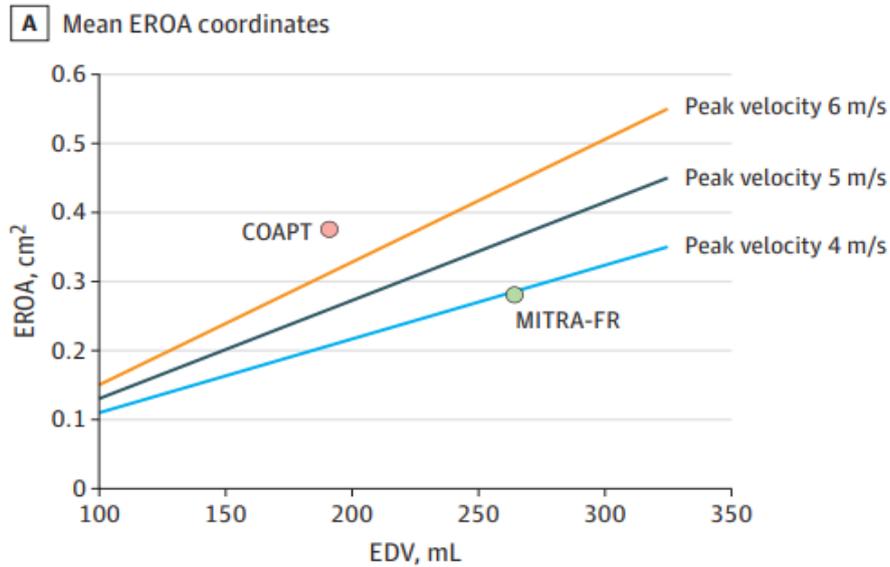
Les deux essais cliniques ont inclus des patients atteints d'IM modérée à sévère ou sévère. L'hypothèse d'un RF de 50% dans l'analyse COAPT était basée sur les définitions d'IM modéré à sévère (RF de 40% - 50%) ou sévère (RF de > 50%). En raison des limites potentielles de cette hypothèse, était également considéré comme un intervalle de RF de 40% à 60%. Cette plage RF a donné un volume régurgitant allant de 24 à 36 ml (12-18 ml / m<sup>2</sup>) et un coefficient de proportionnalité allant de 0,12 à 0,18. Ainsi, même avec un RF approchant 60%, le volume régurgitant au VTDVG est égal ou inférieur au rapport MITRA-FR. Si un RF de 55% est utilisé dans le calcul, le volume régurgitant au VTDVG s'avère être de 0,17, ce qui est également inférieur au 0,18 observé dans l'essai clinique MITRA-FR. Ces considérations appuient une conclusion selon laquelle le coefficient de proportionnalité basé sur le volume chez les patients inclus dans COAPT n'est pas supérieur à celui des patients inclus dans MITRA-FR et est en contradiction avec l'analyse basée sur la SOR. Tous ces résultats mettent en évidence le défi d'expliquer les différents résultats cliniques dans les essais cliniques MITRA-FR et COAPT.

En reconnaissant un spectre de proportionnalités dans l'IM secondaire et en utilisant le volume régurgitant à l'analyse le VTDVG, il pourrait être possible d'identifier un sous-groupe à haut risque ou une population de patients atteints d'IM secondaire qui pourraient bénéficier de la TMVR. Par exemple, les différences de survie ont été rapportés chez des patients présentant des rapports volume régurgitant / VTDVG supérieurs et inférieurs à 0,2. Les patients qui ressemblent le plus à ceux atteints d'IM primaire (p. ex., les patients avec IM secondaire et un coefficient de proportionnalité approchant ou dépassant 0,2) pourraient être les plus susceptibles de ressentir une réponse bénéfique. Cependant, les coefficients de proportionnalité similaires basés sur le volume (tous deux 0,2) dans les 2 essais cliniques, ne soutiennent pas l'idée que les différents résultats cliniques dans le MITRA-FR et le COAPT les essais étaient liés à des différences dans les coefficients de proportionnalité.

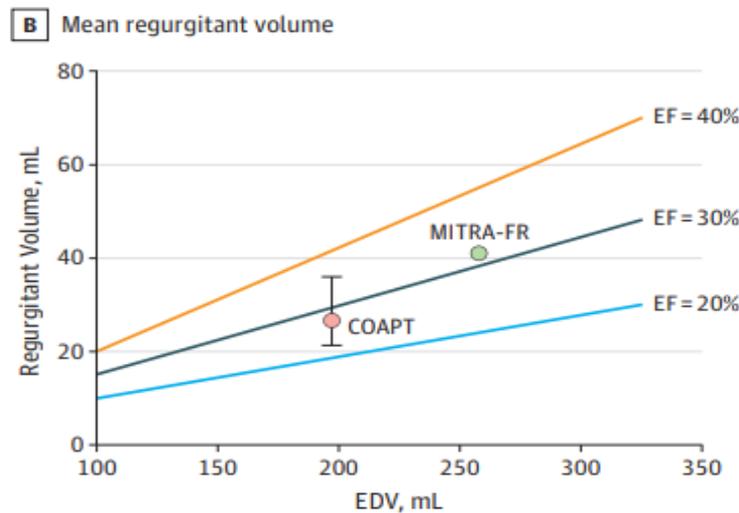
Le cœur normal éjecte environ les deux tiers de son VTDVG à chaque battement, et il n'y a pas de RF. Dans l'IM, le RF est déterminé en normalisant le volume régurgitant par VES, fournissant ainsi un paramètre sans dimension qui reflète la gravité de l'IM. De même, le volume régurgitant normalisé par le VTDVG fournit un rapport sans dimension (c'est-à-dire un coefficient de proportionnalité) qui signale la conséquence du volume régurgitant sur la taille du VG. Ces paramètres normalisés et d'autres (par exemple, la masse ou le volume et les taux de déformation régionaux) permettent des comparaisons entre les patients et les populations avec et sans maladie cardiaque.

Les investigateurs de COAPT doivent être félicités pour avoir sélectionné un groupe de patients d'IM secondaire qui ont bénéficié de TMVR, mais une analyse de proportionnalité régurgitante basée sur le volume ne fournit pas d'explication pour pourquoi les résultats COAPT étaient meilleurs que ceux du MITRA-FR. Les résultats disparates des analyses de la SOR et volume régurgitant jettent le doute sur l'idée qu'une analyse de proportionnalité SOR seule peut expliquer les différents résultats des 2 essais cliniques randomisés. Il n'a pas encore été possible d'identifier de manière fiable un sous-groupe de patients qui répondrait le mieux à la réparation de la valve mitrale.[104]

## Effective Regurgitant Orifice Area (EROA) to End-Diastolic Volume (EDV) and Regurgitant Volume to EDV



[104]



A, The EROA coordinate from COAPT is higher than that of MITRA-FR, which suggests proportionately more mitral regurgitation in the COAPT clinical trial. B, The mean volume-based coordinate from COAPT is lower than that of MITRA-FR. The range of regurgitant volume (24-36 mL; illustrated by the vertical line) was calculated from the regurgitant fraction, which ranged from 40% to 60%. The upper limit of the COAPT range is well below the mean of the MITRA-FR. These graphics, adapted from previous publications,<sup>10,14,16</sup> incorporate mean coordinates from the MITRA-FR and COAPT clinical trials. COAPT indicates the Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation clinical trial; EF, ejection fraction; EROA, effective regurgitant orifice area; MITRA-FR, the Multicentre Randomized Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation clinical trial.

[104]

Figure 39 : Rapport SOR/VTDVG et VolR/VTDVG dans les études COAPT et MITRA FR.

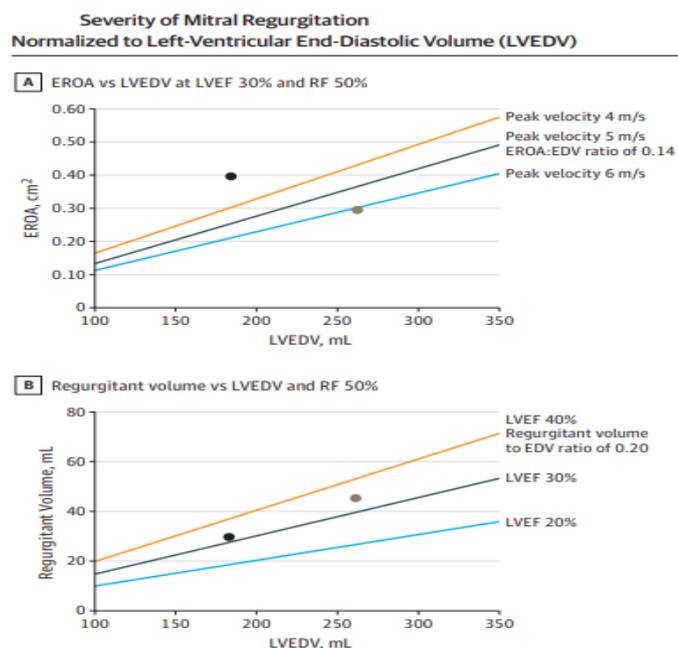
**Packer et Grayburn** fournissent des preuves circonstanciées supplémentaires que l'IM proportionnelle (MITRA-FR) et l'IM disproportionnée (COAPT), basée sur la combinaison de la surface de l'orifice régurgitant (SOR) et du volume télé-diastolique du ventricule gauche (VTDVG), expliquent les résultats différents des 2 essais. **Gaasch et al** proposent que la gravité de l'IM ne soit pas significativement différente entre les 2 essais basés sur des hypothèses de volume régurgitant par rapport au VTDVG et suggèrent que d'autres explications des résultats discordants doivent être recherchées et soulèvent des questions importantes qui peuvent faire progresser notre compréhension de l'IM secondaire.

En utilisant le volume régurgitant / VTDVG de 0,2 proposé par Gaasch et Meyer, les deux cohortes ont une IM proportionnelle. Si à la place, nous utilisons un rapport volume régurgitant / VTDVG de 0,15 pour FE de 30%, les deux cohortes ont une IM disproportionnée. Dans les deux cas, les cohortes de patients sont concordantes et une autre explication des résultats disparates est justifiée.

La quantification de l'IM secondaire reste une tâche exigeante en raison des limites de l'évaluation échocardiographique et d'une compréhension incomplète de la physiopathologie de cette maladie complexe. Les 2 concepts introduits par Packer, Grayburn et Gaasch et al. tentent de rapporter les mesures quantitatives standard de la gravité de l'IM à la seule taille du VG. La fonction VG, ainsi que les conditions de charge, modifient ces mesures quantitatives. Les deux études conviennent que la définition de l'IM sévère pour leurs constructions théoriques est un RF supérieur à 50%.

La pratique de la médecine basée sur l'épreuve est la standardisation des soins médicaux et les concepts actuels introduits par Packer et Grayburn et Gaasch et al. doivent être validés. Les limites des deux théories sont les hypothèses formulées en raison de données manquantes. Il est possible qu'avec une plus grande transparence des données d'essai, on puisse déterminer quelle mesure normalisée, SOR/ VTDVG ou volume régurgitant /VTDVG ou RF, a la plus grande valeur pronostique. Des études de résultats prospectifs utilisant ces paramètres, ainsi qu'un examen critique des données des deux essais, aideront à définir l'algorithme de diagnostic et la voie de traitement. Les mesures quantitatives, y compris la SOR, le volume régurgitant et la RF doivent continuer à diriger une prise en charge appropriée de l'IM secondaire [105]

Panel A shows the association between mitral regurgitation (MR) effective regurgitation orifice area (EROA) and LVEDV at an ejection fraction (EF) of 30% and regurgitant fraction (RF) of 50%. The 3 lines represent 3 different hemodynamic states (blue line, hypertensive; gray line, normotensive; and orange line, hypotensive). Under the assumptions of low EF and significant RF, the Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT) trial (black circle) would be above the line suggesting disproportionate MR whereas the Multicenter Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation (MITRA-FR) (gray circle) would be proportionate to the size of the LV. Panel B shows the association between mitral regurgitant volume and LVEDV at an RF of 50%. The 3 lines represent 3 different LV EFs (blue line, 20%; gray line, 30%; and orange line, 40%). The assumed COAPT regurgitant volume (black circle) and reported MITRA-FR regurgitant volume (gray circle) are shown and would both be proportionate with an LVEF of 40% (regurgitant volume to EDV ratio of 0.20). However, both patient cohorts would be disproportionate at the reported LVEF of 30% (regurgitant volume to EDV ratio of 0.15). Adapted with permission from Grayburn et al.<sup>7</sup>



[105]

Figure 40 : Sévérité de l'IM en fonction de VTDVG.

Comment un médecin peut-il déterminer si l'IM secondaire est un marqueur ou un facteur direct du processus pathologique ? On ne peut pas distinguer ces 2 possibilités en mesurant la gravité de l'anomalie. Par exemple, l'Extrasystole ventriculaire est le reflet d'un VG malade, et la fréquence des extrasystoles a une signification pronostique ; cependant, la suppression de l'arythmie ne présente aucun avantage clinique. Par conséquent, la réponse à l'intervention thérapeutique détermine si l'anomalie contribue directement au processus de la maladie. Si les traitements qui ciblent l'IM améliorent le pronostic, alors l'IM est un facteur principal de l'évolution clinique, même si la fonction VG est altérée. Inversement, si les interventions qui ciblent la fonction VG diminuent l'IM et modifient la trajectoire de la maladie, alors l'IM reflète la maladie VG.

Les guidelines n'identifient pas le mécanisme causal de l'IM Les recommandations actuelles aux États-Unis et en Europe ne font pas de distinction entre ces 2 types d'IM fonctionnelle chez les patients atteints de maladie VG coexistante. Au lieu de cela, ces documents se concentrent uniquement sur la quantification de la gravité de l'IM plutôt que sur l'élucidation du mécanisme sous-jacent, et ils diffèrent dans leur approche pour identifier les patients atteints d'IM sévère. Cette approche a négligé le fait que le pronostic de beaucoup de ces patients était lié à la gravité du dysfonctionnement VG plutôt qu'à l'IM. Les recommandations américaines et européennes reposent toutes deux sur le calcul de SOR, même s'il repose sur des hypothèses sur la géométrie du jet régurgitant et est influencé par le gradient de pression transvalvulaire et la fraction d'éjection VG. Bien qu'une fraction régurgitante soit supérieure à 50 % est typiquement associé à une SOR de 30 mm<sup>2</sup> ou plus, l'intervalle de valeurs seuils de SOR pour l'identification de l'IM sévère peut varier de 20 à 40 mm<sup>2</sup> selon les conditions hémodynamiques.

Bien que cette approche soit basée sur les résultats rapportés par Grayburn et al en 2014, elle est cohérente avec une proposition de 2018 de Gaasch et Meyer, qui suggéraient également que le degré d'IM devrait être rapporté au VTDTV. Gaasch et Meyer ont caractérisé la relation entre le VTDTV et la gravité de l'IM chez les patients présentant des lésions régurgitantes primaires et secondaires établies sur la base d'études rapportées dans la littérature médicale. Chez les patients atteints d'IM primaire, les degrés sévères d'IM ne s'accompagnent que de modestes augmentations de VTDTV. En revanche, chez les patients atteints d'IM secondaire classique, des degrés plus modérés d'IM s'accompagnent d'une augmentation marquée du VTDTV. Chez les patients atteints d'IM primaire, environ 30% du VTDTV est une conséquence du flux régurgitant, alors que chez les patients atteints d'IM secondaire, seulement environ 10% du VTDTV est lié au flux rétrograde. Par conséquent, la réduction d'IM devrait avoir un effet sur le remodelage du VG chez les patients présentant une IM primaire (c'est-à-dire disproportionnée), mais des effets négligeables chez ceux ayant une IM secondaire (c'est-à-dire proportionnée).

Méthodes de définition des sous-groupes Les patients COAPT ont été divisés en 6 sous-groupes en fonction de l'indice SOR ( $30 < SOR < 40$  et  $SOR > 40$  mm<sup>2</sup>) et VTDTV (96 ml / m<sup>2</sup> ou supérieur à la médiane de 96 ml / m<sup>2</sup>). Étant donné que la limite de proportionnalité est la SOR divisé par la VTDTV de 0,14, une IM disproportionnée a été identifiée si le rapport était supérieur à 0,14.

Parmi les patients qui avaient une SOR inférieure ou égale à 30 mm<sup>2</sup>, les répondeurs et les non-répondeurs avaient un degré similaire d'IM fonctionnelle mais des volumes VG différents, soulignant ainsi l'importance de VTDTV plutôt que la gravité d'IM dans la détermination de la réponse à la réparation valvulaire. Il y avait une relation curviligne entre le rapport SOR / VTDTV et le rapport de risque pour l'effet de la réparation de la valve mitrale sur les principaux résultats indésirables.

En fait, les taux circulants de peptides natriurétiques étaient plus faibles, même si VTDTV était plus élevé, dans l'essai MITRA-FR que dans l'essai COAPT. Plus important encore, les patients présentant une IM proportionnée répondent favorablement au traitement par antagonistes neurohormonaux lorsqu'ils sont prescrits à des doses appropriées pendant des périodes de temps suffisantes (p. ex. > 6 à 12 mois). S'ils en bénéficient, leur pronostic semble être similaire à celui des patients présentant des degrés similaires de dysfonctionnement VG qui n'ont pas d'IM significative.

Par conséquent, une dilatation VG marquée n'est pas un indicateur d'un VG irréversiblement lésé mais plutôt le reflet d'une cardiomyopathie sous-jacente qui répond généralement favorablement au traitement médicamenteux. Deuxièmement, les preuves appuient l'utilité de ce cadre conceptuel dans des populations définies, mais n'ont pas avancé au point où il peut être utilisé comme outil de décision chez des patients individuels. L'échocardiographie en pratique clinique donne souvent des estimations très variables et incohérentes de SOR, du VTDTV, du volume régurgitant ou de la fraction régurgitante - même dans des centres expérimentés - et le calcul de SOR varie en fonction des conditions hémodynamiques et est influencé par des hypothèses sur la géométrie et la durée de la régurgitation. Ces complexités sont exacerbées si les patients présentent une fibrillation auriculaire. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'utilité de cet cadre dans les conditions qui prévalent dans la pratique clinique.[106]

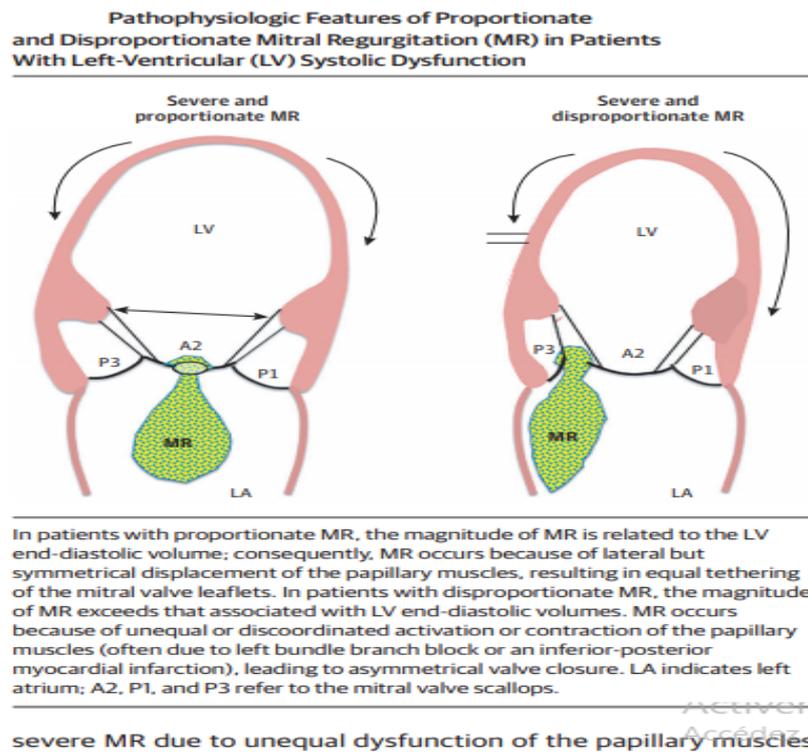
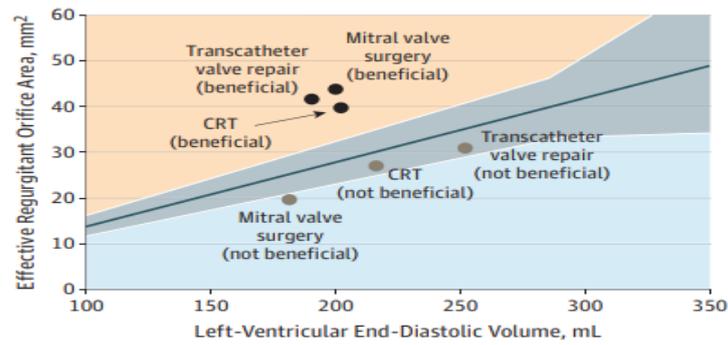


Figure 41 : Physiopathologie de l'IM proportionnée vs disproportionnée et dysfonction systolique VG.

**Differences in Efficacy of 3 Valve-Directed Procedural Treatments for Mitral Regurgitation (MR) in Patients With Proportionate and Disproportionate MR**



Procedures that are directed at the mitral valve or its apparatus are preferentially effective in patients with disproportionate MR (shown in orange area) but not in patients with proportionate MR (shown in gray area) or nonsevere MR (shown in blue area). The equation for the line of proportionality is the effective regurgitant orifice area divided by the left-ventricular end-diastolic volume = 0.13-0.14. CRT indicates cardiac resynchronization therapy. Adapted with revision from Packer and Grayburn.

[106]

Figure 42 : différence de bénéfice des trois procédures interventionnelles sur la valve mitrale en cas d'IMs proportionnée ou disproportionnée.

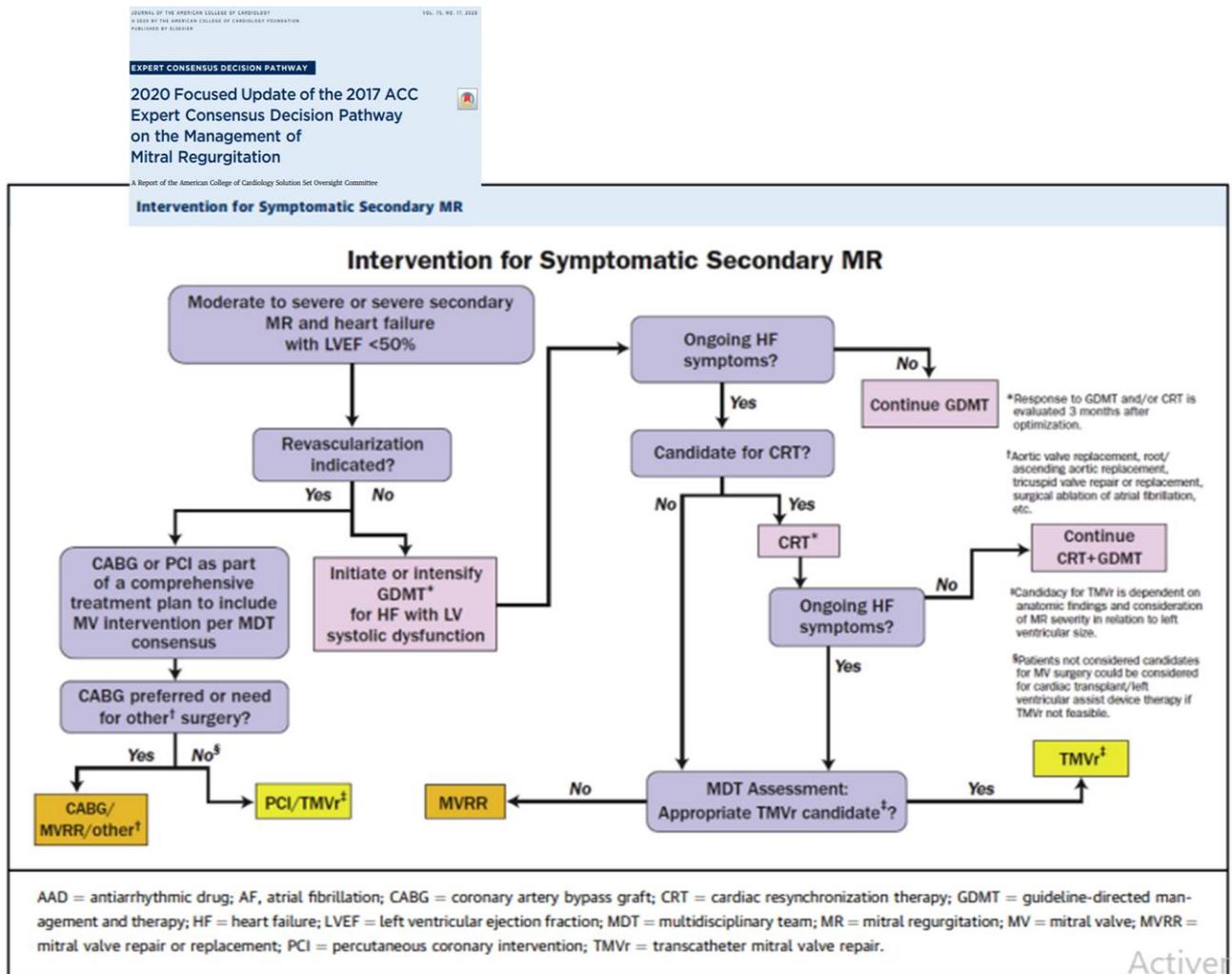


Figure 43 : Algorithme pour la décision thérapeutique en cas d'IMs et FEVG < 50% ACC 2020.

### III / étude de VG par 2D speckle tracking :

#### A-Introduction :

L'imagerie de déformation «Myocardial Strain» est une avancée technologique majeure qui permet une étude précise et fiable de l'activité myocardique. Cette technique développée depuis quelques années donne accès à de nouveaux paramètres physiologiques de la fonction cardiaque pour quantifier de façon objective la fonction myocardique globale et régionale.[107, 108]

#### B-Paramètres échographiques de la fonction myocardique :

Classiquement, on peut distinguer deux types de paramètres de la fonction myocardique analysables en échocardiographie :

1. Paramètres de mouvement (Doppler tissulaire) :
  - la vélocité myocardique : une distance parcourue par unité de temps (cm/s)
  - le déplacement myocardique : l'intégrale temporelle d'un temps de part  $t_0$  à un temps  $t+1$  (cm).
2. Paramètres de déformation myocardique :
  - le Strain : indice de déformation myocardique.
  - le Strain Rate : vitesse de déformation myocardique.

Il existe une relation physique étroite entre ces paramètres myocardiques fonctionnels [109]

#### **B-1. Paramètres myocardiques de mouvement**

Ces paramètres utilisés depuis longtemps possèdent un certain nombre de limitations qui dérivent du procédé doppler, à savoir :

1. L'influence exercée par l'ensemble des mouvements cardiaques
2. La dépendance des mesures réalisées vis-à-vis de l'angle du tir Doppler.
3. L'exploration difficile et limitée de l'apex du ventricule gauche.

#### **B-2. Paramètres myocardiques de déformation**

La contraction du ventricule gauche (VG) entraîne un raccourcissement, un épaississement et une rotation du muscle cardiaque. Elle est assimilée à une déformation du myocarde dont les indices principaux, analysés le plus souvent en pratique sont : le Strain et le Strain Rate. en effet, le strain rate semble être corrélé à la vitesse de changement de pression ( $dp/dt$ ) qui est un paramètre reflétant la contractilité.[110]

a- le Strain :

L'expression Strain correspond à la déformation subie par une partie du myocarde lorsque sa forme change durant le cycle cardiaque. Le Strain, ou déformation segmentaire, est exprimé en pourcentage de changement de longueur  $L_1$  d'un segment myocardique  $L_0$  dans une direction donnée :  $\text{strain} \Sigma = \frac{L_1 - L_0}{L_0}$  ( $L_0$  - Longueur initiale du segment /  $L_1$  - Longueur du segment après la déformation)

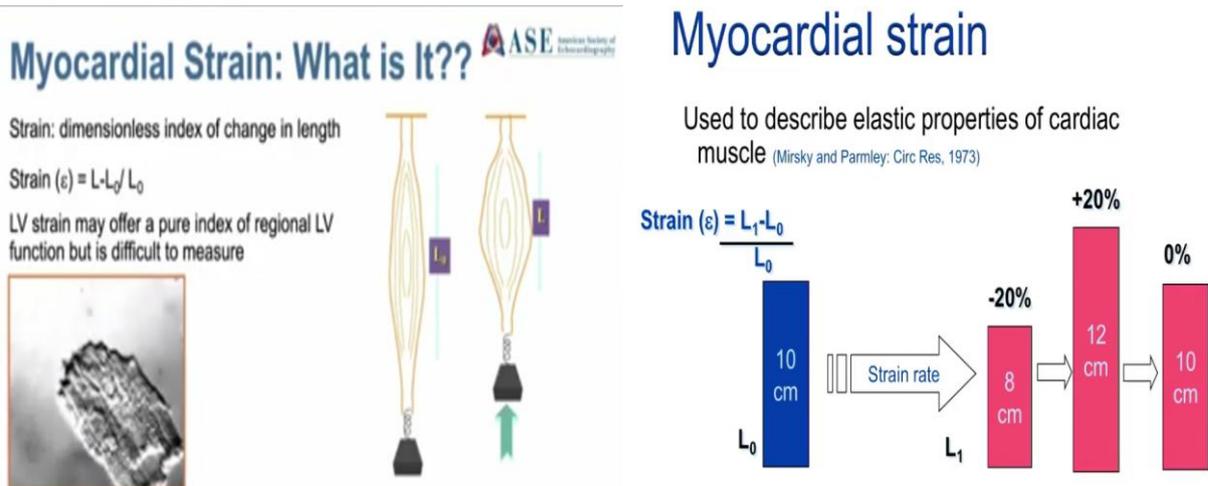


Figure 44 : L'expression du Strain ou déformation du myocarde.

## Les composantes de Strain :

Avant de discuter les différents paramètres de déformation disponibles, il faut garder à l'esprit que la contractilité ventriculaire gauche dépend de trois couches myocardiques (composantes contractiles, en 1960 l'architecture myocardique est décrite par Torrent-Guasp comme bande musculaire en double hélices) ayant trois fonctions relativement distinctes [111] :

- la couche sous-endocardique constituée des fibres myocardiques d'orientation longitudinale. Elle est responsable de la contraction dite longitudinale, c'est-à-dire de la base vers l'apex du VG. Cette couche est la plus sensible à l'ischémie myocardique ;
- la couche médiane (médiopariétale) constituée des fibres d'orientation circonférentielle (circulaire). Elle est responsable de la contraction radiale ou transversale du VG (de l'extérieur vers l'intérieur de la cavité ventriculaire gauche)
- la couche sous-épicaire constituée des fibres d'orientation longitudinale et oblique. Elle est responsable de la contraction circonférentielle du VG.

Donc la mécanique myocardique régionale évaluée par des approches échocardiographiques est décrite par quatre principales types de strain ou déformation : longitudinale, radiale, circonférentielle et rotationnelle.[112]

En fait :

- le Strain longitudinal, négatif en systole, correspond au rapprochement base-apex du VG (contraction longitudinale du VG)
  - le Strain radial, positif en systole, correspond à l'épaississement systolique pariétal avec mouvement centripète vers le centre de la cavité ventriculaire (contraction radiale ou transversale du VG)
  - le Strain circonférentiel, négatif en systole, est tangentiel aux parois dans le plan petit axe. Il traduit le raccourcissement circonférentiel (contraction circonférentielle du VG)
- Il y'a certain confusion dans la littérature autour de l'utilisation des termes "torsion" et «twist ». « Twist » c'est la différence la rotation basale et apicale exprimée en degré°, par contre la torsion c'est le « twist » divisé par la distance B-A (base apex Durant la phase terminale de diastole ) exprimée en degré/cm.[113]

b- Strain rate :

Le Strain Rate ou Strain par unité de temps (exprimée en 1/s ou  $s^{-1}$ ) et correspond à la vitesse de déformation myocardique (taux de déformation dans le temps). Il traduit la différence des vitesses entre deux points du myocarde rapportée à la distance les séparant (la vitesse de déformation d'un segment myocardique au cours du cycle cardiaque) en utilisant l'équation :  $SR = \frac{V1 - V2}{L}$

(SR= strain rate, V1 = vitesse au point 1, V2 = vitesse au point 2, and L = longueur, fixée habituellement à 10 mm [114])

Il reflète le gradient de vélocité intramyocardique. Le gradient instantané de vitesse à travers un échantillon de longueur peut être quantifier par une régression performante de calculé entre les données de vitesse des régions adjacentes puis ces données instantanées peuvent être combiné pour donner la courbe de strain rate.[115]

### C-Techniques de strain/starin rate

Il existe deux techniques d'acquisition du Strain/ Strain Rate : une fondée sur le Doppler tissulaire, l'autre utilisant l'imagerie bidimensionnelle. [116, 117]

#### C-1. Technique de Strain Doppler tissulaire :

L'enregistrement des vitesses de déplacement entre deux cibles permet d'extrapoler les variations de distance, donc la déformation du segment. Les limitations de cette technique dérivant des données Doppler sont :

- l'analyse à partir d'une seule incidence ultrasonore (étude unidimensionnelle)
- l'étude sélective de la déformation longitudinale du myocarde relativement fiable
- la dépendance de la mesure de l'angle d'incidence Doppler (limitation majeure)
- la reproductibilité médiocre en raison de la faible résolution spatiale de la technique et d'un effet amplificateur d'artefacts. La variabilité des mesures et la complexité de l'analyse sont des inconvénients non négligeables de la méthode de Strain Doppler, ayant certainement contribué à son application clinique limitée.

## **C-2. Technique de 2D Strain**

Le Strain bidimensionnel (2D Strain) est une nouvelle modalité d'évaluation de la déformation myocardique fondée sur une imagerie ETT bidimensionnelle brute en échelle de gris acquise avec une haute cadence d'images en mode harmonique. Elle utilise la technique de Speckle Tracking qui demande une analyse informatique sophistiquée et des complexes algorithmes mathématiques robustes (un puissant logiciel de post-traitement).[118]

Le concept de Speckle Tracking est fondé sur :

- une structure hétérogène du muscle cardiaque qui génère des échos d'intensités différentes
- la reconnaissance au sein du myocarde de marqueurs acoustiques naturels, réflecteurs d'ultrasons (speckles) considérés comme relativement stables pendant les différentes séquences d'images, alors que leur changement de position suit le mouvement du tissu myocardique. [119]

Ces speckles sont la résultante de la diffusion et de la réflexion du faisceau ultrasonore dans le tissu myocardique. Chaque région myocardique (appelée Kernel) possède son propre signal de speckle aux caractéristiques uniques (une « empreinte acoustique »). La taille de ces speckles est de 20 à 40 pixels. Ces marqueurs acoustiques dits speckles (échos denses intramyocardiques d'aspect « moucheté ») dont la position exacte est constamment repérée durant les différentes phases du cycle cardiaque sont poursuivis ou « traqués » (tracking) image par image (« pixel par pixel ») au cours du temps, dans l'espace, d'où la notion de Speckle Tracking.

l'avantage de cette technique, qui permet d'évaluer la déformation myocardique dans toutes les directions, est de s'affranchir des limites du Doppler tissulaire (DTI) qui sont bien connues : outre une mauvaise reproductibilité, une dépendance avec l'angle de tir, particulièrement évidente à l'apex du VG.[120]

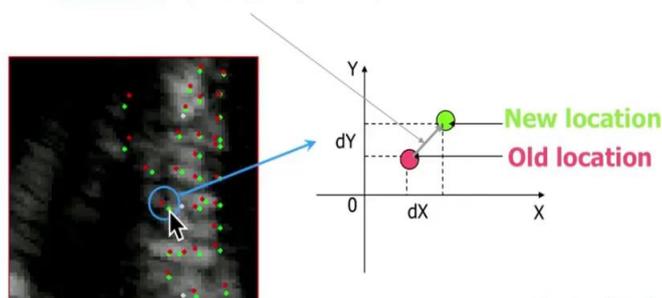
Des déformations bidimensionnelles sont alors déterminées et calculées à partir du déplacement de ces marqueurs spécifiques d'une région donnée du myocarde à l'aide des algorithmes intégrés à l'échographe.

En fait, le déplacement géométrique de chaque speckle représente le mouvement tissulaire local. Un logiciel approprié permet le traitement spatial et temporel de l'image obtenue en 2D avec une reconnaissance puis une sélection de chaque speckle sur l'image ultrasonique.

## Acoustic pattern tracking Speckle Tracking

Velocity is estimated as a shift of each object divided by time between successive frames (or multiplied by Frame Rate)-->

2D vector:  $(V_x, V_y) = (dX, dY) * FR$



*Courtesy Peter Lysysanksy*

Figure 45 : Le concept de Speckle Tracking

Comparativement au Strain en Doppler tissulaire, le 2D Strain présente un certain nombre d'avantages dont :

- l'analyse bidimensionnelle de la déformation myocardique
- la mesure des trois composantes de la déformation dans les axes longitudinal, radial et circonférentiel
- l'indépendance vis-à-vis de l'angle d'insonification constituant un avantage principal (pas de contrainte angulaire du doppler tissulaire)

- une meilleure résolution spatiale permettant d'analyser finement la fonction respective des couches sous endocardiques et sous épocardiques
- l'analyse du Strain myocardique indépendamment du mouvement translationnel secondaire à la respiration
- la moindre sensibilité aux artefacts
- une meilleure reproductibilité de la mesure.

La seule limite technique au 2D Strain est la qualité de l'image 2D qui doit nécessairement être satisfaisante pour permettre le tracking précis du myocarde.

La fiabilité du mode de 2D Strain a été validée cliniquement en comparaison avec des mesures de références fournies par la sonomicrométrie et par l'imagerie de résonance magnétique (IRM).

En raison de sa simplicité et de sa reproductibilité, l'analyse de la déformation par 2D Strain s'impose en échocardiographie et mérite d'être utilisée en routine cardiologique. Elle est devenue un outil clinique accessible au quotidien dans quasiment chaque laboratoire d'échocardiographie. Les variabilités intra et inter observateur rapportées dans la littérature sont relativement faibles, variant de 3,6 % à 5,3 % et de 7 % à 11,8 % respectivement.

#### **D-Analyse de la déformation myocardique :**

L'imagerie de déformation permet d'analyser et de quantifier simultanément les différents paramètres de la fonction myocardique régionale et globale. Le traitement et l'interprétation des données peuvent être éventuellement réalisés après l'acquisition des images (off-line). Les indices extraits de 2D Strain sont nombreux :

**Strain/Strain Rate :** Il est représenté sous forme de la courbe correspondant à chaque segment myocardique étudié, synchronisée avec le tracé d'ECG qui permet de repérer les phases systolique et diastolique dans le cycle cardiaque (notion de temps). Il est possible de visualiser (en image fixe ou en ciné boucle) la courbe de Strain/Strain Rate d'un seul segment étudié ou simultanément les courbes superposées de tous les segments myocardiques. Les courbes se répartissent sur l'écran en amplitude selon leur valeur absolue (exprimée en % pour le Strain et en  $S^{-1}$  pour le Strain Rate) et en direction de part et d'autre d'une ligne de zéro prise comme référence (valeurs positives ou négatives). L'échelle de couleurs aide à séparer les valeurs positives et négatives des courbes étudiées.

**Graphique du Strain normal :** Sur la courbe de strain, le  $t_0$  (temps zéro) est pris arbitrairement à la fin de la diastole (onde R de QRS) quand le muscle cardiaque est relâché (repère télé diastolique). Le pic de la courbe correspond à la télé systole – au maximum de la déformation myocardique en systole (pic télé systolique du Strain). Le strain est positif en cas d'élongation et négatif en cas de raccourcissement des fibres myocardiques du segment étudié.

**Graphique de Strain Rate normal :** Le Strain Rate, traduisant la vitesse à laquelle la déformation (le Strain) se produit, s'affiche sous forme d'une courbe biphasique.

**Vélocités myocardiques :** L'imagerie de déformation donne l'accès aux mesures des vélocités intramyocardiques identiques aux vélocités obtenues en Doppler tissulaire.

En fait, l'intégration spatiale du 2D Strain permet l'obtention des vélocités myocardiques en 2D venant pallier les inconvénients du Doppler tissulaire.

**Déplacement pariétal :** De même, la technique de 2D Strain permet de quantifier le déplacement pariétal (longitudinal, transversal, circonférentiel) dans les incidences 2D appropriées.

#### **Rotation cardiaque :**

La géométrie complexe des fibres myocardiques (spiroïde, en hélice) explique les mouvements de rotation du VG dans le plan petit axe. Normalement, cette rotation s'effectue en systole, dans le sens horaire à la base et dans le sens antihoraire à l'apex (phénomène physiologique de torsion et twist conditionnant l'éjection ventriculaire). En protodiastole, il y a un mouvement antihoraire à la base et horaire à l'apex (phénomène de détorsion ou « untwist » conditionnant le remplissage du VG).

Les courbes représentant la rotation sont exploitables (degré de la rotation : °, vitesse derotation : °/s). La différence entre la rotation de la base et de l'apex permet de calculer le « twist » témoignant d'un gradient base-apex. Enfin, la torsion est corrélée à la fonction systolique du VG et à la pression auriculaire gauche.[121]

### **E-Interprétation des résultats :**

Les données obtenues par le Speckle Tracking en échocardiographie doivent être analysées et interprétées attentivement. L'analyse des paramètres de déformation se fait à l'échelon global et régional ventriculaire comme auriculaire.

En routine, l'analyse du strain du VG est la plus courante. Elle est fondée sur la mesure du pourcentage du Strain global (la moyenne des Strains segmentaires) : longitudinal, radial et circonférentiel lors de la systole ventriculaire. Les directions des fibres myocardiques sont complexes, elles génèrent une déformation longitudinale de 20-30% et radiale de 50-70%. [122]

Les valeurs normales du Strain systolique global couramment utilisées pour le VG sont :

- Strain longitudinal : -21,5 ±2,0%
- Strain radial : +36,8 ±17,2%
- Strain circonférentiel : -20,3 ±3,6%

Le strain global reflète la fonction systolique globale du VG. En pratique, c'est le strain longitudinal global qui est le plus largement utilisé. L'étude du Strain segmentaire dit local (valeur du pic maximal télé-systolique du Strain segmentaire) permet d'évaluer la fonction systolique régionale du VG. En ce qui concerne les vitesses myocardiques longitudinales, elles sont physiologiquement plus fortes à la base qu'à l'apex contrairement aux strains.

Enfin, la rotation cardiaque est normalement plus marquée dans la couche sous-endocardique que dans la couche sous-épicardique du VG. Les angles de rotation sont de l'ordre de - 7° à la base (horaire) et de + 8° à l'apex du VG (anti-horaire). Le pic de rotation et de torsion est plus marqué et plus prolongé chez les sujets âgés. [123]

### **Méta-analyse de strain longitudinal global normal :**

Les intervalles normaux de GLS varient en fonction des variables cliniques courantes telles que l'âge, le poids, la pression artérielle systolique et la plate-forme (échographe). L'intervalle normale de GLS variait entre les constructeurs, TomTec présentant les valeurs les plus élevées (n = 644; 22,1% [20,1, 23,8], LLN 18,0%), suivi de General Electric (n = 1013; 21% [19,9, 22,8], LLN 18,2%), Toshiba (n = 278; 19,9% [18,3, 21,5], LLN 15,8%), Philips (n = 379; 19,6% [18,1, 21,3], LLN 15,5%) et **Siemens (n = 82; 16,9% [16,0, 18,8], LLN 14,0%)**, les différences étant statistiquement significatives (analyse unidirectionnelle de la variance p <0,01). GLS avec TomTec était significativement plus élevé que tous les autres fournisseurs (p <0,01 pour les 4 comparaisons), GE était significativement plus élevé que Toshiba, Philips et Siemens (p <0,01 pour les 3 comparaisons). Toshiba (p <0,01) et Philips (p <0,01) étaient significativement plus élevés que Siemens. Indépendamment du constructeur ou de la covariable clinique, un GLS <16% indique probablement un dysfonctionnement myocardique significatif. [124]

**QUELS AVANTAGES LE SUIVI DES SPECKLES OFFRE-T-IL ?** Premièrement, en estimant les vitesses intra-tissulaires bidimensionnelles (plutôt que les vitesses transducteur-tissu unidimensionnelles), STE permet la discrimination entre la déformation segmentaire myocardique normale et active par rapport au déplacement passif d'un segment myocardique dysfonctionnel en raison de l'attachement du segment adjacent et du mouvement cardiaque global. Ceci est particulièrement utile dans les segments non étroits. Deuxièmement, contrairement à la déformation basée sur le TDI, qui mesure les déformations entre les points temporels (déformations dites «naturelles»), la STE se prête plus facilement à une déformation qui compare à la longueur d'origine. Les déformations «normales» sont celles qui se produisent perpendiculairement ou orthogonalement à la surface (par opposition aux déformations tangentielles de «cisaillement»).

**QUELLE EST LA TECHNIQUE OPTIMALE DE SUIVI DES SPECKLE ?** Bien qu'il n'y ait pas de méthode de référence établie pour évaluer le strain in vivo, la STE a été validée par rapport au marquage par résonance magnétique cardiaque et sonomicrométrie en phase harmonique. De nombreux rapports publiés sur la déformation se sont concentrés sur la déformation longitudinale globale (GLS) pour plusieurs raisons : les images obtenues dans le plan axial ont une résolution

supérieure ; la valeur globale est obtenue à partir des valeurs moyennes sur toute la longueur de la paroi myocardique. Ce qui ajoute de la robustesse à ce paramètre ; et il y a une plus grande quantité de tissu myocardique dans la vue apicale à axe long que dans la vue à axe court du cœur non hypertrophié. Bien que l'évaluation des GLS soit maintenant une pratique courante dans de nombreux laboratoires d'échocardiographie, notre expérience des analyses de déformation radiale et circonférentielle est qu'elles ne sont pas suffisamment reproductibles pour le travail clinique de routine.

**INTERPRÉTATION DES VALEURS DE STRAIN** À titre indicatif, les auteurs suggèrent qu'une valeur supérieure à 20% avec un écart type de +/-2%, la valeur citée par l'American Society of Echocardiography, est probablement normale. Patrick Collie et al. a évalué 62 volontaires qu'ont fait mesurer le strain dans des conditions optimisées, à l'aide de machines fournies par 7 fournisseurs différents. Les valeurs absolues de GLS variaient de 18,0% à 21,5%, avec des différences absolues entre les constructeurs allant jusqu'à 3,7% d'unités de déformation ( $p < 0,001$ ). Il convient de noter que parmi 2 des fournisseurs les plus couramment utilisés, le strain était plus élevée avec la General Electric (Chicago, Illinois) qu'avec la machine Philips (Andover, Massachusetts), avec un biais absolu de 2,1%. Les mesures de reproductibilité inter et intra-observateurs étaient bonnes (5,4% à 8,6%-4,9% à 7,3%, respectivement), supérieures ou au moins comparables à celles des mesures de la fraction d'éjection (FE) et d'autres paramètres échocardiographiques conventionnels. Comme la plupart des paramètres échocardiographiques, le strain doit être considérée comme une technique semi-quantitative, et les sources techniques de variabilité suivantes doivent être soigneusement considérées.

#### POINTS TECHNIQUES :

Un modèle à 16 segments offre une représentation plus proportionnelle du myocarde distal qu'un modèle à 18 segments, bien que ce dernier soit plus intuitif des vues apicales (avec 2 segments apicaux pour chaque vue apicale à 3, 4 et 2 chambres). La sélection de la région d'intérêt ROI. Les options de région d'intérêt pour le GLS incluent le strain endocardique, médiane, épocardique ou pleine paroi, mais à ce jour, il n'y a actuellement aucune preuve qui favorise une définition par rapport à une autre. Le GLS est le plus élevé dans l'endocarde et le plus bas dans l'épicarde. Il convient de noter que le GLS endocardique a été signalé par le groupe de travail lors de l'évaluation des différences de strain globales entre les constructeurs, car c'était le seul paramètre qui pouvait être fourni par tous les constructeurs. En raison de problèmes d'algorithme logiciel, les valeurs inter-plates-formes ne sont pas nécessairement interchangeables, et pour cette raison, les guidelines recommandent que l'évaluation en série de GLS chez des patients individuels soit effectuée à l'aide du même équipement du fournisseur et du même logiciel.

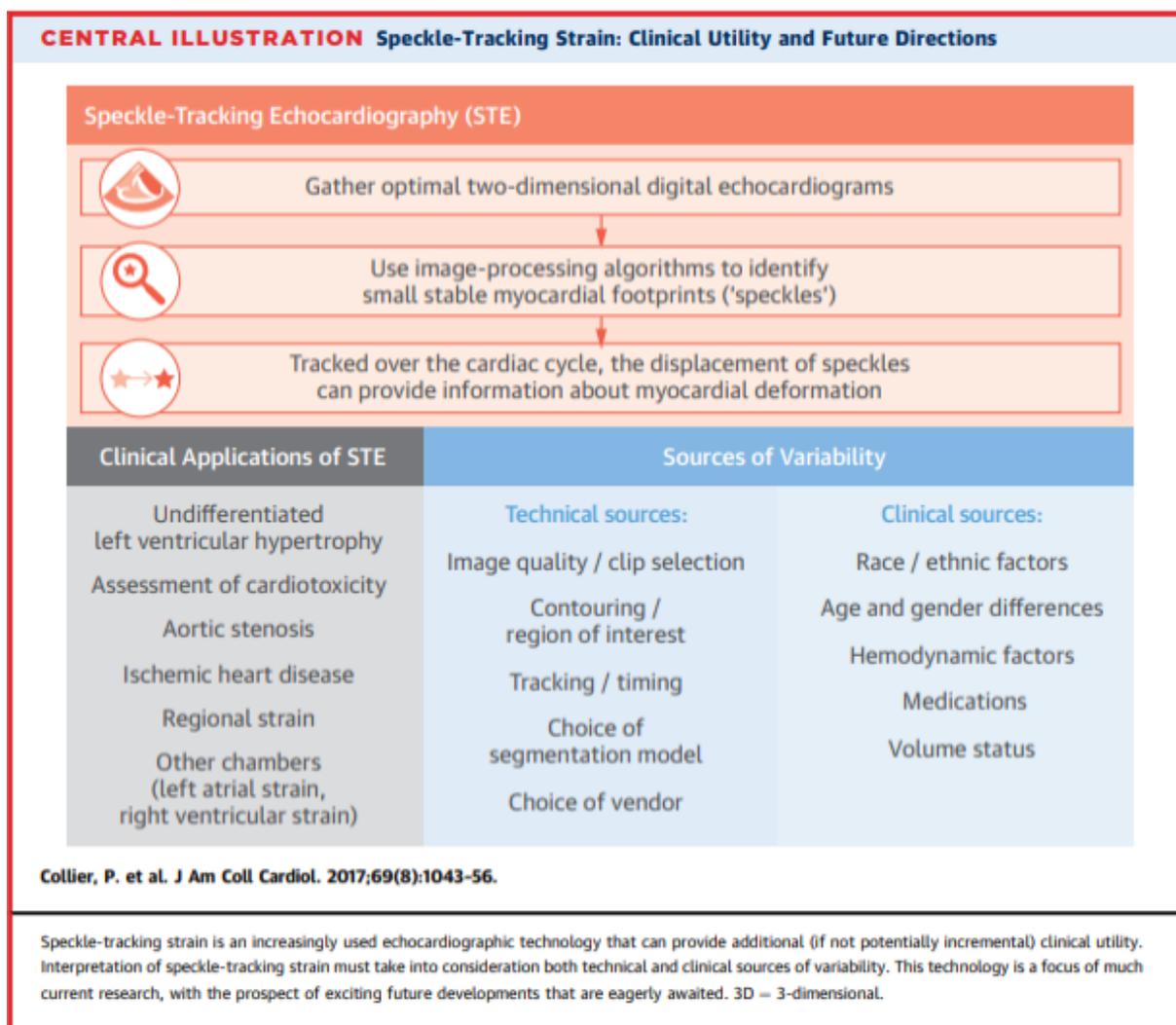
**FACTEURS CLINIQUES POUVANT INFLUENCER LES VALEURS DE STRAIN** : différences raciales, ethniques et internationales. Différences d'âge et de sexe ; facteurs hémodynamiques. Impact des facteurs de risque cardiovasculaire ; médicaments. Dialyse. Grossesse. Les athlètes.

**UTILITÉ CLINIQUE DU STRAIN** À ce jour, la plupart des données cliniques sur le strain proviennent d'études rétrospectives non randomisées. Récemment, il a été démontré que la dispersion mécanique (définie comme l'écart type du temps jusqu'à la déformation négative maximale dans tous les segments) est non seulement en corrélation avec le degré de fibrose myocardique, mais aussi comme un prédicteur indépendant de l'arythmie ventriculaire.

Dans les cardiopathies ischémiques chroniques, le GLS était significativement corrélé à la masse globale de l'infarctus et s'est avéré supérieur à la FEVG dans l'identification des infarctus de petite et moyenne taille.

**STRAIN RÉGIONALE.** Les directives actuelles ne recommandent pas non plus une évaluation quantitative de l'ampleur de la déformation régionale en raison du manque de valeurs de référence, d'une reproductibilité sous-optimale et d'une variabilité considérable des mesures intervenant.

Le strain OG est généralement la plus faible chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et peut prédire une insuffisance cardiaque et un risque d'accident vasculaire cérébral embolique. Il convient de noter que le GLS a une valeur pronostique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire persistante. La valeur pronostique du VD GLS a été démontrée dans une grande variété de conditions, y compris l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire et la cardiomyopathie arythmogène de VD. [125]



[125]

Figure 46 : Utilité clinique et futures direction de Strain.

### Variabilité des mesures de déformation longitudinale :

Le strain longitudinale globale ventriculaire gauche (GLS) est actuellement le paramètre le plus étudié, et ses valeurs pronostiques et diagnostiques ont été évaluées dans un large éventail de maladies cardiovasculaires. Le paramètre s'est révélé être un prédicteur d'événements cardiaques chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, de cardiopathie valvulaire et de cardiomyopathies ainsi qu'un prédicteur supérieur de mortalité dans la population générale par rapport aux mesures échocardiographiques conventionnelles.

De plus, le GLS s'est révélé être un indicateur plus sensible de dysfonctionnement ventriculaire que la fraction d'éjection chez les patients sous chimiothérapie ou chez les sujets présentant diverses pathologies telles que l'insuffisance rénale chronique, le diabète sucré et les troubles endocriniens. Il a également été démontré que l'évaluation de la déformation longitudinale régionale améliorerait la détection de la maladie myocardique ischémique et de la dyssynchronie VG.

La Variabilité liée à l'opérateur GLS s'est avéré être un paramètre robuste, avec une bonne à bonne reproductibilité intra et inter-observateur et supérieure à celle de la fraction d'éjection. La fonction semi-automatique de l'algorithme de suivi garantit une courte courbe d'apprentissage démontrée par l'excellente reproductibilité intra-observateur de GLS dans des situations où l'opérateur avait une expérience limitée du logiciel d'analyse. De plus, l'accord interopérateur entre un débutant et un expert s'est avéré acceptable.

Un autre aspect important est la cadence d'images (FR frame rate) de l'acquisition en mode B, qui a également montré un impact significatif sur la précision et la reproductibilité des mesures de GLS. Un FR très faible et élevé, supérieur à 85 Hz, est associé à une variabilité accrue et à une précision réduite ; par conséquent, le réglage optimal pour que l'algorithme de suivi fonctionne le mieux est une image FR entre 50 et 60 Hz. Il est important de définir la plage d'intérêt ROI des mesures de Speckle tracking, en analysant le mouvement des pixels des tissus à l'intérieur d'une ROI.

La longueur des segments est cependant différente selon les modèles myocardiques sélectionnés (modèle 16, 17 et 18 segments). Comme la plupart des logiciels de suivi récents permettent de sélectionner parmi différents types de modèles VG, l'opérateur doit être conscient que différents modèles de segmentation pourraient devenir une source potentielle de variabilité et il est recommandé que la sélection reste inchangée lors de l'exécution de test-retest ou examens de suivi.

En STE, le pic R électrocardiographique (ECG) du complexe QRS est utilisé pour définir la télé-diastole, bien que les preuves suggèrent que la fermeture de la valve mitrale pourrait être un substitut plus fiable de MVC (fermeture de la valve mitrale).

Récemment, deux grandes études ont évalué la variation intervendor du GLS et de strain longitudinale régionale en utilisant tous les logiciels disponibles sur marché. Une première constatation importante était que la qualité du suivi différait considérablement entre les constructeurs, soulignant qu'en plus de l'échogénicité constitutionnelle du patient, les packages spécifiques au fournisseur (appareil à ultrasons et logiciel de suivi) peuvent avoir un impact sur la faisabilité et la précision de la mesure. Deuxièmement, la valeur absolue de GLS était significativement différente entre les fournisseurs, la différence la plus élevée étant de 3,5%. De plus, les reproductibilités inter-observateur et intra-observateur ont montré des différences significatives entre les fabricants. Néanmoins, comparé à la FE, le GLS a démontré une reproductibilité plus élevée, ce qui peut être considéré comme un avantage de STE par rapport à l'échocardiographie conventionnelle. [126]

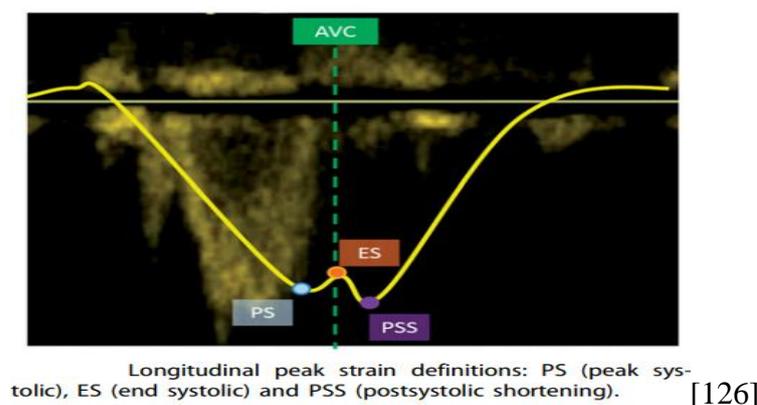
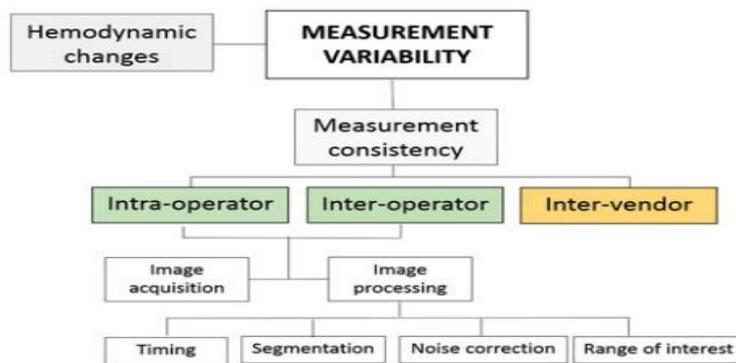


Figure 47 : définitions des pics strain



Sources of variability of longitudinal strain measurements. Image acquisition and image processing (timing, segmentation, range of interest and noise filters) influence the intra- and interobserver reproducibilities of longitudinal strain measurements. Manufacturer-specific software with different tracking algorithms (intervendor variability) also impacts the consistency of longitudinal strain measurements.

[126]

Figure 48 : sources de variabilité de mesure de strain.

	<b>Two dimensional image acquisition</b>
	Acquire LV with correct geometry (avoid foreshortening)
	Optimal visualization of all LV segments throughout the cardiac cycle
	Avoid over/under use of gain
	Width and depth adjusted to ensure a frame rate between 50-70 Hz
	Sinus rhythm, preferably positive peak R of the QRS complex
	Minimum 3 cardiac beats should be recorded, excluding premature ventricular beats
	<b>Image processing</b>
	The type of longitudinal strain (endocardial, midwall, epicardial) should be selected
	Choose the cardiac cycle which offers the best visualization of the LV myocardium
	End diastole is defined as peak R of the QRS complex or mitral valve closure
	Tracking should start at immediately below the mitral valve

Quality checklist for left ventricular longitudinal strain measurements.

[126]

Figure 49 : modalité de mesure performante de strain longitudinal global GLS.

Les préoccupations antérieures concernant la variabilité entre les fournisseurs ont été largement dissipées par une collaboration intersociétale et industrielle pour normaliser le GLS, des rapports récents montrant une meilleure reproductibilité et fiabilité que la FE.

### **F-Intérêt clinique de l'imagerie de déformation**

L'imagerie de déformation trouve son intérêt clinique dans de nombreuses affections cardiaques. Elle permet d'étudier :[127]

- la fonction ventriculaire gauche et droite
- la fonction des oreillettes
- l'hypertrophie ventriculaire gauche
- la cardiopathie ischémique
- les cardiomyopathies diverses
- la myocardite
- l'asynchronisme cardiaque
- les valvulopathies
- le greffon cardiaque
- l'effet de la chimiothérapie
- les cardiopathies congénitales.

Ces applications cliniques variées de l'imagerie de déformation font l'objet de nombreuses publications et de recherche clinique et expérimentale :

## F-1 Étude de la fonction du ventricule gauche

La technique de Speckle Tracking permet d'évaluer à la fois la fonction globale et régionale du VG. Elle se focalise essentiellement sur la déformation du VG en systole, on peut ainsi étudier distinctement les fonctions longitudinale, radiale et circonférentielle du VG. Les indices extraits de Speckle Tracking (Strain, Strain Rate, Rotation/Torsion...) constituent de nouveaux marqueurs de la dysfonction contractile du VG, plus précoces que les paramètres fonctionnels visuels. En plus, le 2D Strain permet de dépister une dysfonction ventriculaire limitée à une couche myocardique par exemple sous-endocardique avec une diminution exclusive du strain global longitudinal témoignant d'une dysfonction systolique longitudinale du VG. Cependant la relation entre la contractilité régionale et la déformation régionale est complexe et dépendante plus ou moins des conditions de charge et de la géométrie ventriculaire en fonction de la cardiopathie sous-jacente. Ainsi, le Strain contrairement au Strain Rate est dépendant nettement des conditions de charge par influence des pressions intra-VG sur les courbes de la déformation myocardique.

En ce qui concerne la fonction systolique globale du VG, la technique de Speckle Tracking permet une évaluation rapide et précise de l'activité contractile globale du myocarde. Le Strain global du VG, utilisé en routine cardiologique, reflète parfaitement la fonction globale du VG. Il est corrélé de façon étroite à la fraction d'éjection (FE) du VG mesurée à l'IRM considérée comme l'examen de référence. De même, il y a une bonne corrélation entre la mesure classique de la FE du VG par la méthode de Simpson et l'étude du strain du VG.[128]

L'analyse simultanée de la déformation longitudinale et radiale dans l'insuffisance cardiaque a démontré l'altération précoce de la fonction longitudinale du VG alors que la fonction radiale est encore préservée. Une aggravation de l'insuffisance cardiaque entraîne une altération à degrés variables également du strain radial et circonférentiel.

En pratique, l'imagerie de déformation permet :

### **1. La détection d'une dysfonction systolique du ventricule gauche :**

- latente : sans altération significative des marqueurs échographiques systoliques classiques ; [206]
- débutante : chez les patients présentant les symptômes d'insuffisance cardiaque mais sans diminution significative de la fraction d'éjection du VG ;
- infraclinique par exemple chez les hypertendus ou chez les diabétiques sans signe d'insuffisance cardiaque avec FE du VG normale [129-205]

En fait, lorsqu'il existe une altération de la fonction systolique, c'est d'abord la composante longitudinale qui est atteinte. Une compensation par une bonne composante radiale (Strain radial normal ou hypernormal) « normalise » la valeur de la FE du VG alors que la fonction systolique est déjà effectivement atteinte. Ce phénomène prouve qu'en cas d'insuffisance cardiaque la fonction systolique n'est pas strictement normale même avec FE du VG conservée. Enfin, chez les patients insuffisants cardiaques (IC) avec FE altérée, contrairement aux patients IC avec FE préservée, la torsion est significativement diminuée (12° versus 20° chez les sujets témoins) et il existe une corrélation entre FE et torsion chez ces patients.[130]

### **2. L'exploration de l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection du VG préservée :**

- cette entité clinique concerne environ 50 % des décompensations cardiaques ;
- le 2D Strain a permis de démasquer dans cette forme particulière de l'IC une dysfonction systolique longitudinale isolée du VG (diminution exclusive de la déformation longitudinale) avec des fonctions radiale et circonférentielle conservées. Logiquement la notion largement utilisée (en terme nosologique) d'IC diastolique pure à fonction systolique normale doit être abandonnée car cette forme d'IC ne trouve pas d'explication sur le plan physiopathologique.

Le 2D Strain a confirmé ce concept en donnant accès à des mesures distinctes des trois composantes de la déformation myocardique : longitudinale, radiale et circonférentielle ; paramètres systoliques du VG plus sensibles et plus fiables que la FE globale classique.

En fait, les patients avec IC à FE préservée ont un strain longitudinal significativement abaissé (-12%) et la valeur seuil de -16% permet de prédire au mieux le risque d'IC par rapport à des sujets témoins [131]

Enfin, on a noté dans l'IC à FE préservée :

- une torsion systolique accrue
- l'accroissement de la rotation apicale.

En résumé, le 2D Strain paraît plus adapté dans l'IC à FE préservée, dans laquelle la fonction longitudinale est aussi altérée que dans l'IC systolique, mais avec des fonctions radiales et circonférentielles conservées.[207]

Dans un revue **Thomas H.Marwick** [132] résume les preuves dans 9 situations à travers les stades de l'IC où le strain longitudinale globale GLS et d'autres paramètres de strain peuvent fournir des informations sur la prédiction du risque, le diagnostic, la réponse au traitement et le suivi dans l'évaluation des patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

La déformation longitudinale globale (GLS), une métrique qui reflète les contraintes longitudinales de tous les segments myocardiques dans les vues apicales, est un marqueur robuste de la fonction systolique. La précision de la déformation a été largement validée, et le GLS moyen dans les études des rangs normales est de -19,7%, avec une limite inférieure de la normale étant de -18%. Comme le GLS est influencé par les conditions de charge (comme la FE), une compensation du changement de la pression artérielle systolique pourrait être possible avec des tests séquentiels. Cependant, cela est plus difficile lorsqu'une seule mesure est interprétée. Pour ces raisons, la plupart des laboratoires accepteraient -18% comme normal, -16 à -18% comme limite et pire que -16% comme anormal. Plus important encore, la courbe d'apprentissage pour GLS est courte. Cette revue résume les preuves dans 9 situations à travers les stades de l'IC où l'incorporation de mesures de contrainte, en particulier GLS, peut fournir des informations sur la prédiction des risques, le diagnostic, l'évaluation de la réponse au traitement, et suivi.

De plus, le GLS a été associé à des conséquences dans HFpEF symptomatique ainsi que dans l'IC avec FE réduit, où le strain ajoute de la valeur chez des patients avec une FE inférieure à 22%. Le strain longitudinale globale est un prédicteur pronostic dans l'IC préclinique et dans la population générale. Chez les patients hypertendus avec une FEVG normale, le GLS est significativement réduit à la fois en présence et en l'absence d'hypertrophie VG, indépendamment de la présence ou de l'absence de dysfonctionnement diastolique [207-208-209]. Le dysfonctionnement VG associé au diabète peut être associé à une altération du GLS, une altération de la fonction diastolique, ou les deux et est pronostique significatif [205-209]. En plus de l'ampleur de la déficience du GLS étant la plus grande dans la maladie myocardique primitive et l'infiltration, le modèle d'implication peut fournir des indices précieux, avec une atteinte septale dans la cardiomyopathie hypertrophique classique, une atteinte de la paroi latérale dans la maladie de Fabry, une atteinte apicale dans la cardiomyopathie hypertrophique apicale épargne apicale dans l'amylose.

Les principaux composants de l'évaluation du dysfonctionnement diastolique (c'est-à-dire le volume l'OG, le flux transmitral et les marqueurs Doppler tissulaire de la relaxation VG) sont restés à peu près les mêmes pendant une vingtaine d'années, et les poids envisagent si le diagnostic pourrait être facilité par l'ajout de strain VG, OG, ou strain ventriculaire droite (VD). Cependant, l'association de  $E / e'$  avec la pression auriculaire gauche (OG) est controversée, avec une méta-analyse de 20165 documentant une variabilité significative. Cependant, il est confondu par une variété de paramètres qui influencent le flux transmitral (par exemple, régurgitation mitrale) ainsi que la vitesse des tissus (par exemple, calcification annulaire). Bien que le GLS et les marqueurs de la fonction diastolique soient sensibles à la postcharge, le processus de pseudonormalisation (qui nuit à l'évaluation de flux mitral) ne s'applique pas au GLS, et donc son utilisation dans la reconnaissance de la maladie myocardique peut simplifier la reconnaissance de l'HFpEF. De plus amples informations peuvent être obtenues en évaluant GLS longitudinalement pendant le suivi.

Le strain anormale de OG à la fois la réduction de la fonction réservoir et contractile est courante dans HFpEF et est associée à une augmentation des taux de peptide natriurétique et à une capacité

fonctionnelle réduite. Un strain réservoir OG de -33% ou pire a également une capacité diagnostique significative. Le strain du réservoir auriculaire gauche fournit un paramètre simple qui résume le remplissage du VG. L'association de strain OG avec les pressions obtenues de manière invasive (à la fois la pression télé diastolique du VG et la pression moyenne veineuse pulmonaire) a été documentée il y a près d'une décennie. Avec FEVG préservé, montrant une anomalie progressive au fur et à mesure que la classe fonctionnelle diastolique se détériorait.

Le dysfonctionnement ventriculaire droit est une autre conséquence de l'augmentation de la pression de remplissage du VG, mais cette relation peut être confondue par d'autres causes de maladie pulmonaire vasculaire. Néanmoins, un strain de paroi libre de VD altérée est associée à une classe fonctionnelle altérée, des niveaux élevés de peptide natriurétique de type B, une capacité fonctionnelle réduite, altération hémodynamique, et de conséquences graves que si normale.

La localisation et l'étendue de la fibrose myocardique sont également des marqueurs de risque importants. L'analogie fonctionnelle de ces résultats est la dispersion contractile, qui peut être mesurée par comparaison des courbes de déformation régionales. Plusieurs études ont établi un lien entre la durée de la contraction régionale et le risque d'arythmie et de mort cardiaque subite, ce qui représente un autre paramètre qui peut être utilisé dans une sélection plus efficace des patients pour les défibrillateurs cardiaques implantables.

Le GLS est un paramètre stable dans le suivi ; bien que similaire à la FE, sa nature en tant qu'indice de phase d'éjection le rend dépendant de la postcharge, avec une certaine dépendance de la précharge également. Néanmoins, les intervalles de confiance plus étroits du GLS font qu'un changement relatif de 10% à 15% est susceptible d'être significatif. Une base de preuves substantielle entoure l'utilisation de GLS dans cette indication, montrant que GLS est sensible à la détection de changements mineurs de fonction et est un précurseur des changements de FE. Bien que des valeurs absolues de GLS supérieures à -18% soient normales, comme toute valeur de partition, il existe une zone grise de déformation normale (-16% à -18%), en partie parce que GLS est lié à l'âge et au sexe.[132]

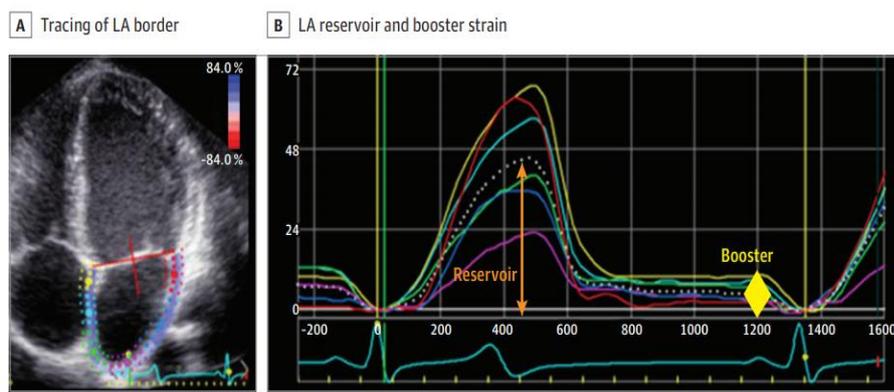
Table. Use of Myocardial Deformation Imaging in Heart Failure Evaluation

Assessment	Stage	Contribution of Strain Imaging	Evidence
Risk assessment	A-D	Association of strain with outcome	Multiple cohort studies, including meta-analyses <sup>15</sup>
Diagnosis	A and B	SAHF vs SBHF	Multiple cohort studies <sup>16</sup>
	C	HFpEF vs noncardiac dyspnea	Limited cohort studies <sup>17</sup>
	B and C	Etiology of LV dysfunction	Limited cohort studies <sup>18</sup>
Management	B and C	ICD decision making	Cohort studies <sup>19</sup>
	C (HFref)	CRT implantation	Randomized clinical trials <sup>20</sup>
	D	VAD vs BiVAD	Limited cohort studies <sup>21</sup>
Follow-up	B	Cardiotoxicity	Guidelines <sup>22</sup> and pending randomized clinical trial
	C (HFpEF and HFref)	Recognition and follow-up of increased filling pressure and adequacy of therapy	Limited cohort studies <sup>23</sup>

Abbreviations: BiVAD, biventricular assist device; CRT, cardiac resynchronization therapy; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFref, heart failure with reduced ejection fraction; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LV, left ventricular; SAHF, stage A heart failure; SBHF, stage B heart failure; VAD, ventricular assist device.

[132]

Tableau 15 : l'utilisation de déformation myocardique dans l'évaluation de l'IC.



A, Left atrial strain is obtained by tracing the LA border and tracking through the cardiac cycle, triggered on the R wave. B, Left atrial contractile and reservoir strain are readily discriminated. Reservoir strain is a marker of diastolic performance and becomes progressively abnormal as diastolic function worsens. Booster strain is more specifically a marker of atrial contractile function, while conduit strain reflects the ability of the LA to passively empty during early diastole.

[132]

Figure 50 : Mesure de strain OG.

Plus important encore, la courbe d'apprentissage pour GLS est courte. La barrière à l'adoption plus large de GLS La raison la plus largement citée pour ne pas intégrer GLS à la fois dans la pratique et dans les guidelines est la variabilité entre les constructeurs. Cependant, le groupe de travail de l'Association européenne d'imagerie cardiovasculaire / American Society of Echocardiography Industry Task Force a montré que, dans une large mesure, cette variabilité était attribuable à la mesure de différents paramètres - par exemple, le strain endocardique vs moyenne de la paroi. Comparaisons entre fournisseurs après le processus de concordance ont montré une réduction des différences dans les mesures de déformation. Il convient de garder à l'esprit que la variation test-retest (ainsi que les différences possibles dans le logiciel) entraînent des variations des paramètres standard (y compris les dimensions et la FE) qui dépassent les variations actuelles du GLS. La deuxième explication de l'échec de l'utilisation de GLS est qu'il est perçu comme techniquement difficile ou qu'il nécessite des connaissances spécialisées. Bien que cela ait été vrai lors du développement de l'imagerie de déformation, sa dérivation à partir du suivi du speckle a augmenté la faisabilité de cette mesure, et la courbe d'apprentissage semble courte. D'autres progrès résoudront certaines limitations techniques en cours et il ne doit pas être utilisé sans connaître ses limites et ses pièges potentiels, cela est vrai pour toute modalité d'imagerie.[132]

### 3. La mesure de la fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche :

La FE du VG est l'un des indices de la fonction systolique globale du VG le plus souvent utilisé.

Cet indice omniprésent dans la pratique cardiologique est mesurable par de nombreuses techniques (angiographie par cathétérisme, IRM, scanner, scintigraphie, ventriculographie isotopique, échocardiographie). En échographie, la FE du VG peut être mesurée en mode TM (selon Teicholz), en mode 2D (selon Simpson) et en mode 3D. La nouvelle technique de Speckle Tracking est devenue une alternative intéressante à l'échographie classique. En fait, le 2D Strain permet une mesure semi-automatique de la FEVG en étudiant le suivi (tracking) du déplacement pariétal.

La mesure correcte de la FE par 2D Strain nécessite néanmoins un pointillage très précis du bord endocardique (manuel de préférence) afin d'éviter une sous-estimation de la FE. La qualité de l'image 2D doit nécessairement être satisfaisante pour permettre le tracking précis du myocarde lors du cycle cardiaque. Cependant, le Speckle Tracking n'est le plus souvent disponible qu'en 2D, il faut donc mesurer séparément par 2D Strain, la FE du VG en incidence des 4 cavités cardiaques et en suite en 2 cavités gauches pour pouvoir moyenniser ces deux mesures. Mais dans la pratique, on ne recourt pas à la pratique du Strain dans le seul but de mesurer la FE du VG. De nouvelles techniques comme l'échographie de contraste, Speckle Tracking en 3D pourront être combinées pour tenter de perfectionner la mesure de la FE du VG en échocardiographie.

L'évaluation de strain longitudinale globale (GLS) à partir de l'analyse speckle-tracking de l'échocardiographie bidimensionnelle est devenue une alternative cliniquement faisable à la FEVG pour la mesure de la fonction myocardique. Les preuves recueillies au cours de la dernière décennie

ont montré que le GLS est plus sensible à la dysfonction ventriculaire gauche que la FEVG et qu'il fournit des informations pronostiques supplémentaires [205-206-207].

Bien qu'il existe une association entre la précision de la mesure GLS et l'expérience des lecteurs, les opérateurs sans expérience en imagerie de déformation ont une haute précision (coefficient de corrélation intraclasse 0,975 ; intervalle de confiance à 95% [IC] : 0,912 à 0,998), similaire à celle des lecteurs experts (0,996 ; IC à 95%: 0,988 à 1000,  $p < 0,0002$ )

Depuis la publication du document de consensus de l'European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) / American Society of Echocardiography (ASE) Industry Task Force, les différences d'intervalle dans les mesures de déformation ont été nettement réduites à des niveaux similaires (ou inférieurs) à ceux des paramètres standard, y compris la FEVG.

La régression des sources de variabilité interétude des valeurs de strain a révélé que la pression artérielle systolique était un facteur important. Le strain diminue avec l'âge (sans baisse significative de la FEVG), mais le sexe a un impact plus significatif sur les valeurs de déformation normales. Dans la population générale (sans maladie cardiovasculaire ni facteurs de risque traditionnels), la différence GLS absolue entre les hommes et les femmes est  $> 1\%$ .

En revanche, le GLS est un corrélat de la mortalité, indépendant et incrémental de la FEVG chez les patients atteints d'HFREF. Une méta-analyse de 5721 sujets à travers 16 études sur diverses maladies cardiaques a confirmé que le GLS est un prédicteur plus fort que la FEVG de la mortalité toutes causes et le composite de décès cardiaque, d'hospitalisation pour IC et d'arythmies malignes.[133]

GLS a amélioré la capacité prédictive du score de risque de Framingham dans une population danoise, contrairement aux peptides natriurétiques. La mesure du GLS est intégrée dans les guidelines consensuelles pour une réponse anormale (cardiotoxique) en tant que réduction relative  $> 15\%$  du GLS par rapport à la valeur de départ. La question de savoir si l'utilisation du GLS pour guider la thérapie cardioprotectrice précoce entraîne une amélioration clinique reste à établir.

Chez les sujets hypertendus avec une FEVG normale [207-208-209] une réduction du GLS est observée indépendamment de l'hypertrophie VG et du dysfonctionnement diastolique, et elle confère un risque cardiovasculaire élevé. De même, une cardiopathie gauche a été rapportée chez plus de la moitié des sujets asymptomatiques atteints de diabète sucré. Environ un tiers du diabète asymptomatique est associé à un GLS anormal avec une fonction diastolique normale (et une FEVG), et le GLS peut être un signal plus spécifique de la cardiomyopathie diabétique que les changements diastoliques. Les lésions myocardiques induites par l'obésité se produisent indépendamment du diabète, de l'hypertension et de la coronaropathie, et elles partagent des mécanismes physiopathologiques communs avec les cardiopathies diabétiques. Le surpoids est associé à une réduction de la tension de manière «dose-dépendante» et indépendamment des élévations associées de la pression artérielle, de la masse VG et de l'insuline circulante.

Pour l'IM Comme pour le RAo, la prise en charge chirurgicale dirigée par les guidelines pour la régurgitation mitrale sévère asymptomatique (MR) intègre la FEVG, dans le but d'une intervention avant le développement de la cardiopathie gauche. Cependant, la FE est peu représentatif de la fonction contractile VG en IM, ce qui se traduit par un seuil de FEVG «supranormal» ( $>60\%$ ). Dans l'IM primaire sévère, la déficience du GLS préopératoire  $<18\%$  est un puissant prédicteur indépendant de dysfonction VG postopératoire (FEVG  $<50\%$ ) indépendamment de la FE préopératoire. Les patients symptomatiques présentant un RAo modérée à sévère et sévère avec une FEVG conservée présentent un GLS significativement plus faible que les individus asymptomatiques et les sujets témoins, même après avoir contrôlé les conditions de charge en rapportant le GLS au volume télé-diastolique VG.

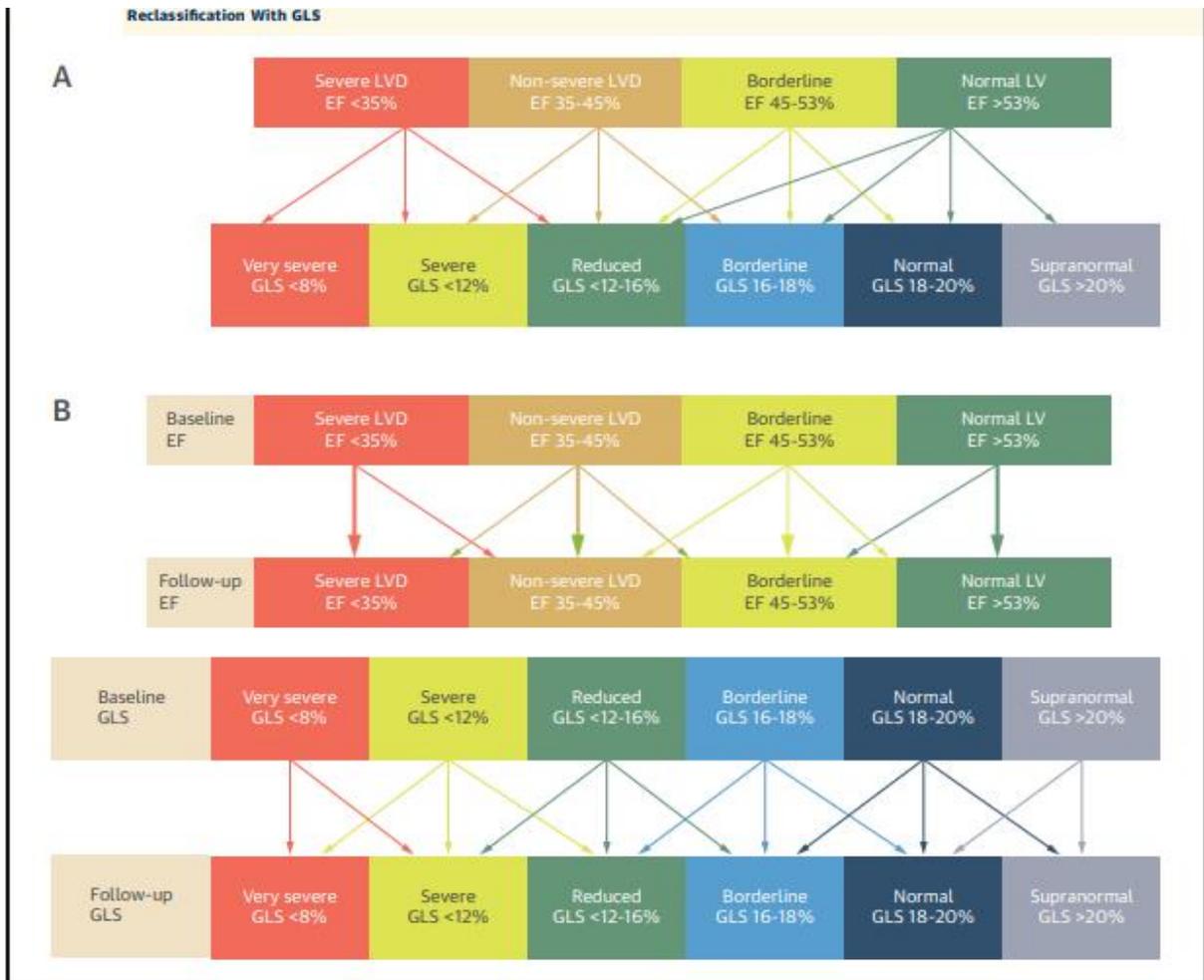
La FEVG détermine l'éligibilité aux défibrillateurs implantables de prévention primaire après IDM et resynchronisation cardiaque dans HFrEF, mais de nombreux patients ont des arythmies ventriculaires malgré la préservation de la FE. Bien que la FE ait une valeur pronostique claire dans HFrEF, GLS porte toujours une valeur pronostique incrémentale. Dans la cardiomyopathie ischémique établie, Le strain péri-infarctus est le seul prédicteur indépendant de la tachycardie ventriculaire et de la fibrillation (HR : 1,22 ; IC à 95%: 1,09 à 1,36), et les sites de cicatrice spécifiques identifiés par le strain régionale peuvent être plus proarythmogènes que d'autres. La dispersion mécanique, mise en évidence par la variation du temps de déformation maximale dans les courbes de déformation segmentaire, reflète la conduction électrique hétérogène et donc un substrat arythmogène dans les cardiomyopathies, les canalopathies et les cardiopathies ischémiques. Un seuil de dispersion de 47 ms a une sensibilité de 88% et une spécificité de 62% pour la tachycardie ventriculaire et la mort cardiaque subite. En outre, le guidage du placement de la sonde de stimulation VG par le speckle tracking est associé à de meilleurs résultats. Par rapport au placement standard, la stimulation d'une région avec le plus grand retard mécanique (pour améliorer la dyssynchronie) et loin des zones de tension sévèrement réduite (cicatrice présumée) réduit les admissions d'IC et la mortalité (HR: 0,48; IC à 95%: 0,28 à 0,82,  $p < 0,006$ ).[134]

Le GLS réduit est le prédicteur indépendant le plus puissant de la fibrose évalué par un rehaussement tardif au gadolinium sur l'imagerie par résonance magnétique cardiaque ; en présence d'un rehaussement tardif au gadolinium, le GLS était de 11,8 +/-2,8%, contre 15 +/- 1,7% en son absence. En outre, la réduction du GLS a une signification pronostique dans la CMH avec une FEVG préservée. La topographie de réduction de strain peut aider à distinguer ces conditions, avec l'épargne apicale dans l'amylose, les défauts postérolatéraux dans la maladie de Fabry et la réduction de strain septale dans la CMH classique.

La mesure du strain au repos est utile dans la détection et l'évaluation de la cardiopathie ischémique lorsque la FEVG est normale et lorsque les anomalies visibles du mouvement de la paroi au repos sont absentes. La base de ces informations est la déformation régionale et globale. Les diagrammes de déformation en «œil de bœuf» fournissent un affichage accessible des données. Le raccourcissement post-systolique (Post-systolic shortening) est un marqueur important du tissu ischémique, de sorte que l'utilisation télé-systolic plutôt que de peak strain est utile dans la cardiopathie ischémique. Chez les humains atteints de coronaropathie stable, le strain régionale spécifique aux lésions et le GLS sont réduits. La preuve de l'atteinte du segment basal (strain < 17,4%) a une sensibilité et une spécificité de 79% pour la détection de la coronaropathie étendue (principal gauche ou 3 vaisseaux), avec une valeur discriminatoire dépassant celles des segments apicaux ou GLS. Une séparation apicale relative a été observée dans la sténose principale gauche par rapport à la maladie à 1 ou 2 vaisseaux malgré un GLS similaire. L'imagerie sélective des déformations des couches myocardiques dans l'orientation longitudinale est également associée à une coronaropathie sous-jacente (sténose angiographique visuelle  $\geq 50\%$ ). Le GLS réduit peut prédire la taille de l'infarctus ; un GLS < 15% prédit indépendamment une masse d'infarctus  $\geq 30$  g avec une sensibilité et une spécificité de 83% et 93%, respectivement.

**BARRIERS À L'INCORPORATION DE GLS DANS LA BASE DE PREUVE DE LA PRATIQUE CLINIQUE :** Le strain myocardique fournit des informations pronostiques indépendantes et incrémentielles par rapport aux paramètres standards dans une gamme de scénarios cliniques. Des améliorations de strain myocardique ont été démontrées dans les cardiopathies hypertensives, l'obésité et le syndrome métabolique après un traitement par la spironolactone. Cependant, il est urgent de lier l'adoption de la tension à l'amélioration des résultats en éclairant les décisions.

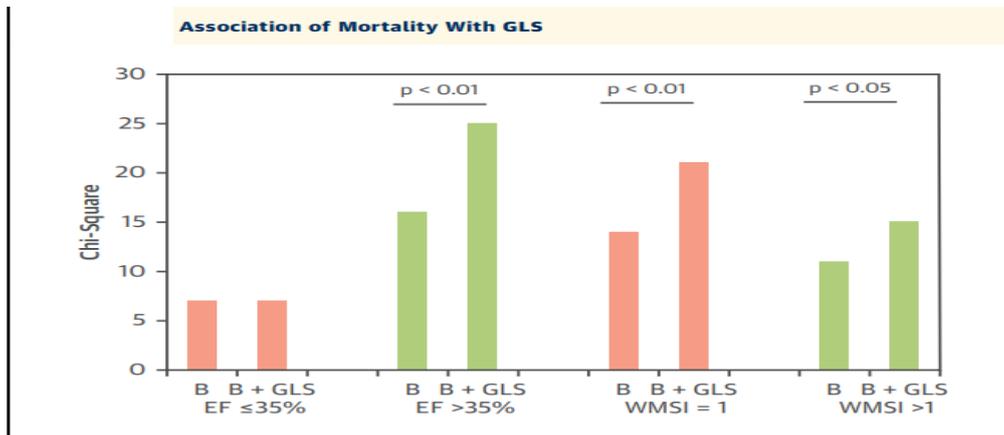
Bien que la FEVG restera une pierre angulaire de l'évaluation de la fonction VG, l'ajout de GLS permet un phénotypage détaillé et une meilleure évaluation des risques et constitue un outil pour les progrès thérapeutiques actuels et futurs.[134]



**(A)** Global longitudinal strain (GLS) may reclassify baseline function at every level of impaired ejection fraction (EF), especially in the normal left ventricle. **(B)** On a longitudinal basis, the test-retest variability of ejection fraction compromises the ability to reclassify function. Global longitudinal strain is more reproducible and more able to reclassify function in sequential follow-up. In both situations, more extensive reclassifications are possible but less common.

[134]

Figure 51 : Reclassification de dysfonction VG basée sur le GLS.



The model chi-square for prediction of mortality when global longitudinal strain (GLS) is added to baseline variables (B), dichotomized by both ejection fraction (EF) ≤ 35% or > 35% and wall motion score index (WMSI) of 1 or > 1. Baseline clinical variables are diabetes mellitus, age, and hypertension selected on the basis of independent univariable predictors. Data from Stanton et al.

[134]

Figure 52 : Association de la mortalité au GLS

Significance of GLS Values in Different Patient Populations							
First Author (Ref. #)	Design	N	Population	Outcome	GLS Cutoff (%)	Size of Effect or Test Performance	Analysis Software
Yingchoncharoen et al.	Meta-analysis	2,597	Healthy controls	N/A Determination of reference range	15.9-22.1 (mean 19.7; 95% CI: 20.4-18.9)	N/A	Various
Cheng et al.	Prospective, observational	739	Healthy population cohort (no CVD or traditional risk factors)	N/A Determination of reference range by age group/sex	Mean: M: 20.2 ± 2.7, F: 22.0 ± 3.2 Lower reference limits (age 45-54 yrs) M: 15.2 (95% CI: 25.1-4.1) F: 17.1 (95% CI: 27.5-5.1) Lower reference limits (age 75-84 yrs) M: 14.4 (95% CI: 27.6-0.7) F: 14.4 (95% CI: 27.2-1.8)	N/A	2D Cardiac Performance Analysis v1.1, TomTec Imaging Systems
Zhang et al.	Prospective, observational	416	HF rEF	Composite (all-cause mortality, transplantation and VAD placement)	≤6.5, lowest tertile vs. ≥9.6, highest tertile	HR: 3.9; 95% CI: 2.5-6.1; p < 0.001	TomTec Imaging Systems
Sengelov et al.	Retrospective	1,065	HF rEF	All-cause mortality	Lowest tertile vs. highest tertile (cutoffs not specified) Per 1% GLS decrease	HR: 3.8; 95% CI: 2.3-5.1; p < 0.001 HR: 1.15; 95% CI: 1.04-1.27; p = 0.008	EchoPAC v12 (GE Healthcare)
Stanton et al.	Retrospective	546	Unselected (established CV disease or risk factors)	All-cause mortality	12.0	Same event-free survival as LVEF <35%	EchoPAC v8 (GE Healthcare)
Biering-Sørensen et al.	Prospective, observational	1,296	General population	HF AMI CVD	<15.8, lowest quartile vs. >20.4, highest quartile	HR: 4.7; 95% CI: 2.0-5.4; p < 0.001 HR: 3.7; 95% CI: 1.4-10.0; p = 0.010 HR: 2.2; 95% CI: 1.1-4.6; p = 0.027	EchoPAC v2008 (GE Healthcare)
Russo et al.	Prospective, observational	708	General population (>50 yrs old)	Composite (AMI, vascular death, stroke)	<14.7	HR: 2.39; 95% CI: 1.20-4.77 (vs. healthy reference sample)	Philips QLAB Advanced Quantification v 8.1
Plana et al.	ASE/EACI guideline	N/A	Cardiotoxic cancer therapy	Cardiotoxicity	>15% relative reduction from baseline	N/A	Various
Lee et al.	Prospective, observational	95	Hypertension	CVD, HF, AMI, stroke	<17.6*	Worse event-free survival, p = 0.016	EchoPAC PC 2013 (GE Healthcare)
Holland et al.	Prospective, observational	230	Diabetes mellitus (type 2)	All-cause mortality and hospitalization	<18.9	Worse event-free survival, p = 0.03	EchoPAC v9 (GE Healthcare)
Chen et al.	Prospective, observational	247	Diabetes mellitus (type 2)	Composite (CVD, HF hospitalization, AMI, stroke)	<17.9	Worse event-free survival, p = 0.01	EchoPAC v108.1.5 (GE Healthcare)
Weidemann et al.	Prospective	58	Symptomatic AS	Severe fibrosis, lack of functional improvement post-AVR	<10.0	Mean GLS corresponding to outcome	EchoPAC (GE Healthcare)
Yingchoncharoen et al.	Prospective, observational	79	Asymptomatic AS	CVD and symptom-driven AVR	≤15.0	Worse event-free survival, p = 0.009	Syngo VVI (Siemens)
Olsen	Prospective	33	Moderate or severe asymptomatic AR	Disease progression vs. stability	≤18.0	Sens 88%, spec 60%; AUC 0.72	EchoPAC PC 6.1.1 (GE Healthcare)
Ewe et al.	Prospective	49	Moderate to severe and severe asymptomatic AR	Disease progression vs. stability	≤17.4	Sens 77%, spec 57%; AUC 0.70	EchoPAC 110.0.0 (GE Healthcare)
Mascle et al.	Prospective	88	Severe MR undergoing MVR	Post-op LVD (LVEF <50%)	<18.0	OR: 4.2; 95% CI: 1.4-13; p = 0.009	EchoPAC PC (GE Healthcare)
Witkowski et al.	Prospective	233	Moderate-severe MR undergoing MVR	LV dysfunction (LVEF <50%) at long-term follow-up	<19.9	Sens 90%, spec 79%; AUC 0.88 (95% CI: 0.83-0.93)	EchoPAC 108.1.5 (GE Healthcare)
Shah et al.	Prospective	447	HFpEF	Composite (cardiovascular death, HF hospitalization, aborted cardiac arrest)	<15.8	HR: 2.14; 95% CI: 1.26-3.66; p = 0.005	NR

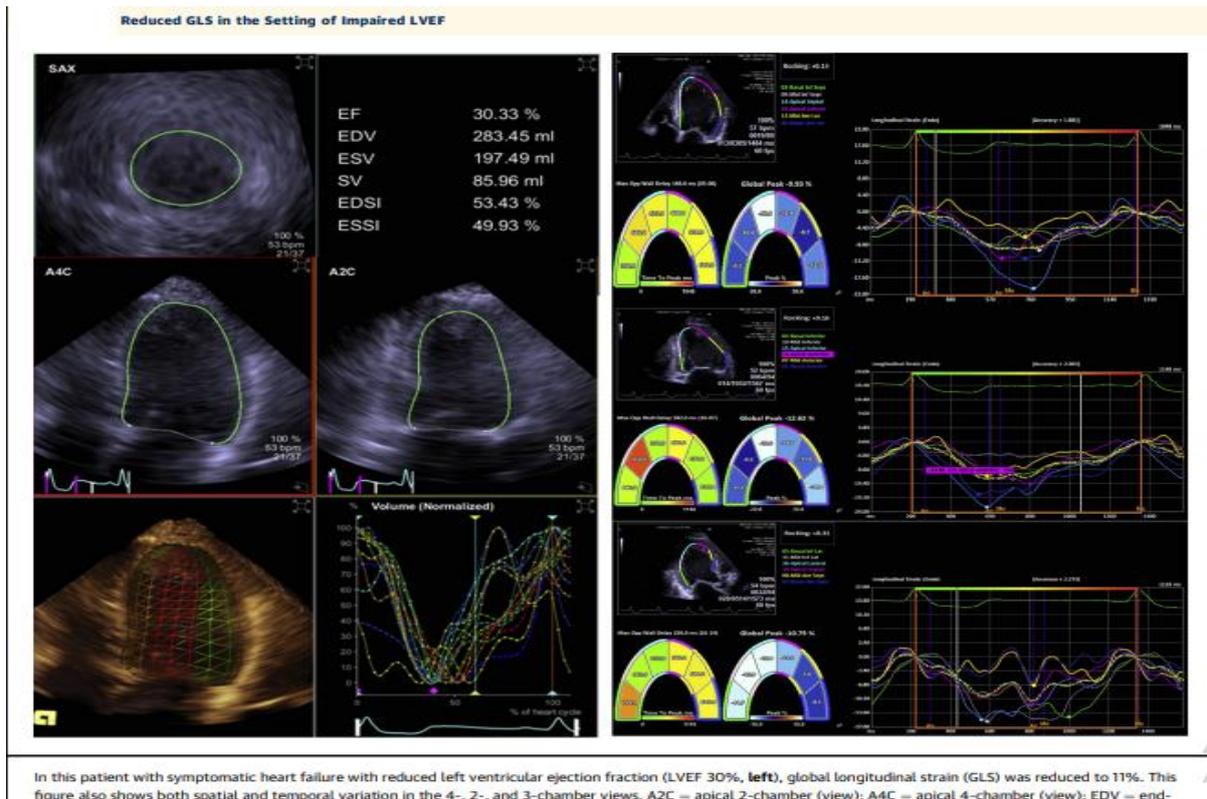
[134]

First Author (Ref. #)	Design	N	Population	Outcome	GLS Cutoff (%)	Size of Effect or Test Performance	Analysis Software
Liu et al.	Prospective	400	HCM	Composite (new onset VF/VT, HF, cardiac transplantation, all-cause death)	<10 vs. >16	HR: 4.0; 95% CI: 1.5-10.5; p = 0.006	EchoPAC 112 (GE Healthcare)
Ng et al.	Prospective	424	ICD (primary prevention)	All-cause mortality Appropriate ICD discharge	<9.9† <9.9†	Worse event-free survival, p = 0.046 Worse event-free survival, p = 0.088	EchoPAC v7.0.0 (GE Healthcare)
Biering-Sørensen et al.	Prospective	296	Chest pain (low-intermediate risk)	CAD (≥70% stenosis)	18.4	NPV 89%, PPV 50%; sens 74%, spec 58%	EchoPAC (GE Healthcare)
Choi et al.	Prospective	96	Suspected CAD (normal regional motion, LVEF >50%)	CAD, high risk (LMCA stenosis, 3-vessel disease)	<17.9	NPV 85%, PPV 71%; sens 78.9%, spec 79.3%	EchoPAC BT 06.6.1.0 (GE Healthcare)
Liou et al.	Meta-analysis	1,385	CAD (suspected, stable, ACS)	CAD (≥50% stenosis)	"Abnormal" per individual study definition (mean 16.5; 95% CI: 15.8-17.3)	Sens 74%, spec 72%; AUC 0.81	EchoPAC, various versions
Dhalslett et al.	Prospective	64	Suspected NSTEMI/ACS	CAD (>50% stenosis)	21.0	NPV 92%, PPV 74%; sens 93%, spec 78%	EchoPAC v112 (GE Healthcare)
Antoni et al.	Prospective, observational	659	Post-AMI	All-cause mortality	<15.1	HR: 4.5 (95% CI: 2.1-9.7)	EchoPAC v7.0.0 (GE Healthcare)

\*Epicardial longitudinal strain. †Peri-infarct strain.  
AMI = acute myocardial infarction; AR = aortic regurgitation; AS = aortic stenosis; ASE = American Society of Echocardiography; AUC = area under the curve; AVR = aortic valve replacement; CAD = coronary artery disease; CI = confidence interval; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular death; EACI = European Association of Cardiovascular Imaging; F = female; GLS = global longitudinal strain; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HR = hazard ratio; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LMCA = left main coronary artery; LVD = left ventricular dysfunction; LVEF = left ventricular ejection fraction; M = male; MR = mitral regurgitation; MVR = mitral valve replacement; N/A = not applicable; NPV = negative predictive value; NR = not reported; NSTEMI/ACS = non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; OR = odds ratio; post-op = post-operative; PPV = positive predictive value; sens = sensitivity; spec = specificity; VAD = ventricular assist device; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia.

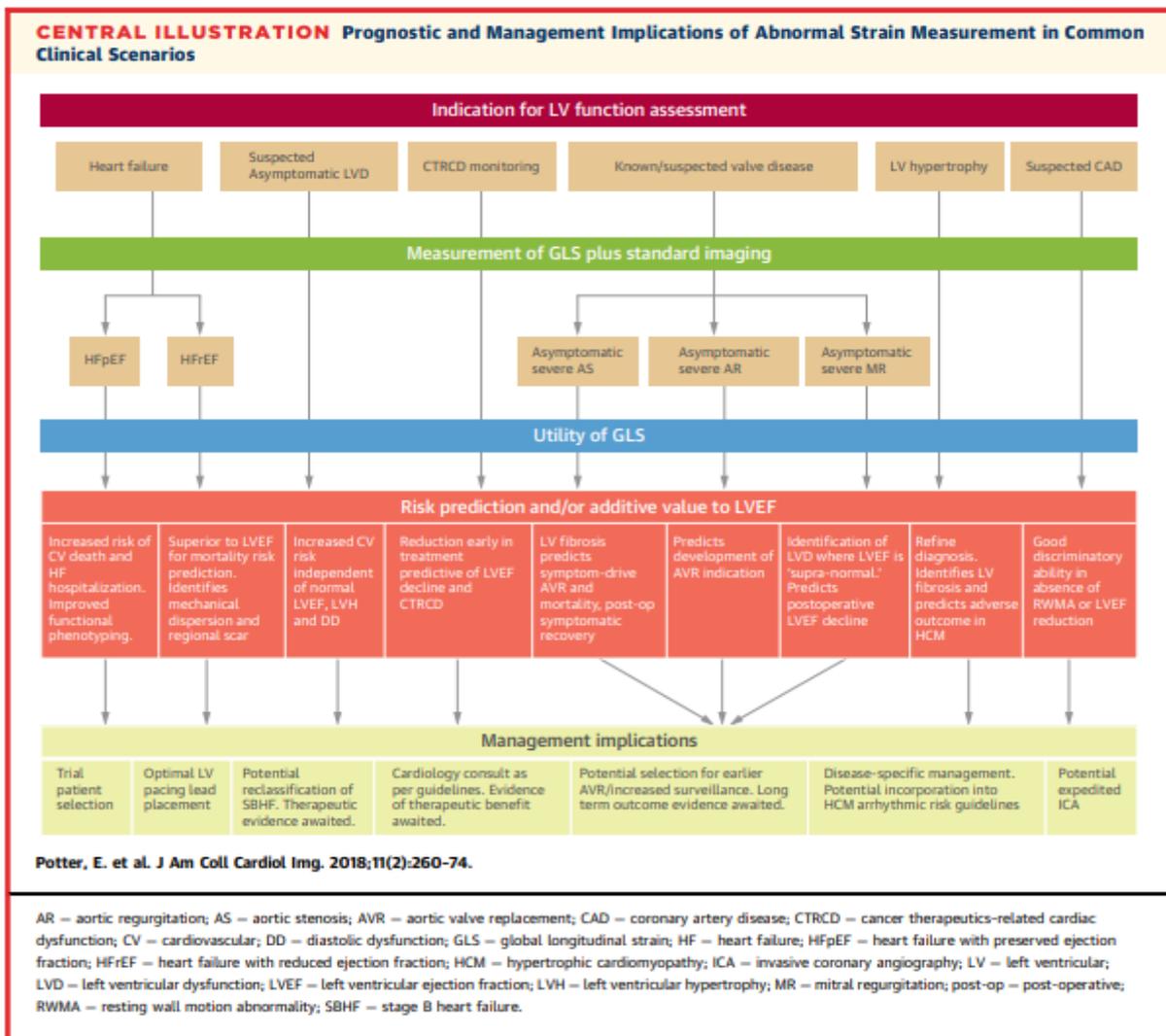
[134]

Tableau 16 : signification de GLS dans des populations différentes.



[134]

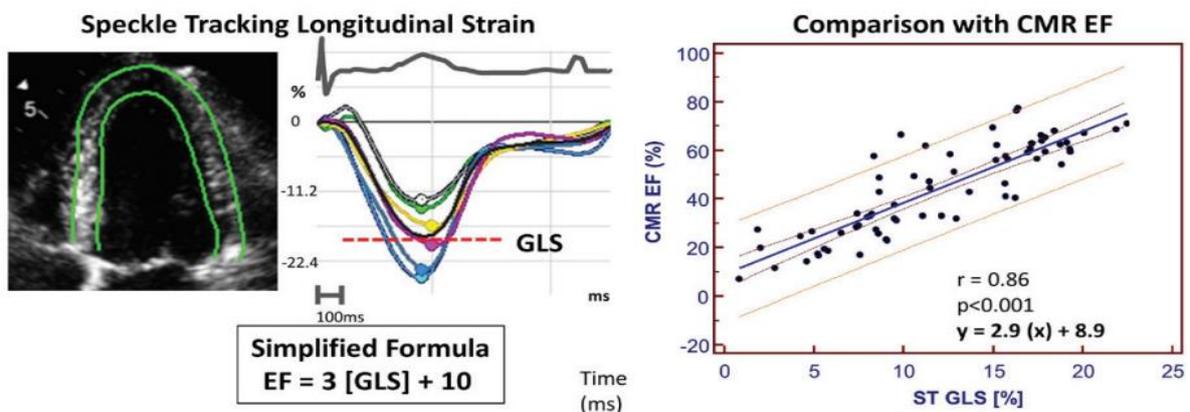
Figure 53 : cas d'altération de GLS avec FE réduite.



[134]

Figure 54 : Implication pronostic et de gestion de strain pathologique dans des contextes cliniques fréquents

Une formule simplifiée pour l'estimation de la fraction d'éjection à partir du strain globale échocardiographique Speckle Tracking en comparaison avec la résonance magnétique cardiaque a été proposé par Antonia Delgado-Montero et al en 2014 Qui a étudié 80 patients consécutifs qui avaient à la fois IRM et STE. Les valeurs de GLS et de GCS ventriculaire gauche calculées par STE sont fortement corrélées avec la FE ventriculaire gauche calculée par IRM. Les formules simplifiées dérivées de l'équation de régression étaient:  $EF = 3 [GLS] + 10$  et  $EF = 2,5 [GCS] + 10$  .[135]

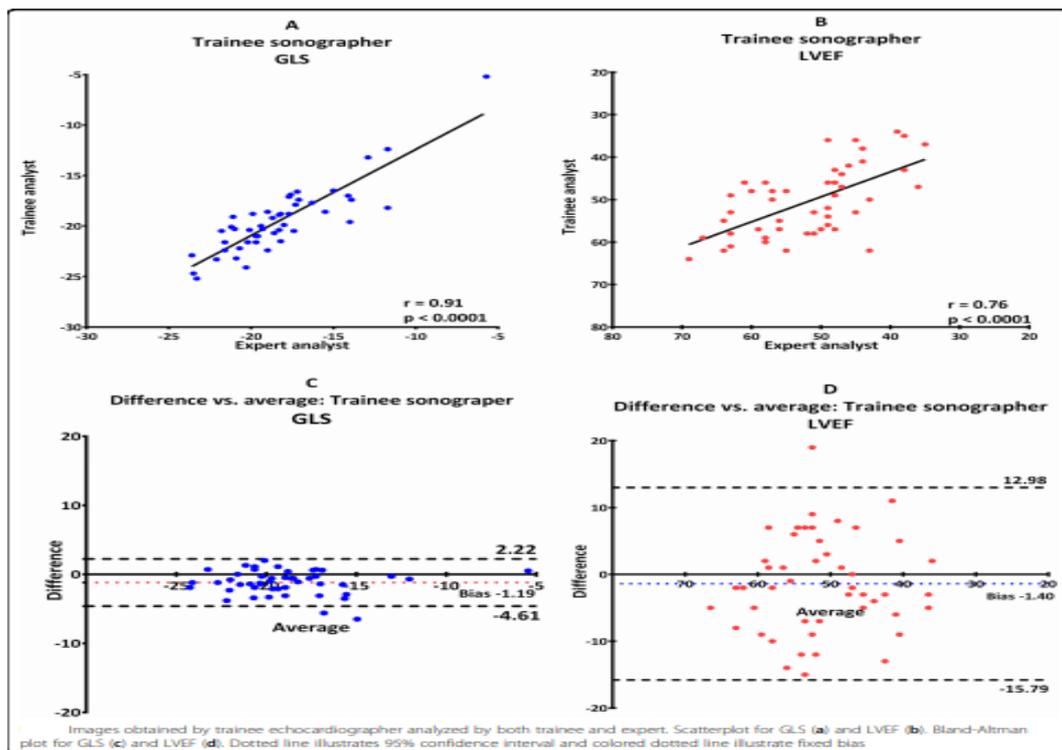


[135]

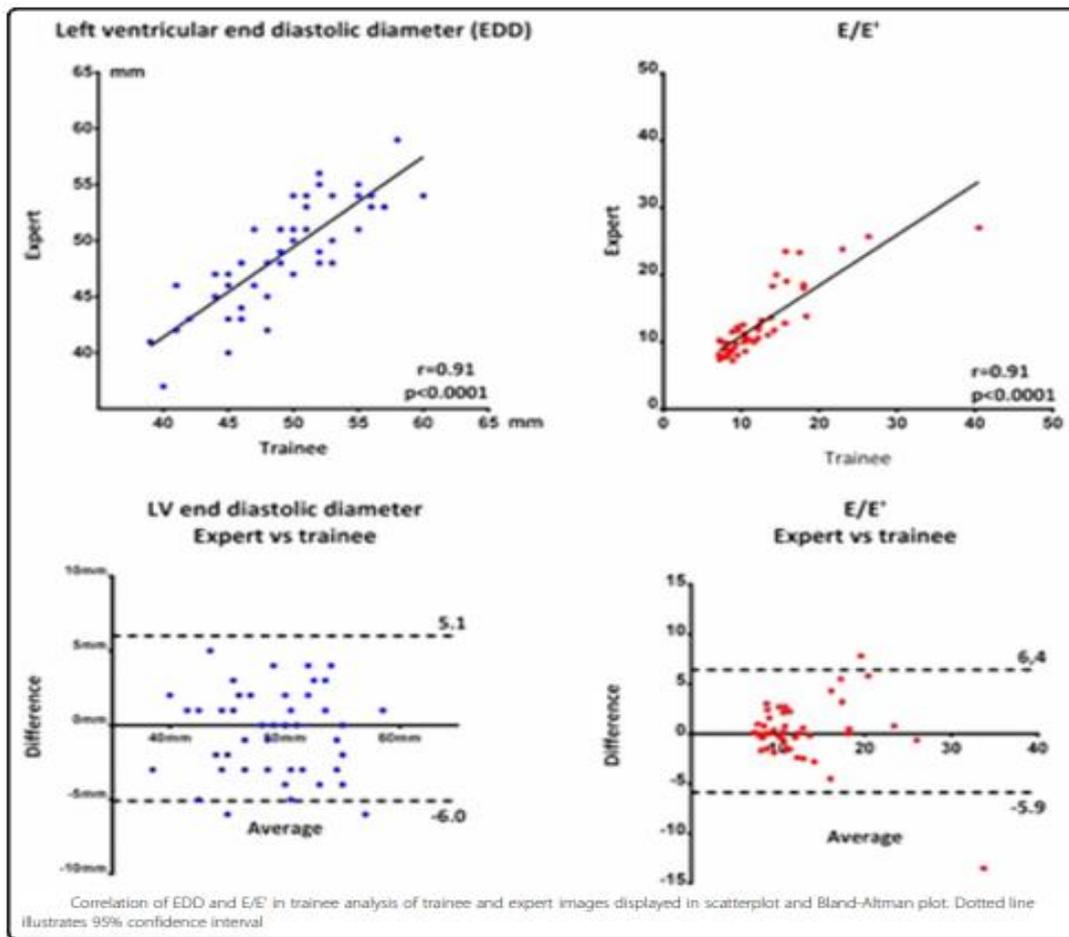
Figure 55 : Une formule simplifiée pour l'estimation de la fraction d'éjection à partir du GLS.

La supériorité du GLS par rapport à la FE dans la prédiction de la mort cardiovasculaire a déjà été démontrée. Il est essentiel de différencier les termes fonction systolique et FE, qui ne sont ni synonymes ni interchangeables. Dans les cœurs dont la fonction est légèrement réduite, la FE n'est pas assez sensible pour détecter un dysfonctionnement. Le fait que 84% des patients atteints de FE préservés dans l'étude de Park et al. avaient montré que GLS quantifie l'IC «invisible» avec une bonne précision et est fortement lié au pronostic.[136]

**Sigve Karlsen et al.** [137] ont démontré que La déformation longitudinale globale est une mesure plus reproductible de la fonction ventriculaire gauche que la fraction d'éjection indépendamment de l'entraînement échocardiographique. Depuis que plusieurs études ont montré les avantages du GLS par rapport à la FEVG dans l'évaluation de la fonction VG en particulier pour un dysfonctionnement systolique léger, le GLS est de plus en plus utilisé en pratique clinique. Dans les guidelines de l'ESC pour la prise en charge du syndrome coronarien aigu chez les patients se présentant sans élévation persistante du segment ST, une échocardiographie est recommandée et le strain est suggérée comme outil pour identifier une fonction régionale réduite. Le niveau de formation échocardiographique influence à la fois l'acquisition d'image et l'analyse d'image et peut potentiellement conduire à une forte variabilité pour la FEVG et le GLS. Un équipement identique doit être utilisé pour comparer les examens. À l'avenir, il est probable qu'il y aura une norme de l'industrie pour le strain quel que soit le fournisseur et le GLS peut alors être mesuré et comparé avec n'importe quel appareil d'échocardiographie.[137]



[137]



[137]

Figure 56 : Comparaison entre expert et débutant dans la mesure du GLS et les différents paramètres échocardiographiques.

#### 4. L'évaluation pronostique de la dysfonction systolique du VG :

Le Strain global systolique du VG apparaît comme un facteur pronostique performant, prédictif d'événements cardiovasculaires, supérieur à la fraction d'éjection. En fait, le Strain longitudinal global s'avère un bon marqueur pronostic et un élément de suivi évolutif en cas d'insuffisance cardiaque chronique. La valeur pronostique du Strain global a été également démontrée dans l'IC indépendamment de la FE du VG. La valeur du Strain longitudinal global  $< -7\%$  est considérée comme le meilleur paramètre prédictif et indépendant d'événements cardiaques dans un suivi à 12 mois.

De même, le Strain circonférentiel global diminué s'avère un facteur prédictif puissant de complications cardiovasculaires supérieur à la FE du VG, dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Le 2D Strain permet donc une meilleure stratification du risque cardiovasculaire que la mesure classique de la FE du VG. Outre la fonction systolique du VG, le 2D Strain peut être employé pour évaluer la fonction diastolique ventriculaire gauche.

**In-Chang Hwang** et al. [138] a récemment démontré dans une étude portant sur plus de 4000 patients atteints d'IC aiguë que le strain longitudinale globale VG (VG-GLS) a une valeur pronostique supérieure à la FEVG pour la prédiction du risque de mortalité. En revanche, le GLS reflète directement le mouvement du myocarde, offrant une meilleure évaluation de la fonction myocardique par rapport à FEVG. Cependant, il convient de noter que la mesure du GLS VG à partir du speckle tracking a augmenté la faisabilité, et la courbe d'apprentissage est considérée comme courte. Par conséquent, nous pensons que cette population d'étude (registre STRATS-AHF) reflète les patients du monde réel avec IC aiguë et fournit des résultats pertinents. Deuxièmement, la population de l'étude était constituée de patients coréens, par conséquent, la généralisation de nos modèles de prédiction nécessite une validation dans d'autres ethnies.[138]

Kumar Ashish et al. [139] dans des rapports récents ont suscité cette relation entre la FEVG et la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques avec des résultats inappropriés ou insatisfaisants ; où la réduction de la GLS a été une mesure prédictive extraordinaire pour fournir un bon pronostic pour de nombreux résultats liés à l'insuffisance cardiaque indépendamment de la FEVG. Une étude clinique impliquant 4172 participants souffrant d'insuffisance cardiaque menée par Park et al. ont montré que 84% des patients ayant un FE conservé avaient un GLS réduit. L'étude a démontré qu'après ajustement de diverses variables, en fait, indépendamment de la FEVG, pour chaque augmentation absolue de 1% du VG GLS, il y avait une diminution de 5% du risque de mortalité (hazard ratio [HR] : 0,95 ; intervalle de confiance à 95% [IC] : 0,93 à 0,96 ;  $p \geq 0,001$ ). Pour étudier la valeur pronostique de strain longitudinale globale chez les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque des autres données collectées à partir de 16 études (15 prospectives et une rétrospective) ont montré qu'une variation de l'écart-type du GLS absolu était associée à une diminution de la mortalité toutes causes confondues (HR 0,29, IC à 95% 0,23 à 0,35). La mortalité a été détectée comme étant indépendamment associée à chaque changement de l'écart type de la valeur absolue du GLS de base (HR 0,50, IC à 95%: 0,36 à 0,69;  $p = 0,002$ ). La mortalité était moins fortement associée à la FEVG (HR 0,81, IC à 95%: 0,72 à 0,92;  $p = 0,572$ ). On a trouvé que la variation du HR par écart-type du GLS était associée à une réduction de la mortalité de 1,62 (IC à 95% de 1,13 à 2,33 ;  $p = 0,009$ ) fois supérieure au changement du HR par écart-type de la FEVG. Néanmoins, il existe des limitations telles que les valeurs GLS peuvent varier selon les différents logiciels. Il peut également changer en raison de variations d'observation inter-à-intra, étant donné que le GLS dépend de la qualité de l'imagerie, par conséquent, les résultats de cette méta-analyse n'ont pas pu être projetés pour les patients avec une mauvaise qualité d'imagerie du VG. Plus d'informations sur ce sujet faciliteront la prise de décision médicale basée sur l'évaluation de la dysfonction myocardique.[139]

Le GLS peut fournir une valeur supplémentaire pour la stratification pronostique d'IC, indépendamment des valeurs FEVG, et servir d'instrument auxiliaire pour la prise de décision thérapeutique dans des situations cliniques spécifiques de cette population, telles que: implantation d'un défibrillateur cardiaque et d'un dispositif de resynchronisation, indication de dispositifs d'assistance ventriculaire et suivi des patients présentant une cardiotoxicité due à des agents chimiothérapeutiques. Récemment, Park et al. [140] ont évalué la valeur pronostique du GLS chez plus de 4000 personnes atteintes d'IC aiguë, divisées en FEVG préservée ( $\geq 50\%$ ), intermédiaire (40-49%) et réduite ( $< 40\%$ ). Le critère de jugement principal analysé était la mortalité toutes causes, évaluée sur cinq ans. Les patients avec une FEVG réduite et préservée présentaient un GLS inférieur et supérieur, respectivement. Le GLS, mais pas la FEVG, était un prédicteur indépendant de la mortalité dans l'ensemble du groupe de patients. Les trois groupes n'ont présenté aucune différence significative de mortalité ; cependant, les individus avec une FEVG réduite avaient une mortalité légèrement plus élevée que ceux avec une FEVG moyenne ou préservée (41%, 38% et 39%, respectivement). Corroborant ces résultats, Sengelov et al. ont montré dans une analyse échocardiographique de plus d'un millier de sujets que le GLS était le principal prédicteur de mortalité chez les patients atteints d'IC et de réduction de la FEVG.

Dans le Journal of Brazilian Society of Cardiology, Maia et al. ont mené une étude transversale pour vérifier la corrélation entre les résultats du GLS et les paramètres CPET (épreuve d'effort cardio-pulmonaire) dans un échantillon comprenant 26 patients HF des deux sexes, sédentaires, avec New York Classe fonctionnelle II et III de la Heart Association (NYHA), FEVG réduite et âge moyen de 47 ans. Les patients ont présenté un STRAIN moyen de  $-7,5 \pm 3,92$ , maxVO<sub>2</sub> de  $19,09 \pm 9,52$  mL.kg.min, pente VE / VCO<sub>2</sub> de  $39,43 \pm 9,91$ , HRR de  $19,65 \pm 17,42$  et T1 / 2VO<sub>2</sub> (s) de  $168,61 \pm 43,90$ . Ils ont trouvé une corrélation statistiquement significative entre GLS et toutes les variables CPET analysées: HRR, maxVO<sub>2</sub>, pente VE / VCO<sub>2</sub> et T1 / 2VO<sub>2</sub>. [140]

## 5. L'évaluation des pressions de remplissage du ventricule gauche :

L'étude de la dysfonction ventriculaire gauche s'accompagne d'une évaluation systématique des pressions de remplissage. Le Strain diastolique global du VG a été récemment rapporté comme nouveau paramètre d'évaluation des pressions de remplissage du VG. Il existe une relation étroite entre la déformation longitudinale en 2D Strain pendant la relaxation isovolumétrique du VG et des indices invasifs de relaxation ventriculaire.

Un nouvel indice combiné peut être proposé dans l'évaluation des pressions de remplissage du VG : le rapport E (vitesse de l'onde E mitrale en Doppler pulsé)/Sriv (Strain diastolique du VG lors de la phase de relaxation isovolumétrique – RIV). Ce rapport Em/Sriv est significativement corrélé à la pression capillaire pulmonaire. Une valeur supérieure à 8,5 correspond à une pression capillaire supérieure à 15 mmHg.

Le Strain global diastolique du VG semble donc un paramètre puissant dépendant de la relaxation ventriculaire permettant de prédire les pressions de remplissage du VG aussi bien chez les patients avec une FE normale que chez ceux présentant une dysfonction régionale. La combinaison de 2D Strain avec l'échographie d'effort offre une perspective particulièrement intéressante dans l'évaluation des pressions de remplissage du VG surtout chez les patients se situant dans la « zone grise » des indices échographiques classiques.

Enfin, les paramètres de la rotation du VG (l'angle et la vitesse de rotation) étudiés au Speckle Tracking semblent bien être corrélés aux différents paramètres échographiques de la fonction diastolique du VG. Une nouvelle application du Speckle Tracking devient donc intéressante et utile dans la pratique échographique.

### F-2 Étude de la cardiopathie ischémique :

La technique de 2D Strain permet une étude approfondie et précise de la cardiopathie ischémique. Elle donne l'accès à une quantification fine et objective de l'ischémie dans les différentes directions de la déformation (longitudinale, radiale et circonférentielle), se substituant ainsi de l'appréciation de la cinétique segmentaire semi- qualitative (analyse visuelle du score de la contractilité) et donc subjective.[141]

Les applications du Speckle Tracking dans l'évaluation de la cardiopathie ischémique sont multiples :

#### **1. La détection précoce des anomalies dans les territoires ischémiques telles que :**

- une diminution du pic de strain télésystolique
- l'apparition d'un pic de strain postsystolique
- une diminution du pic de torsion systolique

En fait, les segments ischémiques, quel que soit leur territoire (même apical) présentent d'abord une diminution exclusive du strain longitudinal témoignant d'une ischémie limitée à la couche sous-endocardique du myocarde (la plus sensible à l'hypoxie) mais pouvant s'étendre à l'épicarde quand l'ischémie devient plus sévère.

Dans l'ischémie myocardique, le strain radial est diminué en cas d'hypokinésie et de façon encore plus marquée en cas d'akinésie pariétale visualisée à l'échographie classique (TM/2D).

La valeur limite du strain radial globale du VG qui permet de séparer la cinétique normale de l'hypokinésie est estimée à + 29% et celle qui sépare l'hypokinésie de l'akinésie est égale à + 21%. L'altération du pic télésystolique du strain dans la zone myocardique ischémique est très souvent associée à l'apparition d'un pic de strain post-systolique.

Enfin, le 2D Strain peut être utile à l'identification des patients avec coronaropathie sévère même en l'absence d'anomalie de la cinétique segmentaire au repos. Une diminution du pic de strain longitudinal a été démontrée chez les patients avec sténose du tronc commun ou lésions tritronculaires sans anomalie contractile au repos.

#### **2. L'évaluation de la transmuralité de l'infarctus du myocarde :**

L'analyse des trois composantes de la déformation myocardique permet de différencier les infarctus non transmuraux et transmuraux. La diminution de la déformation radiale et circonférentielle dans les segments infarcis reflète directement l'extension transmurale de la nécrose. Ainsi le strain radial se révèle nettement altéré en cas de nécrose transmurale versus une nécrose sous-endocardique reflétée par une altération nette du strain longitudinal. La valeur seuil du strain radial permettant de séparer l'infarctus transmural du non transmural est égale à + 16,5 %.

Enfin, le strain global, qui analyse la fonction longitudinale, radiale et circonférentielle du VG est corrélé significativement à la masse myocardique nécrosée [142]

### **3. La différenciation du myocarde viable du myocarde nécrosé après infarctus :**

L'analyse de la déformation régionale du VG par 2D Strain permet de distinguer les segments viables sidérés des segments nécrosés. En fait, le strain radial est significativement diminué dans le myocarde nécrosé par rapport aux segments normaux. En revanche, les segments sidérés présentent un degré intermédiaire de déformation.

L'étude de la viabilité myocardique par 2D Strain peut être associée à une échographie de stress (d'effort ou sous dobutamine) pour rechercher une éventuelle réserve contractile. L'interprétation du 2D Strain couplée à l'échographie de stress est plus « objective » que l'analyse visuelle de l'anomalie contractile, imagerie conventionnelle 2D en noir et blanc. En fait, le 2D Strain apparaît comme potentiellement prometteur dans la quantification du stress ischémique grâce à l'analyse de trois types de strain, avec une meilleure sensibilité de la déformation circonférentielle par rapport au strain radial et longitudinal.

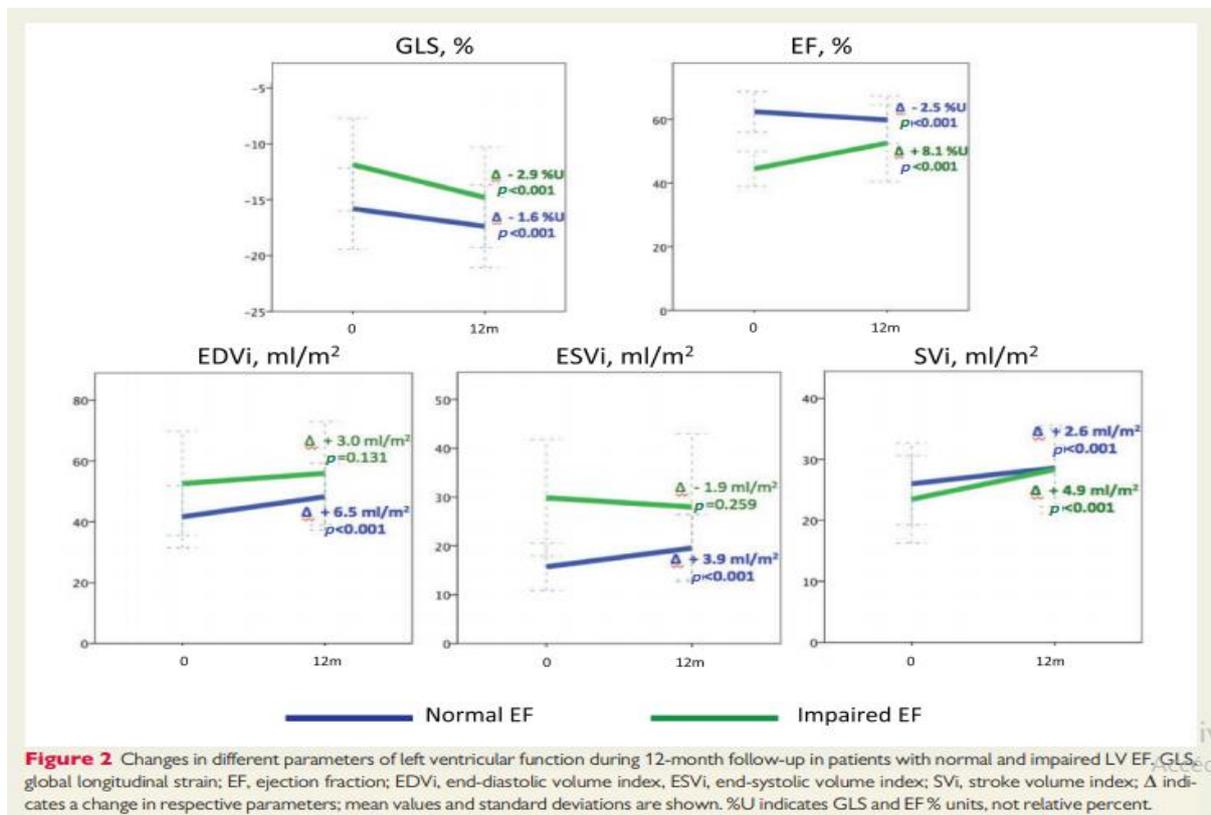
### **4. L'appréciation de la fonction globale du VG après infarctus du myocarde :**

Le Speckle Tracking permet d'apprécier également la performance systolique globale du VG en postinfarctus. Une valeur seuil du strain longitudinal global du VG égale à  $-15,3\%$  permet de prédire une fraction d'éjection du VG préservée chez les patients au décours d'un infarctus du myocarde. Les pics de torsion systolique et de dérotation diastolique du VG sont plus ou moins diminués chez les patients ayant un infarctus du myocarde.

Ce pic de torsion du VG est abaissé du fait essentiellement d'une réduction de la rotation apicale.

La torsion systolique globale du VG réduite en post-infarctus corrèle à la FE du VG.

Un total des 285 patients avec infarctus du myocarde inclus de manière prospective dans l'étude REBUS (RElevance of Biomarkers for future risk of thromb-embolic events in UnSelected post-myocardial infarctus) ont subi une échocardiographie dans les 72 h suivant l'admission et après 1 an. Au départ, 213 (74,7%) des patients atteints d'IDM avaient une FE normale ( $\geq 52\%$  chez les hommes ou  $\geq 54\%$  chez les femmes), mais chez 70,4% d'entre eux, une altération du GLS ( $> -18,0\%$ ) a été observée. Au cours du suivi d'un an, chez les patients ayant une FE normale au départ, le GLS s'est amélioré de  $-15,8\%$  à  $-17,4\%$  (changement relatif de 10,1%); FE a diminué de 62,5% à 59,9% (changement relatif de 4,0%); le volume end-diastolique indexé, le volume end-systolique indexé et le volume systolique indexé ont augmenté de 15,6%, 24,8% et 10,0% de changement relatif, respectivement ( $P < 0,001$  pour toutes les comparaisons). Dans l'ensemble de la cohorte, une altération initiale de la fonction VG [par EF, indice de mouvement de la paroi (WMSI) ou GLS], sexe masculin, non-fumeur et traitement par bêtabloquants étaient les prédicteurs indépendants de l'amélioration du GLS. Dans le groupe avec une FE initialement altérée, le GLS sur 1 an s'est amélioré de  $-11,9\%$  à  $-14,8\%$  (changement relatif de 24,4%) et FE de 44,6% à 52,6% (changement relatif de 18,2%) ( $P < 0,001$  pour les deux). L'amélioration du GLS était significativement corrélée à l'augmentation de la FE dans le groupe avec une FE altérée ( $r = -0,41$ ,  $P = 0,001$ ) mais pas chez les patients avec une FE normale ( $r = -0,14$ ,  $P = ns$ ). Malgré une évolution divergente des GLS par rapport à la FE et aux volumes ventriculaires, un an après l'IDM, le GLS s'est significativement améliorée chez les patients avec FEVG initialement normale et altérée à la fois. L'altération initiale de la fonction VG (par FEVG, WMSI ou GLS), le sexe masculin, le non-fumeur et le traitement avec des bêtabloquants étaient des prédicteurs indépendants de l'amélioration du GLS. Un remodelage du VG était présent même chez les patients avec une FE normale au départ et pendant le suivi, confirmant une évaluation fonctionnelle limitée par la FE seule.[143]



[143]

Figure 57 : changement des différents paramètres de fonction VG en cas de FE normale et altérée Après infarctus de myocarde (Suivie de 12mois)

### 5. L'évaluation de l'état fonctionnel du myocarde après reperfusion :

Le 2D Strain permet de surveiller l'efficacité de la reperfusion myocardique. Un pic de strain radial > + 17 % prédirait une récupération myocardique fonctionnelle après revascularisation (sensibilité de 70 %, spécificité de 85 %). Les paramètres de torsion et détorsion diminués à la phase aiguë d'ischémie se normalisant au décours d'une angioplastie confirment l'amélioration rapide de la fonction du VG après revascularisation.

### 6. La détection du retard de la déformation du myocarde ischémique responsable d'un asynchronisme cardiaque :

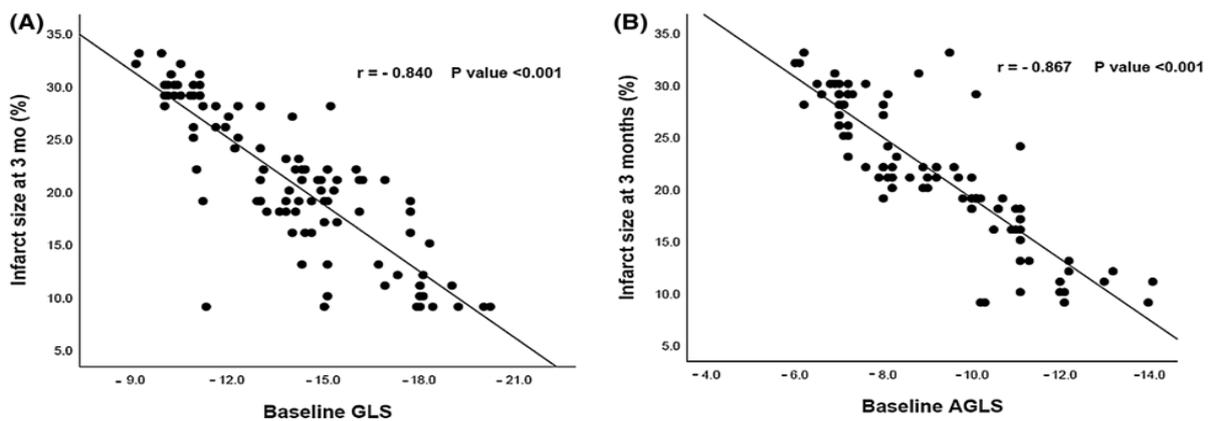
L'imagerie de déformation permet l'étude précise de l'asynergie de contraction des segments myocardiques ischémiques à partir des courbes de strain et de vélocités.

**Ahmed Bendary** et al. [144] ont cherché à évaluer la valeur prédictive de la déformation longitudinale globale GLS sur la taille tardive de l'infarctus chez les patients présentant un STEMI antérieur traité par une angioplastie primaire.

Il y avait une bonne et significative corrélation entre GLS et la taille tardive de l'infarctus ( $r = -0,840$ ,  $P < 0,001$ ) Cette corrélation était encore plus élevée pour le GLS antérieur ( $r = -0,867$ ,  $P < 0,001$ ). L'analyse ROC a montré un seuil de GLS (-13%) qui identifiait une grande taille tardive de l'infarctus avec une sensibilité et une spécificité de 66,7% et 88,4% respectivement (ASC = 0,85). Pour le GLS antérieur, le seuil était de -9,6% (sensibilité 94%, spécificité 86%, ASC = 0,9). Le GLS de base prédit de manière significative la taille tardive de l'infarctus après une STEMI antérieure. La mesure de strain myocardique à l'aide de techniques échocardiographiques avancées telles que le strain longitudinale globale (GLS) par la technologie de suivi du speckle montré une forte corrélation avec la taille tardive de l'infarctus tel que mesuré par l'IRM pour les patients avec STEMI. Il est important de noter que la taille tardive de l'infarctus, mesuré 3 mois après la phase aiguë de STEMI (autrement connu sous le nom de la taille tardive de l'infarctus final) est également lié à certaines complications importantes telles que des arythmies potentiellement mortelles et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et il a été démontré qu'il fournit une forte indépendance informations

pronostiques incrémentielles par rapport à tout paramètre traditionnel de stratification des risques. Une analyse de régression logistique multi variée ajustée utilisant une grande taille d'infarctus tardif ( $\geq 20\%$  de la masse VG) comme facteur dépendant a montré que le GLS de base et le GLS antérieur faisaient partie des prédicteurs indépendants significatifs de la survenue de grands infarctus tardifs (OR 1,73, IC 1,02–2,95,  $P = 0,042$  pour GLS et 8,85, IC 1,85–41,6,  $P = 0,006$  pour GLS antérieur). Ils ont également rapporté un seuil de la GLS de base de  $-12,3\%$  pour prédire la taille de l'infarctus de grande taille ( $>20\%$ ) avec une sensibilité et une spécificité de 85% et 96% respectivement.

Le calcul semi-automatique du GLS de base précoce prédit de manière significative et corrèle bien avec la taille de l'infarctus tardif à 3 mois de suivi chez les patients atteints de STEMI antérieure traités par PCI. Cela représente un outil prometteur plus simple et facilement accessible chaque fois que l'IRM n'est pas disponible. [144]



Correlation between percentage of LV myocardium covered by scar with baseline GLS (A) and baseline anterior GLS (B)

[144]

Figure 58 : valeur prédictive de GLS sur la taille tardive de l'infarctus.

La mesure du GLS peut fournir des informations incrémentielles sur le risque de décompensation d'IC chez les patients ambulatoires stables présentant un dysfonctionnement systolique VG d'origine ischémique et il est apparu comme un paramètre plus sensible et objectif que la FEVG dans l'évaluation des anomalies VG.

**Damian Kaufmann** et al. [145] montre que le strain longitudinale globale peut prédire l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque chez les patients ambulatoires stables atteints de dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche ischémique. Les évènements étaient significativement associé à l'âge, à la largeur du QRS, à la classe fonctionnelle NYHA, au diamètre de l'oreillette gauche, au volume systolique et diastolique VG, à la FEVG, à l'hémoglobine, au peptide natriurétique, au traitement diurétique, à l'absence de bêtabloquants, à une altération de la fonction rénale et à des antécédents de diabète dans l'analyse Cox uni variée. Le GLS avec une valeur seuil prédéfinie de  $-9,4\%$  était également significativement associé aux évènements (HR 15,16 ; IC à 95% 1,81-126,91). Après ajustement pour les paramètres mentionnés ci-dessus, le GLS était toujours un prédicteur significatif d'hospitalisation pour décompensation d'IC. L'analyse ROC a identifié le GLS comme le prédicteur le plus précis de l'hospitalisation due à la décompensation d'IC parmi toutes les variables continues étudiées (ASC 0,81, hazard ratio [HR] 15,16, intervalle de confiance à 95% [IC] 1,81-126,91,  $p < 0,012$ ). La valeur seuil du  $GLS \geq -9,4\%$  déterminée dans la présente étude chez les patients atteints d'IC avec FEVG jusqu'à 50% se situe dans la fourchette des valeurs présentées par d'autres auteurs, variant d'environ  $-7\%$  à  $-14\%$ . La valeur de ce paramètre est généralement meilleure dans les groupes de patients avec une FEVG élevée et pire chez ceux avec une FEVG inférieure. Ainsi, le GLS s'est

avéré être le meilleur indicateur de décompensation de l'IC dans le groupe de patients stables atteints de cardiomyopathie ischémique avec LVEF  $\leq 50\%$ .

Le GLS dérivé par 2D STE peut fournir, indépendamment d'autres paramètres cliniques bien connus, des informations sur le risque d'hospitalisation due à la décompensation d'IC chez les patients ambulatoires stables avec dysfonctionnement systolique VG d'origine ischémique. Une diminution du GLS avec une valeur seuil  $\geq -9,4\%$  peut identifier les patients présentant le risque le plus élevé d'un tel événement, qui nécessitent des soins particuliers. [145]

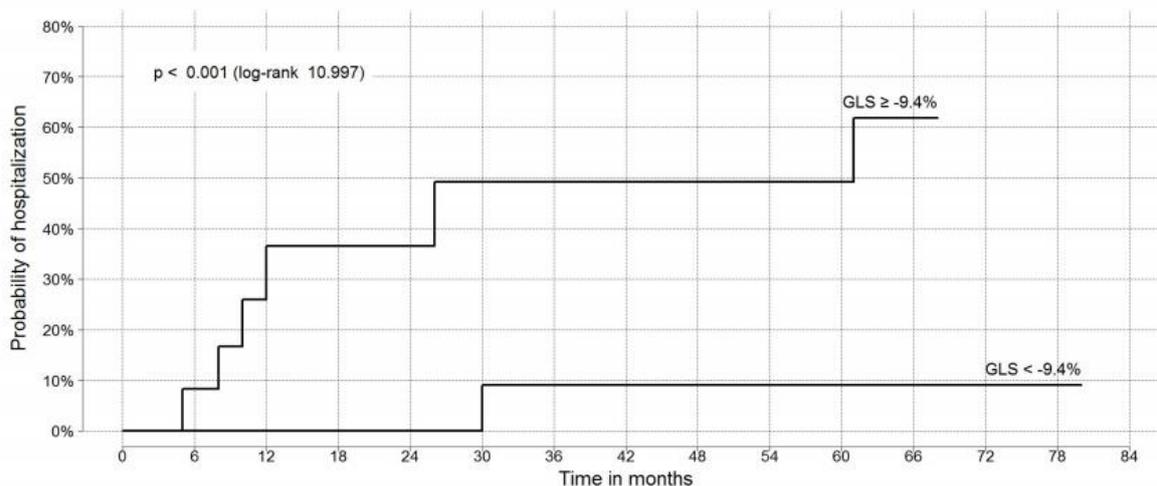
Prognostic accuracy of the pre-specified cut-off values for analyzed parameters as the predictors of the EVENT during the follow-up.

Parameters	AUC	Characteristics (95% CI)		Predictive Value (95% CI)	
		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive (%)	Negative (%)
Age $\geq 72$ (years)	0.59	80	40	76	46
QRS $\geq 118$ (ms)	0.67	61	68	82	43
Hemoglobin $< 14.8$ (g/dl)	0.59	32	88	85	37
BNP $\geq 214$ (pg/ml)	0.73	79	56	77	58
LADs $\geq 45$ (mm)	0.63	54	67	78	41
EDV $\geq 166$ (ml)	0.63	67	58	77	44
ESV $\geq 89$ (ml)	0.72	51	85	88	44
LVEF $< 32$ (%)	0.76	67	72	85	49
<b>GLS <math>\geq -9.4</math> (%)</b>	<b>0.81</b>	<b>87</b>	<b>86</b>	<b>98</b>	<b>50</b>

Abbreviations: AUC–area under curve; BNP–brain natriuretic peptide; CI–confidence interval; HGB–hemoglobin; LADs–left atrium diameter; LVEF–left ventricular ejection fraction; EDV–left ventricular end-diastolic volume; ESV–left ventricular end-systolic volume; GFR–glomerular filtration rate; GLS–global longitudinal strain; QRS–QRS complex width

[145]

Figure 59 : GLS et prédiction des évènements indésirable et de pronostic.



Kaplan-Meier curves illustrating probability of the hospitalization due to HF exacerbation after dichotomization according the pre-specified cut-off values for GLS during follow-up period.

[145]

Figure 60 : GLS et prédiction de l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque.

La valeur de (GLS) peut prédire la capacité fonctionnelle chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée et évaluer le pronostic de la FEVG réduite.

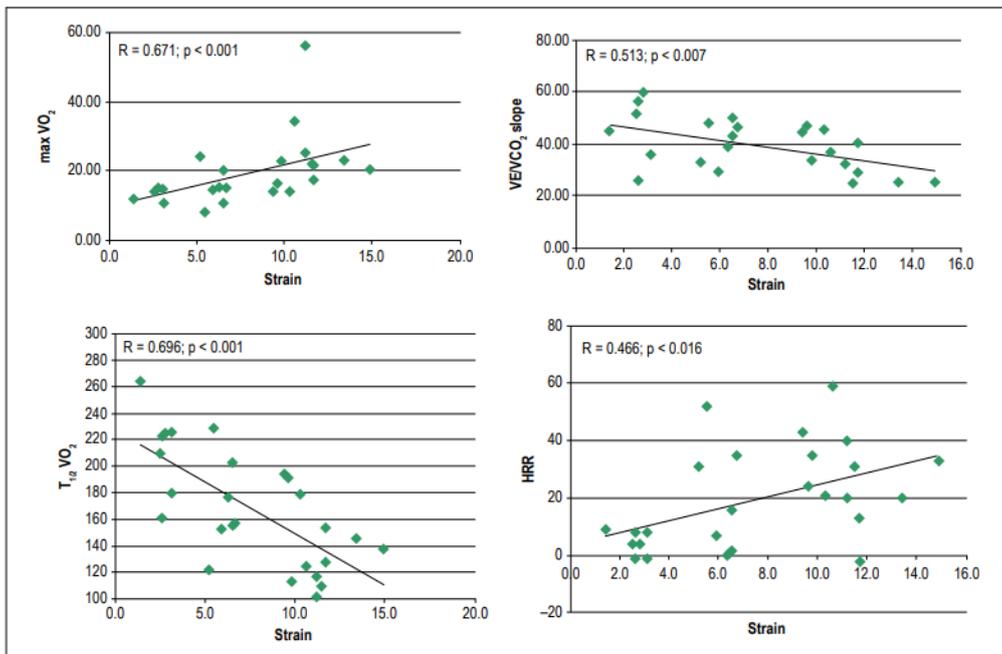
**Hasselberg** et al. [128] dans leur étude qui évaluait les patients atteints d'IC, avec une FEVG normale ou réduite, ont pu montrer l'importance du GLS en tant que prédicteur de la capacité à l'effort chez les patients atteints d'IC FE préservée. Cependant, ces auteurs n'ont pas réussi à démontrer cette relation chez les patients avec une FEVG réduite. Dans cette étude, on a observé cette corrélation entre GLS et capacité fonctionnelle. Le GLS moyen de l'étude était plus altéré que celui de l'étude de Hasselbach. Le  $T1 / 2VO_2$  s'est également avéré un outil important pour prédire les résultats. Plus le temps de récupération de  $VO_2$  des patients atteints d'IC après un exercice physique est long, plus le pronostic cardiovasculaire est mauvais. Cette étude a démontré que le GLS était capable de déterminer les patients qui ont retardé la récupération de  $VO_2$ . Plus la valeur du GLS est faible, plus le temps nécessaire pour que le  $VO_2$  d'effort post-physique soit réduit de moitié, ce qui suggère l'hypothèse que le GLS pourrait estimer le pronostic du patient. Une autre preuve qui soutient l'importance pronostique du GLS était l'analyse de la dysautonomie. On sait qu'il existe une relation entre le HRR (fréquence de récupération) dans la première minute après l'exercice physique et la mortalité. Le pronostic cardiovasculaire semble être indépendant des symptômes, du type de protocole de récupération, de la FEVG et de la gravité des lésions coronariennes en coronarographie. Cette étude a montré une relation directe entre la valeur GLS et le HRR dans la première minute après l'effort, avec une baisse moins accentuée de la fréquence cardiaque chez les patients ayant une valeur GLS inférieure.

**Cameli** et al. [179] ont évalué des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, avec indication de transplantation cardiaque, et, par histopathologie du cœur après transplantation cardiaque, ont constaté qu'aucun paramètre échocardiographique, réalisé avant la transplantation cardiaque, n'était capable de corrélérer avec la présence de fibrose sauf la valeur GLS. Par conséquent, une valeur GLS inférieure indique qu'il y a plus de fibrose cardiaque, et par conséquent, il y a moins de déformation et d'épaississement du myocarde, et la relaxation et la contractilité sont plus défectueuses. Ces changements entraînent une faible capacité fonctionnelle et sont responsables d'un pronostic plus défavorable.

Cependant, dans cette étude, la capacité fonctionnelle n'a pas été évaluée par un test objectif, tel que le CPET. **Rangel** et al. ont évalué les patients atteints de FEVG à moins de 45% et ont démontré que la valeur GLS est corrélée avec les stades plus avancés de la maladie et est un prédicteur indépendant de l'espérance de vie. C'est-à-dire que chez les patients atteints d'IC sévère et de FEVG similaire, GLS a pu montrer quels patients présenteraient une issue défavorable.

Cette étude a montré que chez les patients avec une FEVG réduite, la valeur GLS la plus basse était corrélée aux paramètres CPET qui évaluent la tolérance à l'effort et le pronostic de la maladie. Lors de l'évaluation du seuil GLS pour prédire un mauvais pronostic, Rangel et al. ont utilisé le modèle Seattle HF pour évaluer la survie à long terme, et il a été montré que le meilleur seuil GLS était de -9,5%. Rafael José Coelho Maia et al. a corrélé la valeur GLS avec les paramètres CPET et a suggéré un seuil de -5,7% pour la valeur GLS, avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 83% dans la prédiction des critères de transplantation cardiaque CPET.

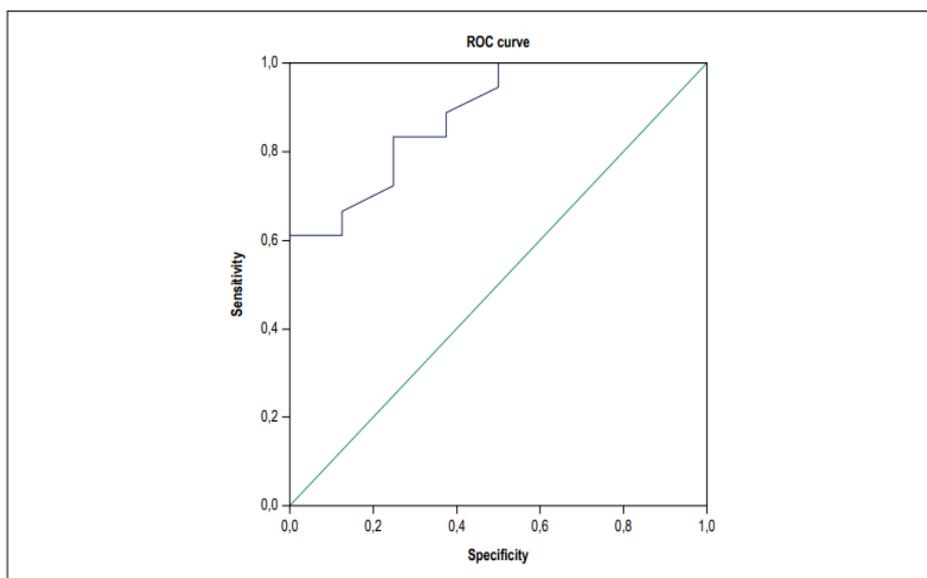
Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique, le GLS a montré une association significative avec les principaux paramètres du CPET et a pu classer les patients à faible capacité fonctionnelle. Ainsi, GLS peut être un paramètre plus précis que la FEVG dans la stratification des patients en IC systolique. De plus, il peut jouer un rôle en aidant à évaluer les patients en phase terminale d'IC.[146]



Global longitudinal strain index (GLS) scatter plots compared to  $\text{maxVO}_2$ ,  $\text{VE/VO}_2$  slope, HRR, and  $T_{1/2}\text{VO}_2$ .  $\text{maxVO}_2$ : maximal oxygen consumption;  $\text{VE/VO}_2$  slope: slope of the  $\text{VE/VO}_2$  curve; HRR: heart rate recovery;  $T_{1/2}\text{VO}_2$ : time to  $\text{VO}_2$  halving recovery.

Activ  
Accès [146]

Figure 61 : Corrélation entre GLS et paramètres cardio-respiratoire d'effort en cas d'IC avancés



ROC curve for evaluating the ability of the global longitudinal strain index (GLS) in predicting  $\text{VO}_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$  and  $\text{VE/VO}_2 \text{ slope} > 35$ . Sensitivity of 75% and specificity of 83% for a GLS cut-off of  $-5.7\%$ ,  $p = 0.03$ .

Activ  
Accès [146]

Figure 62 : Courbe ROC montre le seuil de GLS pour prédire les critères de transplantation cardiaque

### F-3 Cardiomyopathie dilatée (CMD) :

L'hypocontractilité et l'asynchronisme pariétal du VG sont les éléments dominants dans la CMD. La technique de 2D Strain permet de détecter chez les patients ayant une CMD les modifications suivantes :

- une diminution des trois composantes de la déformation myocardique (longitudinale, radiale et circonférentielle) à degré variable. La baisse exclusive du strain longitudinal permet la détection de la forme infraclinique de la CMD. Dans l'évolution de la CMD, le strain, tant radial que longitudinal, diminue au cours du temps, parallèlement à la dégradation de la fraction d'éjection du VG.
- une réduction de la torsion base-apex globale du VG (du pic et de la vélocité de torsion). Cette torsion altérée s'interrompt prématurément en début de systole par rapport au  $cT_{\text{mur}}$  strain.

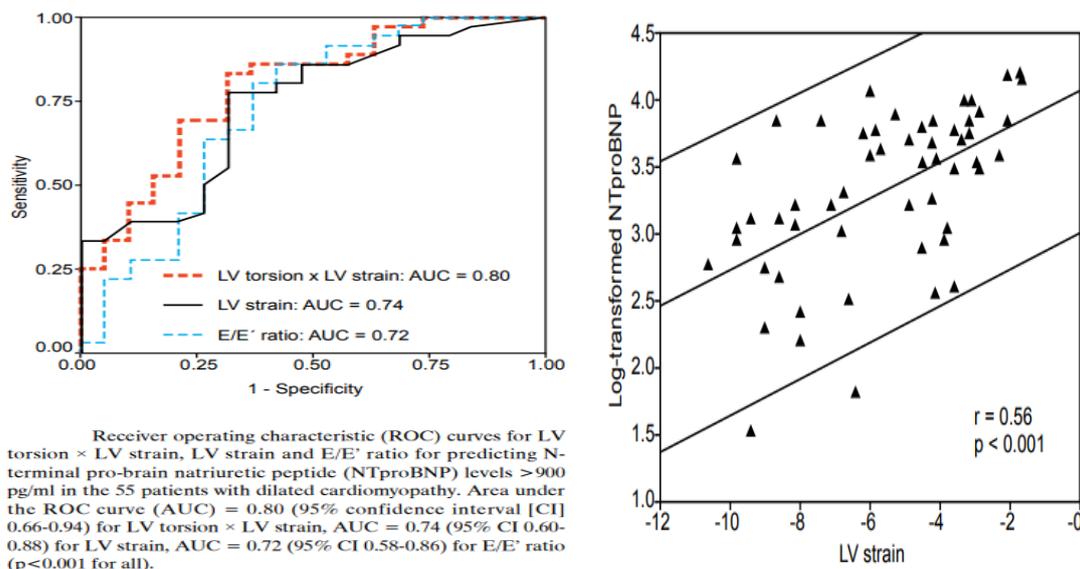
- une altération de la détorsion du VG. La vélocité de la détorsion au pic est bien corrélée à l'index du volume téléstolique du VG, au rapport Em/ Ea et à l'asynchronisme radial chez les patients ayant une CMD.
- un asynchronisme radial élevé. Il faut souligner que les anomalies du strain sont très hétérogènes dans l'espace chez les porteurs de CMD. Le septum présente un allongement systolique au lieu d'un raccourcissement ; Le bloc de branche gauche (BBG), présent dans 25 % des cas de CMD, induit un remodelage du VG en accentuant les anomalies contractiles et l'asynchronisme ; le strain circonférentiel est abaissé de manière similaire dans la CMD avec ou sans BBG mais l'asynchronisme est fortement accentué en cas de BBG.

### La valeur d'un nouvel Speckle Tracking indice incluant le GLS et la torsion chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée :

**Cristian Mornos et al.** [147] montre qu'une évaluation précise de la fonction VG doit prendre en compte à la fois la torsion VG (VG-tor) et la déformation longitudinale globale (GLS). VG-tor  $\times$  GLS était un meilleur prédicteur des taux de NTproBNP > 900 pg / ml (sensibilité 73%, spécificité 82%) que GLS, E / E', VG-tw, VG-tor et fraction d'éjection VG (chacun  $p < 0,05$ ). Log-transformé NTproBNP corrélé significativement avec le GLS ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ) et FEVG  $r = 0,37$ ,  $p = 0,005$ ).

Une analyse de régression simple a démontré une corrélation linéaire statistiquement significative entre la fraction d'éjection VG et VG-tor  $\times$  GLS ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,01$ ). Comparé avec la fraction d'éjection VG, les indices dérivés du Doppler tissulaire (E / E', S') et les paramètres STE qui explorent la déformation et la rotation VG (VG-tw, VG-tor, GLS), l'indice combiné (VG-tor  $\times$  GLS) prédit le niveau plasmatique NTproBNP avec une excellente précision. Des corrélations modérées entre le GLS et l'éjection du VG mesurées par la règle du biplan de Simpson ont été rapportées chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde, 30 infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST ou une insuffisance cardiaque ischémique avancée.

**Popescu et al.**, dans une étude récente sur des patients atteints de CMD, ont démontré que la rotation apicale systolique inversée est l'expression d'une maladie plus avancée, avec un remodelage du VG plus sévère, une dyssynchronie et un dysfonctionnement systolique par rapport aux patients CMD avec rotation apicale normalement dirigée. [147]



[147]

Figure 63 : Rôle de GLS comme prédicteur des taux de NTproBNP chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée.

**Maria Cristina** et al. [148] a étudié la déformation myocardique par Speckle Tracking dans la cardiomyopathie dilatée sévère et montre que par rapport aux témoins, les volumes VG étaient plus élevés dans le groupe CMD ; cependant, la FEVG et la vitesse de l'onde E étaient plus faibles dans cette dernière. L'indice de performance myocardique était plus élevé dans ce groupe de patients. Les vitesses myocardiques Doppler tissulaire (S', e', a') étaient significativement basses et le rapport E / e' était plus élevé dans le groupe CMD. GLS était diminué dans le groupe CMD (-5,5% ± 2,3%) par rapport aux témoins (-14,0% ± 1,8%). Critères d'inclusion : fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) <35%. Dans le groupe CMD, la corrélation entre les paramètres échocardiographiques conventionnels de la fonction systolique ventriculaire et le GLS était positive pour les volumes ventriculaires obtenus par 3DE et négative pour la FEVG et S. L'analyse multivariable a montré que le seul prédicteur négatif de GLS dans le groupe CMD était la fraction d'éjection calculée par 3DE ( $R^2 = -0,404 \pm 0,186$ ,  $p = 0,038$ ), c'est-à-dire que plus la FEVG est petite, plus les valeurs de GLS sont élevées (indiquant une déformation faible).

La présente étude a démontré que le strain globale transmurale longitudinale est significativement réduite chez les patients atteints de CMD sévère; ce paramètre est en corrélation avec les volumes ventriculaires et FEVG obtenus à partir de 3DE [148]

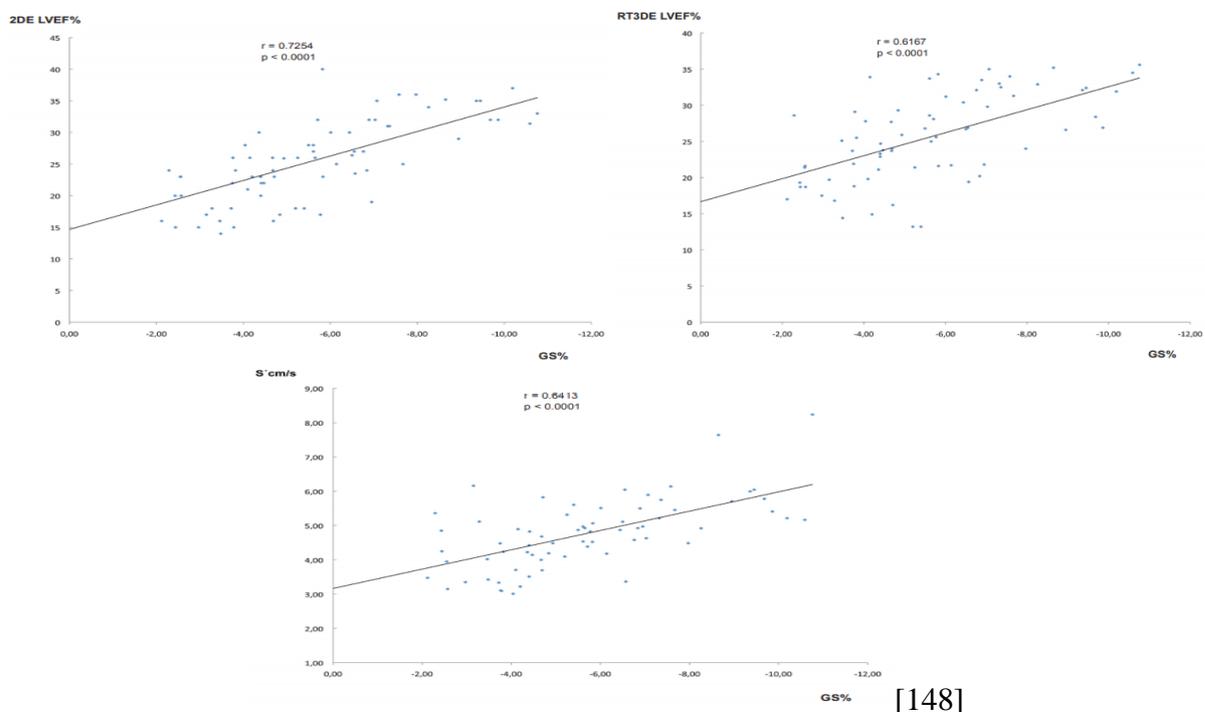
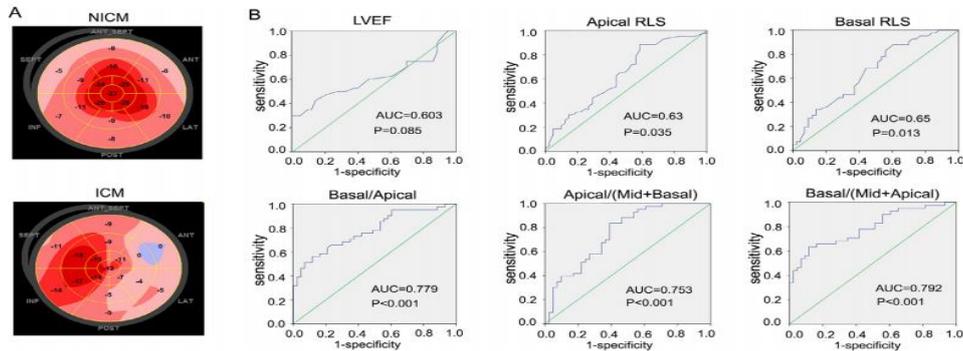


Figure 64 : corrélation entre les paramètres échocardiographiques conventionnels de la fonction systolique ventriculaire et le GLS chez les patients atteints de CMD sévère.

Dans le but d'évaluer la valeur diagnostique de strain longitudinale dans les CMD. **Houjuan zuo** et al. [132] ont étudié le modèle de déformation myocardique entre la cardiomyopathie dilée ischémique et non ischémique. Comparé aux patients avec cardiopathie ischémique ICM, les patients avec cardiopathie non ischémique NICM avaient une FE plus faible (29,0% vs 33,0%,  $p = 0,024$ ), une déformation longitudinale globale inférieure (5,4 +/- 2,6% vs 7,0 +/- 2,5%,  $p = 0,006$ ) et une déformation radiale globale plus basse (7,5 +/- 4,5% vs 10,7 +/- 4,7%,  $p = 0,019$ ). Cependant, GLS était similaire en NICM et ICM (9,9 +/- 3,4% vs 9,6 +/- 3,3%,  $p = 0,687$ ), contrairement à EF, qui était plus faible en NICM que ICM. Le régionale LS ont été analysés plus en détail. Chez les témoins normaux, le régionale LS a augmenté des segments basaux aux segments apicaux. Chez les patients NICM, bien que tous les régionales LS étaient très faibles par rapport à ceux des témoins normaux,

le modèle de régionale LS augmentant des segments basaux aux segments apicaux était toujours observé. En revanche, la réduction du régionale LS était homogène dans tous les segments de l'ICM.[132]

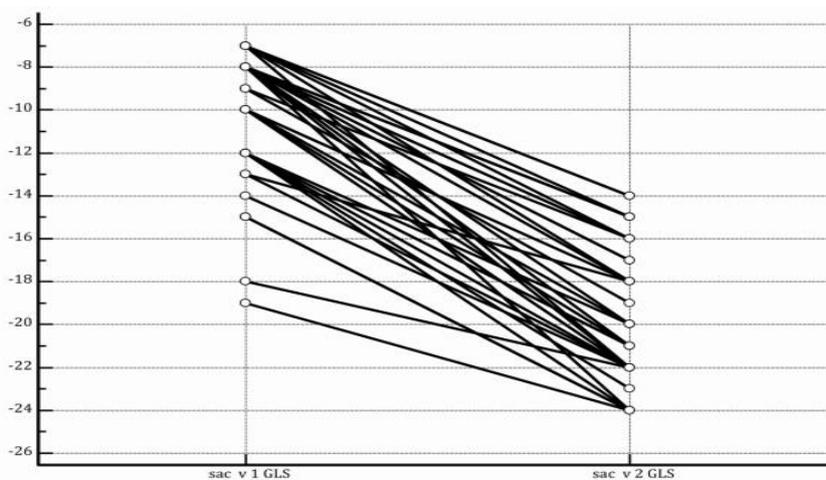


(a) Representative bull's-eye displays with the segmental values of longitudinal strains from selected patients. Top: Image for a patient with NICM reveals apical sparing and basal worsening pattern of LV longitudinal strains; Bottom: Image for a patient with ICM reveals marked reduction of RLS as well as the area supplying the left anterior descending artery. (b) Receiver operating characteristic analysis testing the accuracy of LVEF and different strain parameters in distinguishing NICM from ICM. AUC = area under curve; EF = ejection fraction; ICM = ischemic cardiomyopathy; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; NICM = non-ischemic cardiomyopathy; RLS = radial longitudinal strain.

[132]

Figure 65 : Modèle de déformation myocardique dans la cardiomyopathie dilatée ischémique et non ischémique.

En cas d'insuffisance cardiaque avec réduction de la fraction d'éjection, le strain longitudinale globale du ventricule gauche des patients est augmentée après 1 an de traitement par sacubitril / valsartan par rapport au traitement conventionnel par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes AT1 : résultats d'une étude de cohorte rétrospective faite par **Renato De Vecchis** et al. [150] La durée moyenne de la période d'observation rétrospective était de 14 mois. Chez les témoins, la FEVG a été améliorée sur la durée de l'étude de 38,071 +/-5,445% (écart-type moyen) à 41,595 +/- 5,282%; P = 0,003. Au contraire, aucune amélioration significative des contrôles n'a été identifiée pour le GLS de 12,059+/- 4,016% à 12,250+/- 4,287%; P = 0,406. Par comparaison avec les témoins, les patients affectés au sacubitril / valsartan ont présenté une augmentation significative de la FEVG après 1 an de traitement de 39,71+/- 4,78% à 42,11 +/-5,68%; P inférieur à 0,001. Cependant, différemment des témoins, le groupe sacubitril / valsartan a présenté une amélioration significative du GLS de 10,14+/- 3,08% à 18,238 +/-7,28%; P inférieur à 0,001.[149, 150]



On the two sides of the figure, there are the GLS values, recorded before the onset of the therapy with sacubitril/valsartan (left side) and after a mean therapy duration of 14 ± 3 months (right side). Initial mean GLS value: -10.14 ± 3.08%; final mean GLS value: -18.23±7.28% (P < 0.001) (paired samples t-test). GLS: global longitudinal strain.

[150]

Figure 66 : amélioration de GLS après 1 an de traitement par sacubitril / valsartan en cas d'IC à FE réduite.

#### F-4 Étude de l'asynchronisme cardiaque :

L'autre application importante du 2D Strain est l'étude de l'asynchronisme ventriculaire gauche et les conséquences d'une resynchronisation cardiaque sur la fonction myocardique régionale et globale. Les paramètres de 2D Strain enrichissent la panoplie des indices d'évaluation de l'asynchronisme cardiaque. L'analyse en 2D Strain permet :

- la détection de l'asynchronisme
- la détermination du type d'asynchronisme (systolique ou diastolique) en fonction de la longueur du QRS. En fait, en cas d'élargissement du QRS, l'asynchronisme commence dès le début de la systole et se poursuit en diastole, alors qu'en cas de QRS de durée normale, il ne concerne que le temps systolique ;
- la prédiction de la réponse à la resynchronisation ventriculaire ;
- l'optimisation des réglages des pacemakers biventriculaires.

La différence de plus de 130 ms du temps de pic de déformation systolique (délai entre le début du QRS et le maximum du strain radial) entre les parois antéro-septale et postérieure du VG paraît optimale pour prédire une réponse positive à la resynchronisation cardiaque. Elle permet de prédire une augmentation de la FE du VG de 15 %, huit mois après resynchronisation avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 83 %. En fait, une différence d'asynchronisme à l'état basal entre les répondeurs et les non-répondeurs a été observée pour le strain radial ( $251 \pm 138$  ms versus  $94 \pm 65$ ms), alors qu'aucune différence significative n'a été notée pour le strain longitudinal et circonférentiel. Cependant, ces deux dernières composantes de la contraction ventriculaire gauche ne doivent pas être négligées dans l'analyse de l'asynchronisme cardiaque.

En pratique, le 2D Strain permet une évaluation visuelle objective rapide et quantitative du site et du degré de retard de contraction du VG.[151] Il permet également de surveiller les effets de la resynchronisation cardiaque. La stimulation biventriculaire modifie le phénomène de la rotation cardiaque apicale en débouchant sur une augmentation de la torsion systolique du VG. En fait, la resynchronisation améliore la torsion chez les sujets répondeurs.

La réduction d'une insuffisance mitrale après resynchronisation est reflétée par une amélioration des indices de déformation myocardique et une réduction de la désynchronisation entre les piliers du VG. La technique de 2D Strain permet de détecter l'asynchronisme ventriculaire et de surveiller les effets de la resynchronisation et leur prédictibilité à partir de la présence d'un asynchronisme de déformation myocardique du ventricule gauche.

#### F5-Altération de GLS chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale terminale et recevant une transplantation rénale :

**Maura Ravera** et al. [152] montre qu'un GLS compromis  $\leq -18\%$  a été observé chez 55% des patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 2 à 4 CKD. 60% des patients hémodialysés HD. et 28% des receveurs de greffe de rein KTR alors qu'il était de 32% chez les témoins hypertendus et de 12% chez les témoins non hypertendus ( $p < 0,0001$ ). Chez les patients rénaux, E / e ( $p = 0,025$ ) et l'indice de masse VG ( $p = 0,063$ ) étaient des prédicteurs indépendants de l'altération GLS lors de l'analyse de régression logistique

La maladie rénale s'est avérée être associée à une altération précoce et infraclinique de la fonction systolique VG, qui persiste après le début de la dialyse et même en dépit d'une transplantation rénale réussie. Une augmentation E / e s'est avérée être le prédicteur indépendant le plus puissant de GLS anormal.[152]

#### F6-Le surpoids et l'obésité altèrent et le GLS :

**Peter Blomstrand** et al. [153] a étudié de manière prospective 384 patients atteints de diabète sucré de type 2 et 184 témoins. Le surpoids et l'obésité altèrent la fraction d'éjection ventriculaire gauche et le strain longitudinale globale chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 et les personnes non diabétiques. Le surpoids et l'obésité ont été associés à un remodelage structurel et à un dysfonctionnement du VG chez les patients d'âge moyen à âgés atteints de DT2 ainsi que chez leurs témoins non diabétiques. Par rapport aux participants ayant un poids normal, les personnes en surpoids et obésité avaient une fonction systolique VG altérée telle que mesurée à la fois par la FEVG

et GLS. Une progression du remodelage du VG a été observée au suivi de 4 ans chez les patients atteints de DT2 qui avaient encore pris du poids et augmenté leur IMC. cette étude révèle que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque majeurs d'altération de la fonction systolique VG.[153]

#### F7-Association entre le GLS et les facteurs de risque d'insuffisance cardiaque et de dyspnée :

Une étude d'**Olivier Huttin** et al. [154] montre qu'un indice de masse corporelle plus élevé s'est avéré significativement associé à une altération des variables de contrainte dans une population à faible risque sans maladie cardiaque. De plus, un strain endocardique globale plus faible et un rapport de déformation sous-endocardique / sous-épicardique plus faible étaient significativement associés à la dyspnée contrairement à d'autres variables échocardiographiques.[154]

**Diego Medvedofsky** et al. [155] prouve que le GLS -3D peut identifier les patients à risque cardiovasculaire plus élevé. Parce que 3D GLS est capable d'identifier les patients présentant une FEVG légère à modérément réduite et présentant un risque de mortalité CV plus élevé, son intégration dans les décisions cliniques peut améliorer la survie de ceux qui bénéficieraient d'interventions thérapeutiques non indiquées selon les guidelines actuelles.[155]

#### F-8 Étude des valvulopathies :

Le 2D Strain est devenu un outil prometteur dans l'étude des valvulopathies aussi bien sténosantes que fuyantes.[156, 157]

Il permet :

- la détection d'une dysfonction systolique préexistante du VG (avant baisse significative de la FE)
- le diagnostic d'une dysfonction systolique débutante du VG
- la confirmation d'une présence de la réserve contractile du VG :
  - à l'effort : rétrécissement aortique (RA) serré asymptomatique, IM sévère asymptomatique ;
  - sous Dobutamine : RA en bas débit ;
- la surveillance de la fonction systolique du VG au cours du traitement médical de la valvulopathie
- l'évaluation du pronostic dans l'évolution de la valvulopathie
- le dépistage précoce de la récupération de la fonction myocardique en post-opératoire.[158]

#### IV- L'analyse de 2D Strain dans l'insuffisance mitrale (IM) :

Dans le cadre d'IM, l'imagerie de déformation du VG a démasqué dans plusieurs travaux récents des paramètres cliniques et échocardiographique associés à des anomalies de GLS comme :

- des valeurs normales ou supranormales de strain dans une première phase évolutive d'IM reflétant l'état d'hyperkinésie ventriculaire gauche ;
- une baisse progressive du strain sous le seuil physiologique témoignant l'atteinte contractile du myocarde lors de l'évolution de l'IM.
- une récupération de la fonction myocardique plus aléatoire en post-opératoire (instabilité de strain) [159] de Isla et al. prouve que le GLS pré opératoire est fortement prédictif de l'altération de la FE de 10% en post opératoire chez les patients avec IM chronique sévère.
- L'imagerie de déformation apparaît particulièrement utile dans l'évaluation de l'IM organique asymptomatique. En fait, le strain longitudinal peut prédire le moment optimal de la chirurgie valvulaire.
- Chez les patients asymptomatiques ayant une IM sévère, une baisse du strain longitudinal global au cours de l'effort est un facteur prédictif supplémentaire de la dégradation post-opératoire de la fonction ventriculaire. La torsion augmente en cas d'IM. Elle évolue en fonction de la sévérité de la fuite mitrale.
- Vasileios Kamperidis et al. [167] dans une étude ils ont inclus des patients avec cardiomyopathie dilatée non ischémique (N ¼ 150, 59+12 ans, 58% hommes) 75 présentant une IM secondaire sévère et 75 sans ou avec IM modérée réparties 1 : 1 selon la FE VG. La fonction systolique VG est évaluée par la FE (following Simpson's biplane method), et speckle-tracking GLS. par définition la FE VG est comparable chez les deux groupes (patients with severe MR 31+10 vs. patients with no/mild MR 31+10%, P < 0.93). par contre les patients présentant une IM sévère évolue vers l'altération significative de la FE VG

(29+14 vs. 40+18%,  $P < 0.001$ ) et un GLS plus altéré (28.08+3.33 vs. 29.78+3.78%,  $P < 0.004$ ) comparé à l'autre groupe. La présence d'insuffisance mitrale secondaire sévère est significativement associée à un GLS plus altéré (b 1.32, 95% confidence interval 0.14–2.49,  $P < 0.03$ ). (Patients with severe secondary MR, speckle-tracking GLS shows more deteriorated LV systolic function than LVEF.)

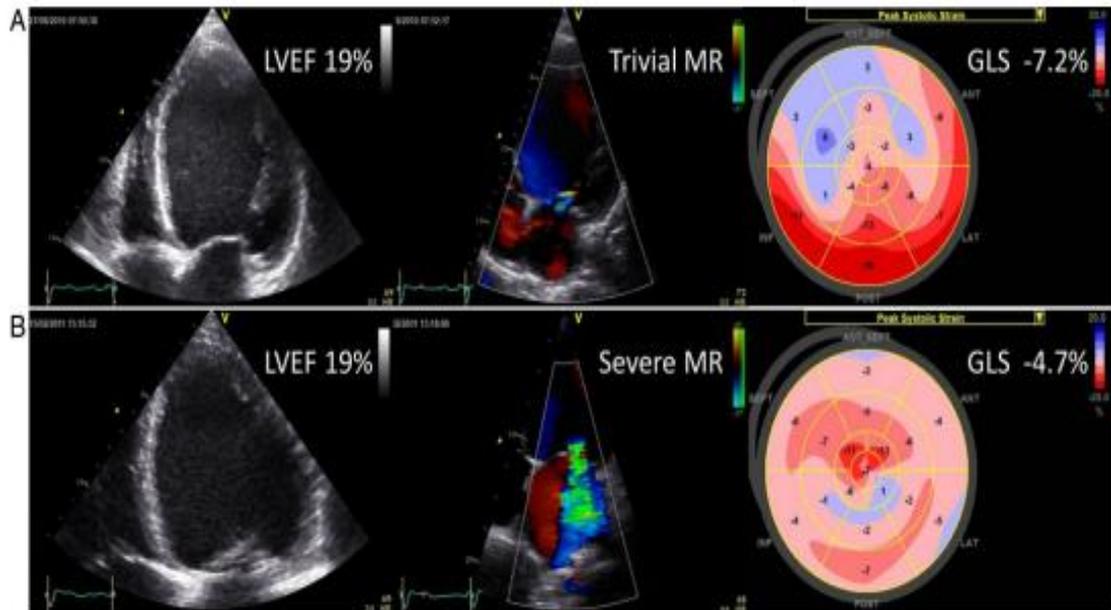


Figure 67 : Exemple représentatif de GLS chez deux patients avec cardiomyopathie non ischémique. (A) patient avec IM modérée. (B) patient avec IM secondaire .malgré la même fraction d'éjection le GLS est plus altéré en cas d'IM sévère.

- Kim et al. [160] montre la valeur de GLS dans l'identification de l'IM sévère à haut risque d'évènements cardio-vasculaires. Cette découverte ajoute une priorité de GLS et son utilité dans l'IM sévère ; dans cette approche, Kim et al. ont investigué le rôle de GLS pour prédire les résultats Clinique après chirurgie mitrale (n 506, 75%/25% repair/replacement). Le cohort est suivie en moyenne de 3,5 ans pour des évènements cardiovasculaires (heart failure hospitalization, MV reoperation, and cardiac death) et toute cause de mortalité. Les patient présentant des évènements sont plus âgés plus symptomatique, avoir plus de risque de fibrillation atriale et d'infarctus. Seuil de GLS est significativement plus altéré par rapport ceux qui ne présentent pas d'évènement en post opératoire (16.5 4.0% vs. 20.0 4.1%;  $p < 0.001$ ). par contre les paramètres échocardiographiques. conventionnels comme le diamètre télésystolique de VG, volume de l'OG, pression artérielle pulmonaire systolique ne sont pas significativement différents ; la fraction d'éjection VG est légèrement plus bas chez qui présente des évènements cardiovasculaires (57.3 9.6% vs. 60.3 7.9%, respectivement ;  $p < 0.024$ ). dans une analyse multi variée GLS et dimensions de l'OG sont les seuls paramètres écho cardiographiques qui peut prédire les évènements cardiovasculaires et toute cause de mortalité avec un seuil de GLS pour prédire les évènements cardiovasculaire de 18,1% avec une sensibilité et une spécificité de 71.4% et 70.7%, respectivement [160]
- Marc Gillinov et al. montre que chez les patients asymptomatique avec IM grade III et IV et VG non dilatée à fraction d'éjection préservée , le GLS est corrélé de façon indépendante à la capacité d'effort [161]

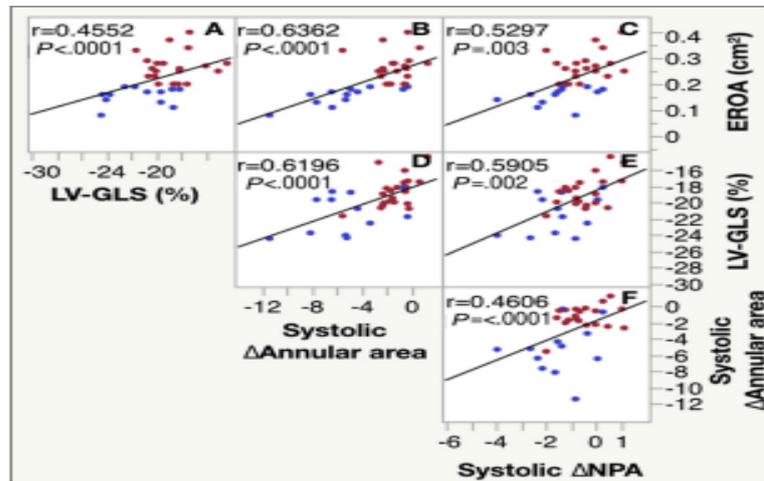
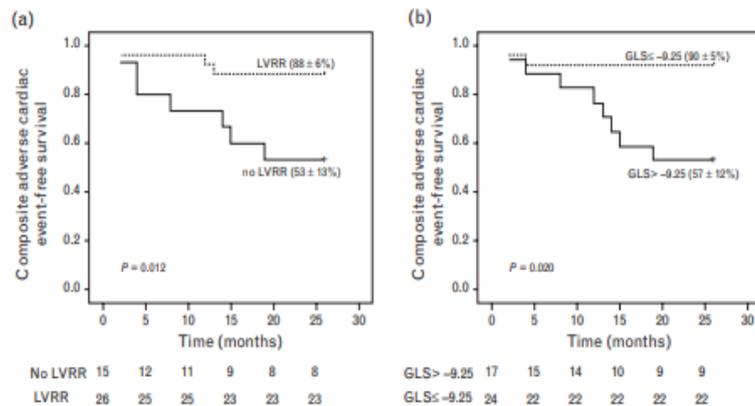


Figure 68 : Corrélations entre la surface de l'orifice régurgitant et le GLS

- Tang et al. [100] montre la Corrélations entre la surface de l'orifice régurgitant et le GLS chez les patient avec insuffisance mitrale.



Kaplan–Meier event-free survival curves after MitraClip implantation, according to the presence or absence of left ventricular reverse remodeling (a) and global longitudinal strain value (b). Patients with left ventricular reverse remodeling and Global longitudinal strain < -9.25% had significantly better outcomes. GLS, global longitudinal strain; LVRR, left ventricular reverse remodeling.

Figure 69 : Courbes de Kaplan–Meier montrent la différence de mortalité en utilisant un seuil de GLS (-9.25) après l'implantation de MitraClip.

Actuellement 35 000 dispositifs de MitraClip sont implantés à travers le monde, et ce nombre va augmenter encore plus dans le future puisque l'indication est étendue après EVEREST vers les patients à haut risqué avec insuffisance cardiaque chronique avancée.

Mais la sélection des candidats à l'implantation des Mitraclipe reste toujours un problème. Pour cette raison pour prendre la décision chez ces patients l'inclusion d'un simple paramètre échocardiographique dans les critères de sélection comme le GLS peut identifier de façon précoce et prédire ceux qui vont bénéficier plus de l'intervention par le remodelage inverse de ventricule gauche et l'action favorable sur les symptômes. Quoique le résultat encourageante de cette étude des travaux plus large pour définir mieux le rôle potentiel de GLS. [162]

- Moonen et al. ont étudié des patients avec IM comparés à un groupe sain utilisant le GLS avec le 2D speckle tracking au repos et à l'effort. Au repos le GLS est significativement altéré chez les patients avec IM. A l'effort augmentation modéré de cette valeur comparée au groupe control. En plus, une petite augmentation de GLS au pic d'effort montre être prédictif de la dysfonction VG durant le suivie [163]

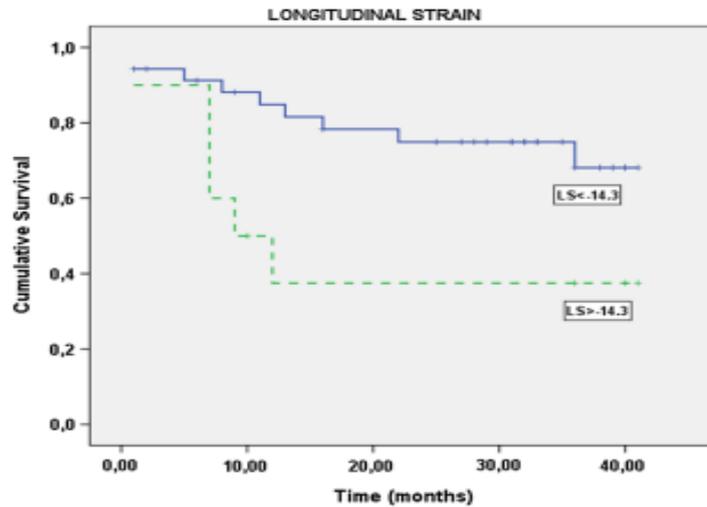


Figure 70 : Courbes de Kaplan–Meier montrent la différence de mortalité en utilisant un seuil de GLS (-14.3) dans l’IM sévère asymptomatique

- Les courbes de Kaplan–Meier montrent une comparaison utilisant un seuil de GLS la différence significative de mortalité entre les patients avec “normal”GLS (as defined by ROC curve cutoff point GLS less than -14.3). compare avec GLS “anormal” (greater than -14.3) (p=0.027) présentant une IM sévère asymptomatique donc la détection précoce de dysfonction VG par 2D strain constitue un marqueur de risqué pour la sélection des patient pouvant bénéficie de la chirurgie avant les symptômes et que la dysfonction VG deviendra évidente.[164]

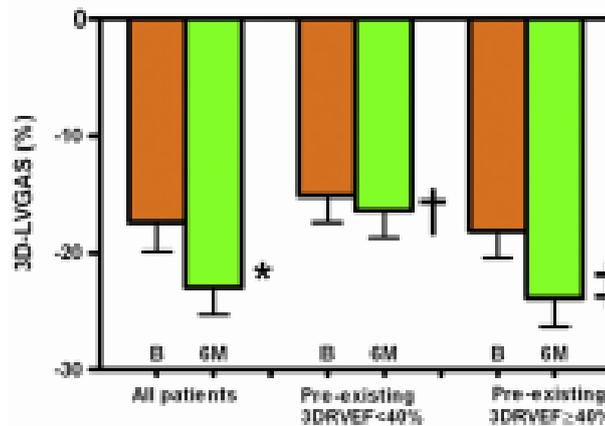


Figure 71 : la valeur de GLS après l’implantation des MitraClips chez trois groupes des patients.

Vitarelli et al. Trois (bar graph) la valeur de GLS après l’implantation des MitraClips chez trois groupes des patients. Groupe 1 (Barres gauches) : tous les patients avec IM (n = 32). Groupe 2 (barres centre) : patients avec IM résiduelle < 2 et dysfonction VD pré procédural (n = 10). Groupe 3 (barre droite) : patients avec IM résiduelle < 2 et fonction VD préservée (n = 14). On note l’amélioration de GLS après 6 mois de suivi. (\*P < .005, 6M versus Baseline (B) ; P = NS, 6M versus B ; P < .001, 6M versus B). ce travail montre l’amélioration de GLS après l’implantation des Mitra Clips dans l’insuffisance mitrale secondaire. [165]

## *SECONDE PARTIE*

## C / SECONDE PARTIE :

### I/ problématique et Objectifs :

#### Problématique :

L'IM secondaire avec FE basse constitue un véritable challenge pour le cardiologue aussi bien pour l'évaluation du pronostic que pour le choix thérapeutique. La décision de corriger une fuite mitrale sévère associée à une dysfonction VG sévère demeure controversée et le pronostic post opératoire reste incertain notamment en cas d'IM fonctionnelle secondaire à un remodelage du VG. Par ailleurs, le développement des nouvelles techniques de correction mitrale par voie percutanée (mitraclip) a rendu cette problématique encore plus pertinente pour la sélection des malades pouvant bénéficier de ce geste conservateur. Des résultats contradictoires ont été rapportés dans littérature sur le bénéfice de la correction mitrale chez ce groupe de patients.

Dans l'IM secondaire avec FE basse les paramètres classiques échodoppler de quantification de l'IM et de son retentissement sur le VG restent insuffisants pour la sélection optimale des malades.

L'altération du strain longitudinal global GLS mesurée par la méthode du speckle tracking ou 2D strain pourrait aider à affiner l'évaluation du pronostic et serait un reflet plus fidèle du degré de fibrose du VG. Le GLS étant moins sensible que la FEVG aux conditions de charge.

De nombreux travaux ont montré que le GLS serait un marqueur pronostic plus sensible que la FE et permettrait de sélectionner les patients «bon répondeur » susceptible de présenter un remodelage inverse après correction mitrale.

Quelle est la prévalence des patients avec GLS bas dans notre population d'IM secondaire avec FE basse ? Et surtout quelles sont les caractéristiques cliniques et échocardiographiques de ces patients avec GLS bas ? Ont-ils un profil particulier ? Voici les questions auxquelles nous avons tenté de répondre par notre étude.

#### Objectifs :

- Objectif principal :

Étudier la relation entre l'altération du GLS et les autres paramètres cliniques et échocardiographiques dans l'IM secondaire modérée à sévère avec FE basse.

- Objectifs secondaires :

- Estimer la valeur des GLS dans l'évaluation multiparamétrique de l'IM secondaire et sa place dans le diagnostic de sévérité.

- Déterminer le rôle de GLS pour caractériser les patients présentant une IM secondaire et sa participation à la décision thérapeutique et l'estimation pronostic.

### II/ Protocole de l'étude :

#### II-1/ Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à double volet observationnelle descriptive d'une part, et évaluative à caractère analytique d'autre part. Multi centrique, qui se déroulera à l'hôpital militaire régional universitaire de Bechar HMRUB 2019/2021 EPH Bechar.CMS Bechar.

Lors de l'analyse des données on a répartie les malades en deux groupes :

Groupe 1 : patient présentant une altération importante de GLS (<7) **valeur absolue.**

Groupe 2 : patient avec GLS (≥7) **valeur absolue.**

## **II-2/ Matériel et méthodes :**

### **II-2-1/ Population de l'étude :**

Patients présentant une insuffisance mitrale secondaire chronique des deux sexes âgés de 18 ans et plus, quel que soit l'étiologie (ischémique, non ischémique). Population cible : cardiopathies / population source : IM / population d'étude : IMs.

La taille échantillonnage sera de 96 patients, elle est calculée à partir de la formule suivante :

$$N = \frac{z^2 \times p(1-p)}{i^2} = \frac{1,96^2 \times 0,5(1-0,5)}{0,1^2}$$

n = taille d'échantillon requise.

z = niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96)

p = prévalence estimative d'altération de SLG (<7) en cas d'IM secondaire (50%).

i = précision de l'étude. Marge d'erreur à 10% (valeur type de 0.1) **N=96**

**II-2-2/ Lieu de recrutement :** consultation de cardiologie, de médecine interne et des urgences de l'hôpital militaire régional universitaire de Bechar HMRUB 2019/2021 EPH et CMS Bechar.

**II-2-3/ Modalités de recrutement :** Ce sont :

-Soit des patients stables suivis en consultation de cardiologie ou de médecine interne qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion.

-Soit des malades hospitalisés dans le cadre de l'urgence dans les services de cardiologie, de médecine interne ou des urgences qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion.

- Soit des malades hospitalisés en dehors de l'urgence dans les services de cardiologie ou de médecine interne qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion.

**II-2-4/ Critères d'inclusion :**

- Patients présentant une insuffisance mitrale secondaire avec FEVG réduite < 50% des deux sexes âgés de 18 ans et plus, d'étiologie ischémique et non ischémique, qui sont soit stable suivi en consultation ou hospitalisé dans le cadre de l'urgence ou non. Patients qui répondent aux critères d'inclusion et n'ayant aucun critères d'exclusion.

**II-2-5/ Critères de non inclusion :**

-Patient présentant une IM primaire.

-Patient âgés de moins de 18 ans.

-Patients avec IM secondaire et CMH.

-patients avec valvulopathies aortiques sévères et retentissement VG.

-fraction d'éjection conservée  $\geq 50\%$

-patient avec cardiopathie congénitale

-Patients avec arythmie complète par fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire.

**Les critères d'exclusion**

Les patients chez qui les conditions échographiques d'observation sont mauvaises.

## **II-3/ Méthodes :**

### **II-3-1/ Anamnèse :**

Chez tous nos patients l'interrogatoire sera orientés vers :

- L'ancienneté de l'insuffisance mitrale.

- Recherche des autres facteurs de risque cardiovasculaire : âge, le sexe, coronaropathie familiale, tabagisme, hypertension artérielle, obésité ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), dyslipidémie.

- stade fonctionnel de dyspnée selon NYHA

Les indices cliniques (la recherche de cardiopathie ischémique y compris l'IDM et la revascularisation coronarienne) ont été obtenus de manière standardisée à l'aide de questionnaires patients uniformes (administrés par le personnel de recherche au moment de l'imagerie de l'étude) et complétés par l'examen des dossiers médicaux l'analyse de l'ECG les imageries non invasives et la coronarographie si absence de preuve d'ischémie myocardique l'IMs est considérée non ischémique.

### **II-3-2/ Examen clinique :**

L'examen physique de nos patients permettra de :

- déterminer les données anthropométriques (poids, taille, tour de taille, indice de masse corporelle IMC).
- Prendre la pression artérielle systolique et diastolique sur trois mesures en position assise et debout.
- Rechercher des signes d'insuffisance cardiaque gauche et droite : râles crépitants, œdème des membres inférieurs.
- Auscultation cardiaque : caractéristique auscultatoire du souffle d'insuffisance mitrale avec l'intensité, l'irradiation, le timbre.
- Examen vasculaire périphérique et des autres appareils.

### **II-3-3/ Bilan biologique standard :**

Le bilan biologique standard de nos patients comportera les paramètres suivants :

Bilan glycémique et rénale : glycémie à jeun, urée, créatinine, ionogramme.

Bilan lipidique : cholestérol total, HDL-C, LDL-C, triglycérides.

Bilan hématologique : Formule numération sanguine FNS, TP

### **II-3-4/ électrocardiogramme et radiographie standard de thorax :**

ECG : étude analytique et synthétique : fréquence cardiaque, rythme, auriculogramme, ventriculogramme, segment ST, onde T, axe électrique, troubles de conduction.

Radiographie de thorax : cardiomégalie, œdème pulmonaire.

### **II-3-5/ échocardiographie d'évaluation de l'insuffisance mitrale :**

Etude détaillée des paramètres qualitatifs et quantitatifs :

#### **A- Paramètres qualitatifs :**

A-1 morphologie des feuillets valvulaires :

- Structurellement normale
- Calcification locale ou épaississement nodulaire
- Calcification diffuse
- Myxomateuse, Tumeur
- Végétation, perforation

A-2 morphologie des cordages :

- Ruptures (feuillelet antérieur/postérieur)
- Redondante (feuillelet antérieur/postérieur)

A-3 taille et morphologie de l'anneau mitral : (mesure antéro-postérieure/commissure-commissure)

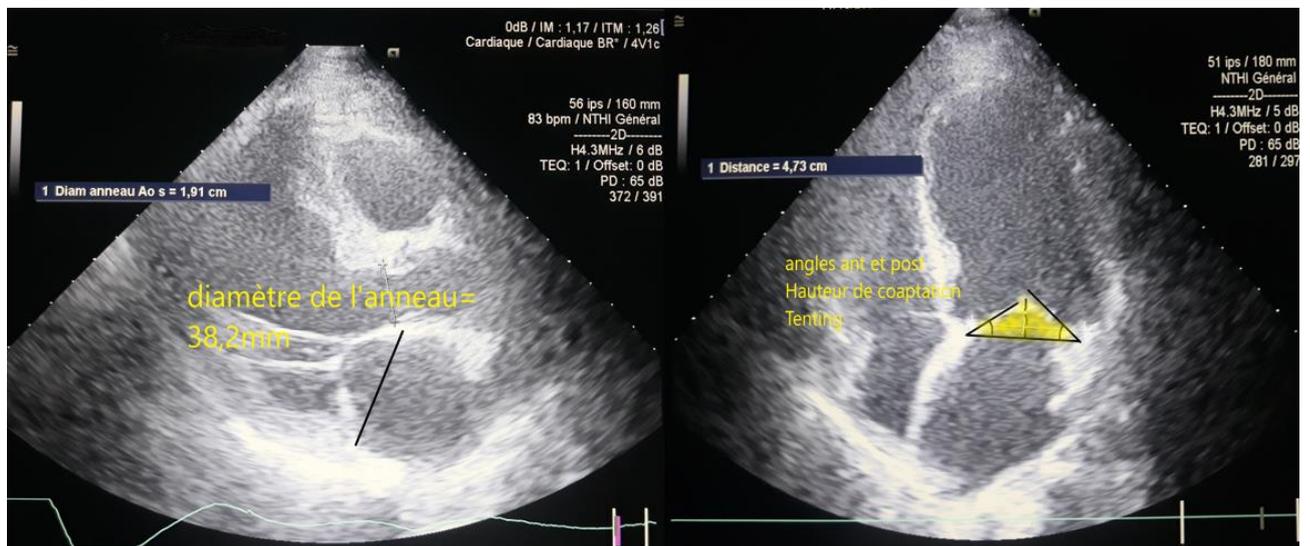


Figure 72 : mesure de diamètre de l'anneau, tenting, la hauteur de coaptation et les angles antérieur et postérieur.

#### A-4 mouvements des feuillets :

- normaux
- ballonnisation
- prolapsus (A1, A2, A3, P1, P2, P3, commissure antérolatéral, postéro-médian)
- mouvement systolique antérieur (SAM)

#### A-5 restriction ou traction des feuillets :

- antérieur/ postérieur/ les deux
- tenting (surface sous la tente)
- angles antérieur et postérieur

#### A-6 sténose mitrale :

- dégénérative, rhumatismale, autre

#### A-7 classification de Carpentier :

- mouvement normal de feuillet (type 1) dilatation de l'anneau pure
- mouvement excessive de feuillet (type 2) prolapsus
- mouvement restrictif de feuillet (type 3)

3-A restriction systolo-diastolique

3-B restriction systolique uniquement (étiologie ischémique)

#### A-8 morphologie sous mitrale : étude des piliers

#### A-9 mécanisme de la fuite :

- secondaire à une cardiopathie ischémique ou cardiomyopathie dilatée

#### A-10 durée du jet mitrale :

- proto/ méso/ télé/ holo-systolique

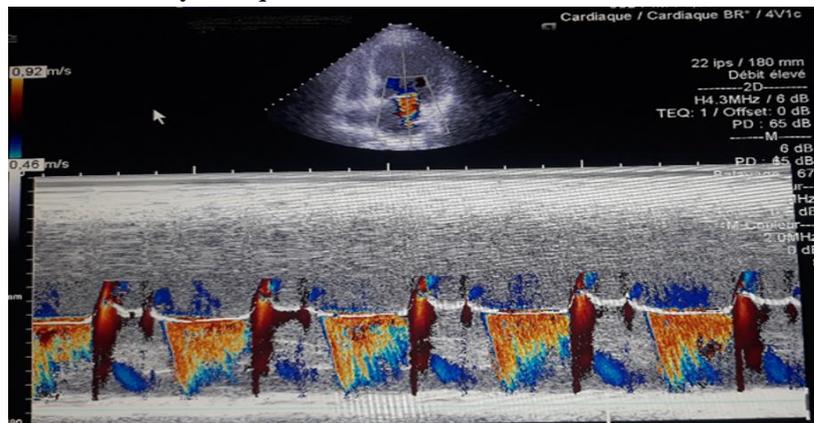


Figure 73 : durée du jet mitrale

- densité de spectre doppler

A-11 Le jet : -unique ou multiple

A-12 flux veineux pulmonaire : -normal/ flux systolique inversé

A-13 profile de remplissage mitral :

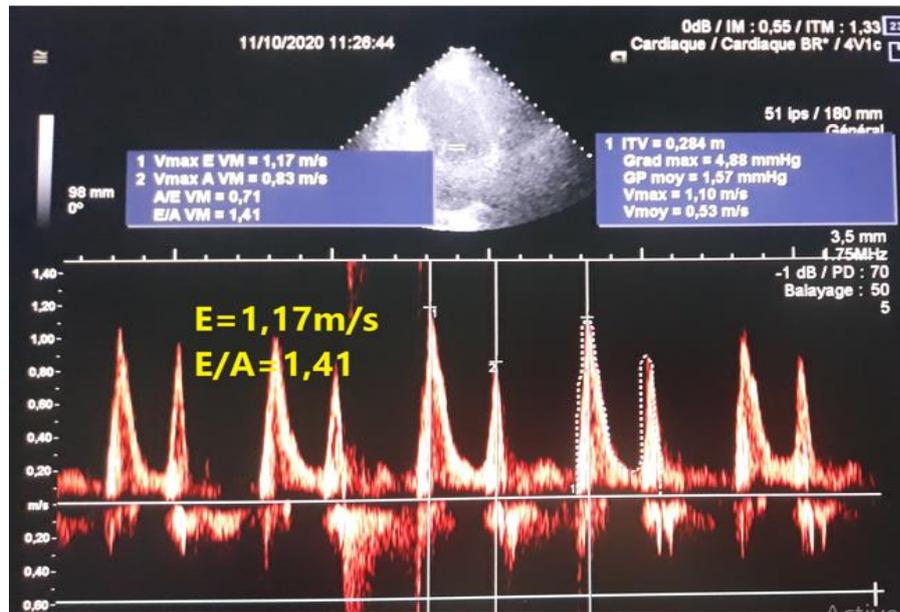


Figure 74 : profile de remplissage mitral

- aspect E dominante
- aspect A dominante (incompatible avec une fuite sévère)

**B- Paramètres quantitatifs :**

B-1 vena-contracta : - diamètre (mm) –surface (cm<sup>2</sup>)

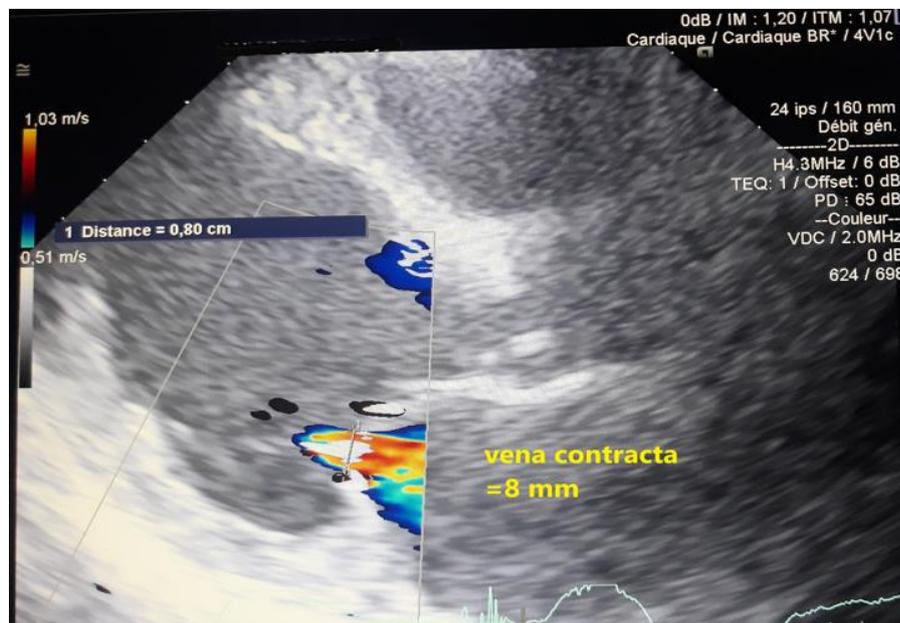


Figure 75 : mesure de la vena contracta

## B-2 surface de l'orifice régurgitant

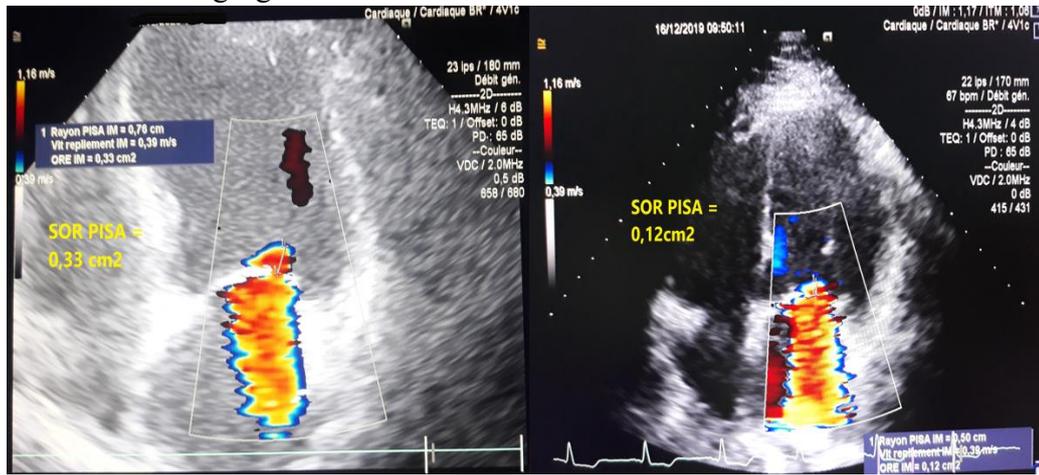


Figure 76 : mesure de la SOR.

## B-3 volume régurgité

## B-4 fraction de régurgitation

## B-5 fonction ventriculaire gauche :

- Fraction d'éjection

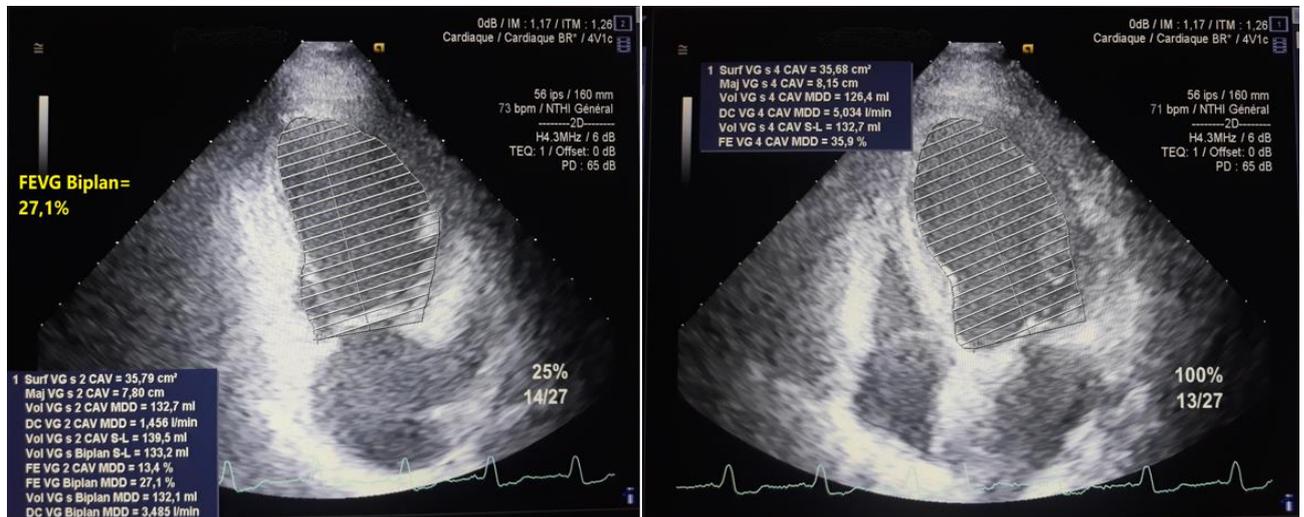


Figure 77 : mesure de la FEVG biplan.

- Dysfonction VG globale (index de sphéricité)
- Dysfonction VG régionale (cinétique pariétale)
- Dp/dt

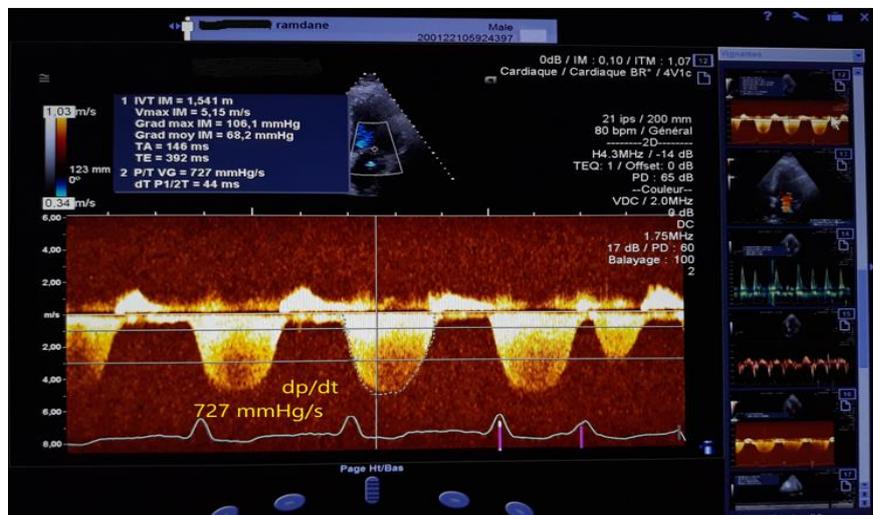


Figure 78 : mesure du dp/dt

## B-6 dimensions ventriculaire gauche

- Diamètres télé systolique/ télé diastolique (et/ou)

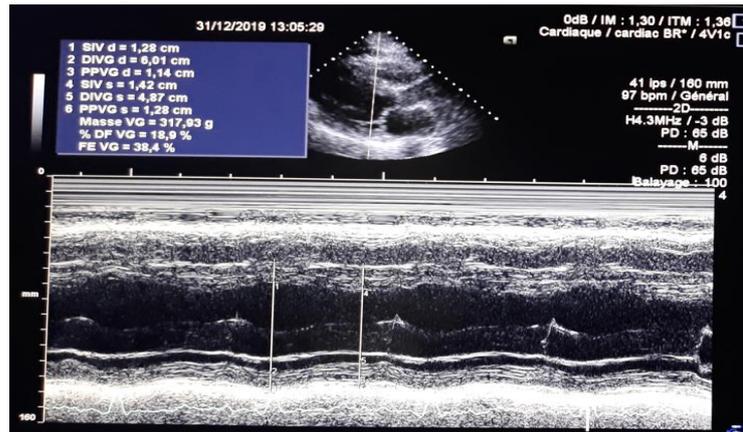


Figure 79 : mesure des dimensions ventriculaire gauche mode TM

- Volumes télé systolique/ télé diastolique (indexé)
- Remodelage ventriculaire

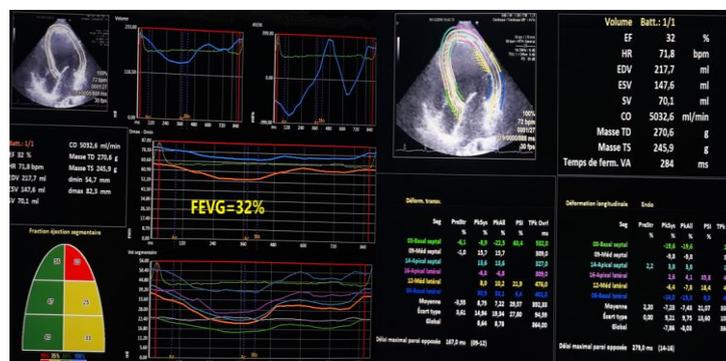


Figure 80 : mesure automatique des dimensions ventriculaire gauche

## B-7 dimensions de l'oreillette gauche : diamètre, surface, volume indexé

## B-8 étude de ventricule droit : dimensions, fonction systolique

## B-9 étude de la valve tricuspide : fuite tricuspide, anneau tricuspide

## B-10 pression artérielle pulmonaire systolique et estimation de pression dans l'oreillette droite

## II-3-6/ étude de Ventricule gauche par 2D speckle tracking :

- A partir d'une fenêtre apicale et l'acquisition des coupes quatre, trois et deux cavité le strain longitudinale de ventricule gauche est mesuré par 2D speckle tracking.

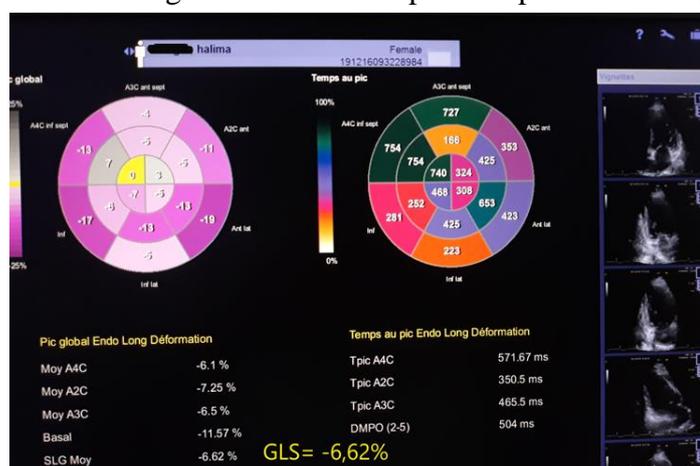


Figure 81 : mesure GLS exemple 1.

- Un traçage manuel de la limite endocardique.

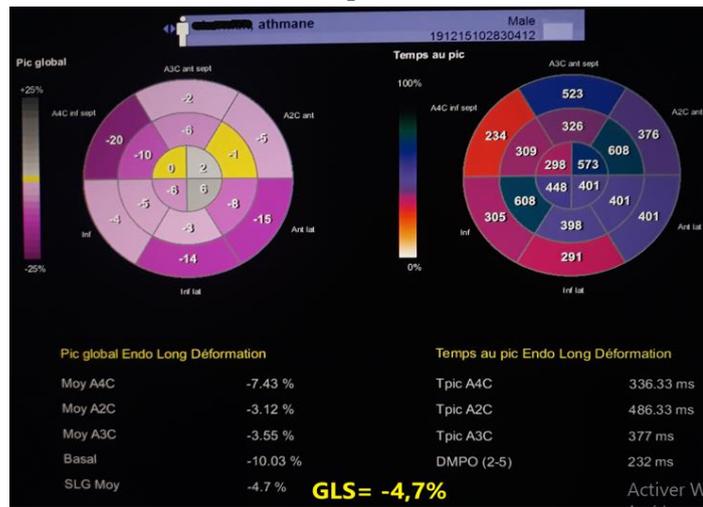


Figure 82 : mesure GLS exemple 2.

- Définition automatique de la limite épicaudique, réajusté manuellement pour analyser toute l'épaisseur myocardique.

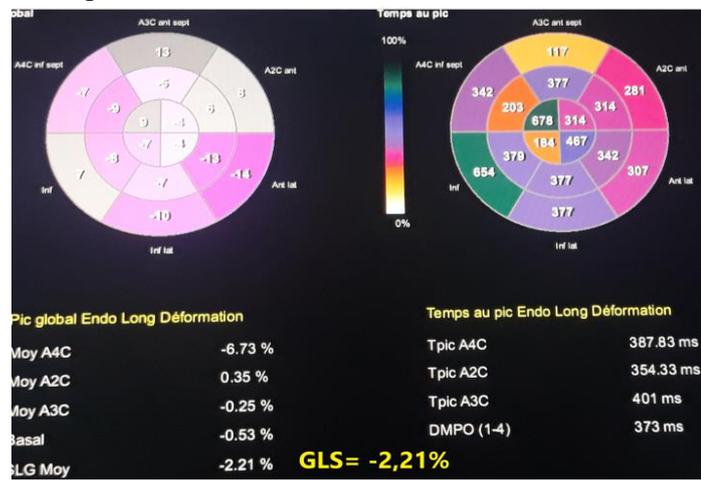


Figure 83 : mesure GLS exemple 3.

- Obtention des résultats après la validation des mesures segmentaires approuvées, sous forme de courbe et en cartographie projeté « œil de bœuf » des segments analysés.

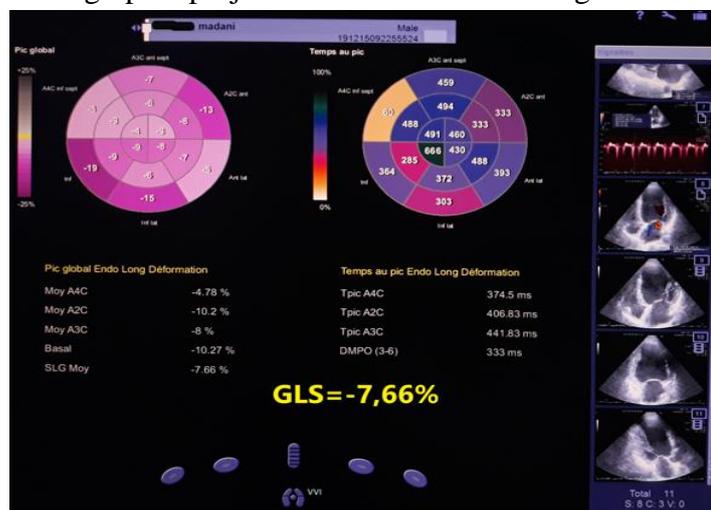


Figure 84 : mesure GLS exemple 4.

- La courbe de strain segmentaire donne les valeurs de : pic positif strain, pic systolique strain, télé (fin) systolique strain, post systolique strain.

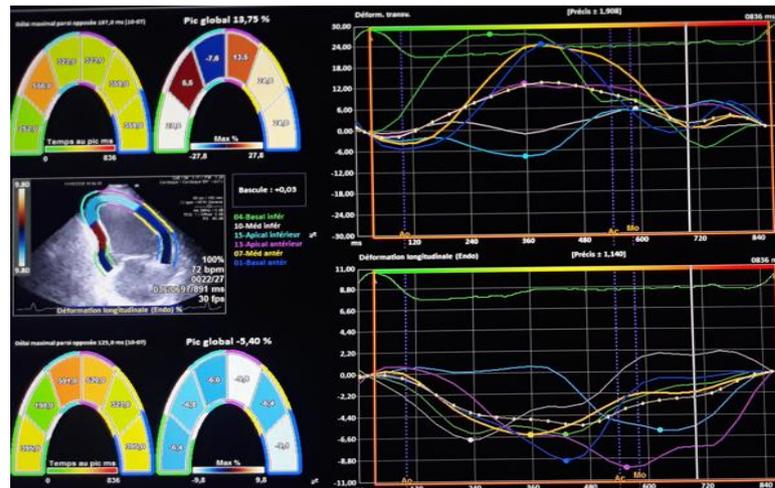


Figure 85 : mesure GLS avec les courbes segmentaires exemple 5.

- La segmentation en « œil de bœuf » donne le pic systolique strain des 16 segments et la valeur du strain longitudinale globale (SLG)



Figure 86 : mesure GLS avec les courbes segmentaires exemple 6.

- Une autre coupe inter commissurale peut être utilisée en 2 cavités pour l'étude des piliers

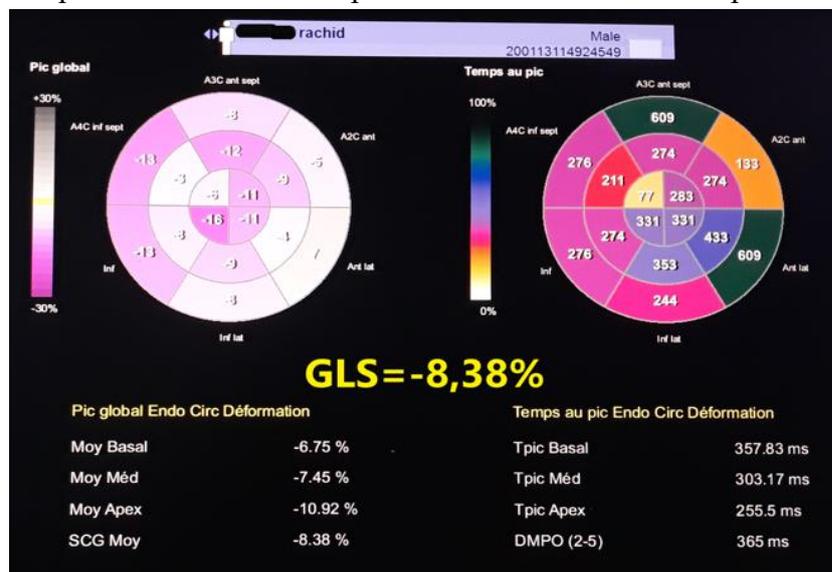


Figure 87 : mesure GLS La segmentation en « œil de bœuf » exemple 7.

- Analyser le SLG et le comparer avec les paramètres quantitatifs de l'insuffisance mitrale (SOR/VR/FE) ainsi que l'analyse segmentaire géométrique et de la cinétique ventriculaire.

#### **II-4/ Recueil des données :**

Toutes les données seront recueillies sur un questionnaire qui va comporter :

- Identité du patient : nom, prénom.
- Données morphologiques : taille, poids, BMI, surface corporelle.
- Facteur de risque cardio-vasculaire : âge, sexe, coronaropathie familiale, HTA, tabagisme, ancienneté du diabète, obésité, dyslipidémie.
- Les données de l'interrogatoire : recherche de signes fonctionnelles.
- Les données de l'examen clinique.
- Les données de l'examen échocardiographique.

Ces données seront sauvegardées dans une base de données informatique.

Chaque patient inclus doit être informé sur le déroulement et les objectifs de l'étude.

#### **II-5/ Techniques statistiques employés : plan d'analyse**

La saisie et l'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel Epi info 7.2.3.1

Les résultats seront présentés sous formes de tableaux ou diagrammes.

##### **II-5-1/ Analyse uni variée :**

La première étape de l'analyse statistique consistera en une description des différentes variables de l'étude. Les résultats seront présentés sous forme de moyennes +/- écart-type pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentages de avec calcul des **intervalles de confiance** a 95% pour les variables qualitatives. Ou risque 5%

##### **II-5-2/ Analyse bi variée :**

Au cours de cette étape on réalise des comparaisons des moyennes et des pourcentages entre les différents groupes en utilisant les tests statistiques : test chi2, test T de student et test ANOVA avec un seuil de significativité  $p < 0.05$ .

##### **II-5-3/ Analyse multi variée :**

Analyse de corrélation par la liaison et le degré de liaison ainsi que l'analyse de régression par la quantification de la liaison permettant d'estimer les valeurs de GLS en fonction des paramètres cliniques et écho cardiographiques.

#### **II-6/ Moyens :**

##### **II-6-1/ personnel :**

Disponible en qualification et nombre suffisant.

##### **II-6-2/ Matériel :**

-Questionnaire autodirigé écrit en français spécifique IM.

-Nous avons réalisé une échocardiographie bidimensionnelle sur chaque patient à l'aide des systèmes d'échographie ACUSON SC2000TM (Siemens, Munich, Allemagne).

- Pour une incidence donnée, les valeurs de SLG avec la machine ACUSON SC2000 étaient incluses
- L'échocardiographie bidimensionnelle standard (2D) a été réalisée à l'aide de l'échographe l'ACUSON SC2000TM (Siemens, Munich, Allemagne), avec les sonde 4V1 / 4Z1. Tous les examens ont été réalisés par le même opérateur.



Figure 88 : L'échographe l'ACUSON SC2000TM (Siemens, Munich, Allemagne).

-Mesures multicouches GLS avec la plate-forme Siemens (ACUSON SC2000) Les boucles Ciné ont été enregistrées numériquement dans des vues apicales à quatre, trois et deux chambres, avec des fréquences d'images élevées ( $> 50$  images / s), pour une analyse offline ultérieure, à l'aide d'un progiciel (Velocity Vector Imaging VB10D, Siemens). L'endocarde a été tracé manuellement sur chaque vue, et le logiciel a défini l'épicarde, permettant à la région d'intérêt d'être déterminée dans le myocarde. Le logiciel a permis l'analyse de la déformation longitudinale VG de deux couches différentes : endocardique et épicaudique. Le strain mi- myocardique était la moyenne des couches endocardique et épicaudique. La qualité du suivi a été évaluée en évaluant les courbes de déformation pour une couche spécifique. Le suivi a été ajusté manuellement, si nécessaire. Les segments dont la qualité de suivi était altérée ont été exclus de l'analyse. Les mesures de pic systolique strain ont été exprimées en valeurs absolues à l'aide d'un modèle VG à 16 segments.

**II-7/ Analyse statistique :** Nous avons subdivisé nos analyses en deux parties : la première concerne l'étude des caractéristiques de l'échantillon, la deuxième, l'étude des facteurs de risques de la baisse du GLS. Dans chaque groupe nous avons effectué des analyses bi variées par des modèles de régression logistique conditionnelle qui nous a permis d'analyser l'association entre les variables, prise une à une, et la baisse du GLS par le calcul de l'odds ratio avec son intervalle de confiance à 95%. La régression logistique est une approche de modèle mathématique qui peut être utilisée afin de montrer la relation entre une ou plusieurs variables indépendante(s) et une variable dépendante qui, dans notre cas, est la baisse du GLS  $<7$ . Les variables liées à la maladie, pour un seuil de signification de 20%, en analyse bi variée ont été introduites dans le modèle final.

L'analyse multi variée se réalise par des modèles de régression logistique conditionnelle pas à pas (stepwise), procédures qui sélectionnent les variables une à une, soit pour les retirer progressivement

du modèle (procédure descendante), soit pour les y ajouter progressivement (procédure ascendantes). Elle nous permet de sélectionner les variables réellement associées à la baisse du GLS. L'analyse des données est réalisée pour ses parties descriptives et comparatives à l'aide du logiciel Epi Info 7.

**II-8/ Présentation des résultats** : Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de fréquences absolues (n=effectifs) et fréquences relatives (%). Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de moyennes (m)  $\pm$  l'écart type (ET) et valeurs extrêmes (Minimum et Maximum).

Des variables continues ou quantitatives ont été comparées entre les groupes à l'aide du test t de student, ANOVA ou Mann–Whitney U-test, selon le cas, alors que les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher, selon le cas. Des corrélations entre les variables continues ont été testées avec le Pearson corrélation test. L'association entre les paramètres écho cardiographiques d'évaluation de l'IMs et GLS a été évaluée à l'aide de l'analyse de régression multi variable, y compris les paramètres cliniques et écho cardiographiques associés dans l'analyse univariée avec une valeur P, 0,10. Les Odds Ratio (OR) sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95 %, ainsi que leur test de significativité en utilisant la régression logistique entre les groupes  $GLS < 7$  et  $GLS \geq 7$ . En régression linéaire nous avons étudié la corrélation r entre le GLS et les paramètres quantitatives avec le coefficient de corrélation de Pearson (tester la relation entre le GLS et les paramètres écho cardiographiques de la taille, de la fonction et de la mécanique du VG). Les meilleurs prédicteurs indépendants de baisse du GLS ont été identifiés par analyse de régression linéaire par étapes.

Pour l'ensemble des tests statistiques, nous retiendrons un seuil de signification de 5%.

## RESULTATS :

### a) ANALYSE DESCRIPTIVE:

#### 1. Caractéristiques générales de la population

##### 1.1. Répartition des sujets selon le sexe

La répartition de la population selon le sexe note une prédominance masculine 59.38%.

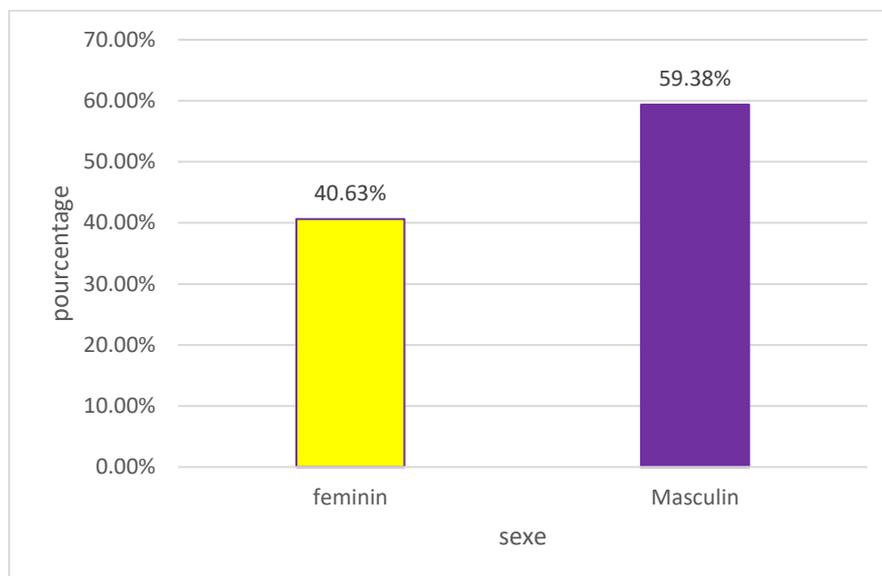


Figure 89 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe

##### 1.2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients de notre échantillon est de  $62.35 \pm 12.13$  ans avec des extrêmes d'âge entre 34 ans et 85 ans, d'où une étendue de 51 ans.

##### 1.3. Répartition selon les caractères généraux

Plus de un tiers de nos patients sont diabétiques (35,42%).

L'insuffisance rénale est retrouvée chez 18,75 % de la population, sur la base du calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de MDRD.

42,11% de la population masculine est tabagique.

La dyslipidémie est présente avec un pourcentage de 31,58%.

La répartition des facteurs de risque entre les deux sexes est homogène.

sexe	Hommes n=57	Femmes n=39	Total 96	P
Age (ans)	63,50± 10,9	60,66± 10,9	62.35± 12.1	0,26
Tabagisme	31 (54,39%)	2 (5,13%)	33 (34,38%)	0,000
Diabète	21 (36,84%)	13 (33,33%)	34 (35,42%)	0,72
Insuffisance rénale	10 (17,54%)	08 (20,51%)	18 (18,75%)	0.71
obésité	14 (25%)	6 (15,38%)	20 (21,05%)	0,25
Dyslipidémie	18 (32,14%)	12 (30,77%)	30 (31,58%)	0,88
HTA	23 (40,35%)	17 (43,59%)	40 (41,67%)	0,75

Tableau 17 : Caractéristiques générales de la population d'étude

## 2. Caractéristiques cliniques de la population:

### 2.1. Les symptômes fonctionnels selon la classification NYHA:

Seulement 6,25% de nos patients avaient une classe I NYHA, 19,79% avaient une classe IV le reste avaient une prédominance des classes II et III 36,46% -37,50% respectivement.

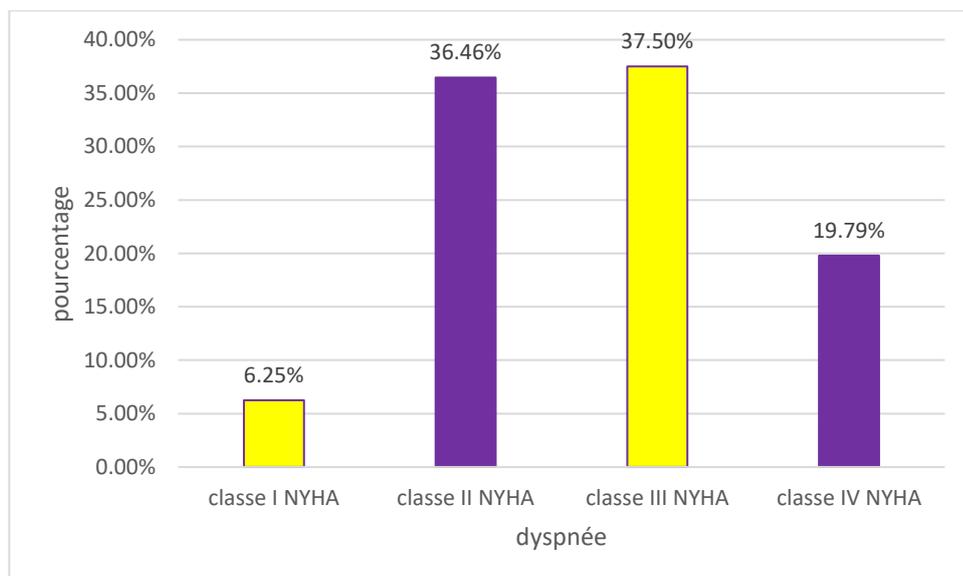


Figure 90 : Répartition de la population d'étude en fonction du stade fonctionnel selon la classification NYHA

### 2.2. La Dyspnée sévère:

Plus de la moitié de nos patient 54,84% avaient une dyspnée sévère classe III et IV NYHA

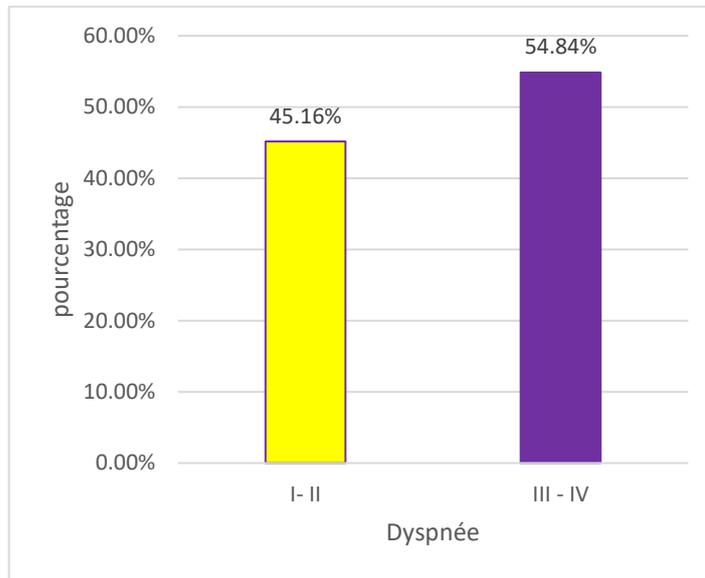


Figure 91 : Répartition de la population d'étude en fonction du Dyspnée sévère.

### 2.3. L'étiologie de L'insuffisance Mitrale Secondaire:

L'étiologie ischémique de l'IM secodaire et prédominante 60 patient (62,50%). la recherche de cardiopathie ischémique y compris l'IDM et la revascularisation coronarienne ont été obtenus de manière standardisée à l'aide de questionnaires patients uniformes (administrés par le personnel de recherche au moment de l'imagerie de l'étude) et complétés par l'examen des dossiers médicaux l'analyse de l'ECG les imageries non invasives et la coronarographie si absence de preuve d'ischémie myocardique l'IMs est considérée non ischémique.

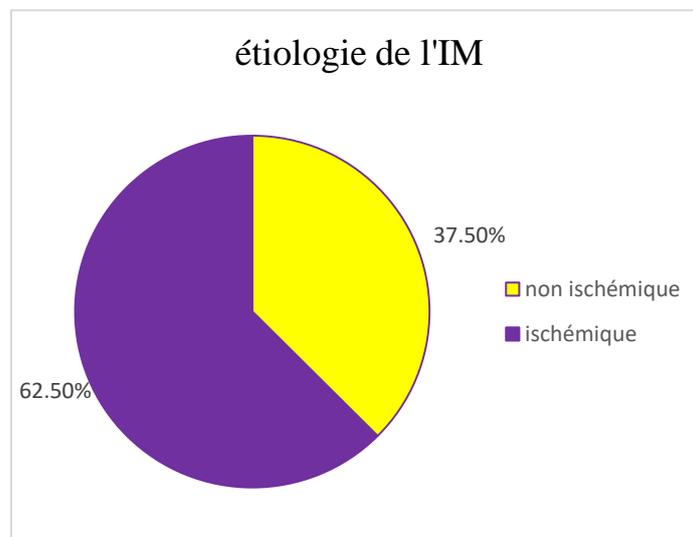


Figure 92 : Répartition de la population d'étude en fonction de l'étiologie ischémique et non ischémique de l'IMs .

### 2.4. Le traitement Médicale:

Les classes de traitements utilisés par nos patients sont représentées sur la figure 89. Le traitement diurétique par l'antialdostérone est le moins utilisé 44,79%.

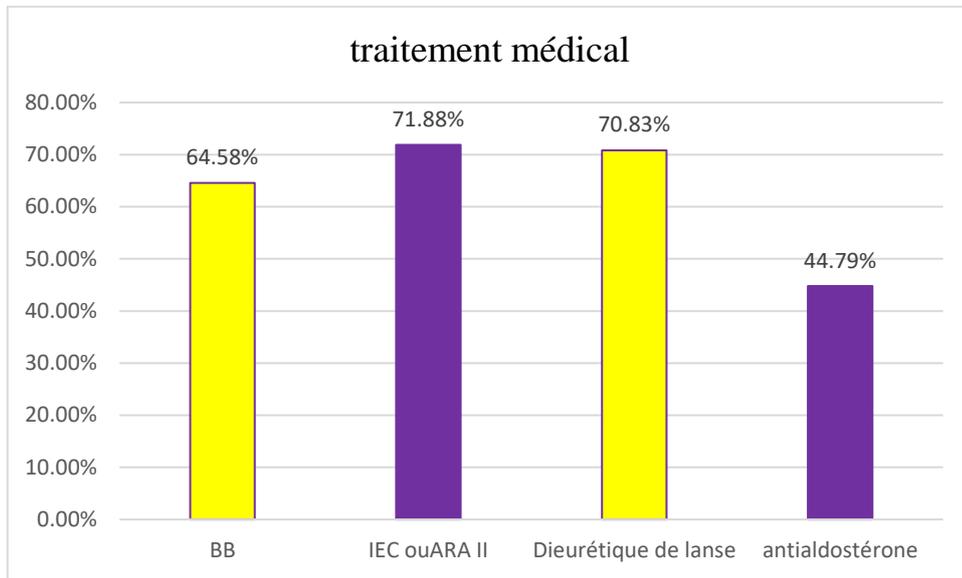


Figure 93 : Répartition de la population d'étude en fonction du traitement médical.

### 3. Etude électrocardiographique

Un électrocardiogramme a été réalisé chez tous les patients, les résultats de l'analyse électrocardiographique incluant la recherche de BBG et les signes de cardiopathie ischémique. Tous nos patients sont en rythme sinusal. 19,79% de nos patients ont un bloc de branche gauche complet. 35,5% présentent des séquelles d'infarctus (11,45% onde Q de nécrose en inférieur et 26,04% en antérieur) et dans 14,58% des cas une cardiopathie ischémique avec un ECG normal.

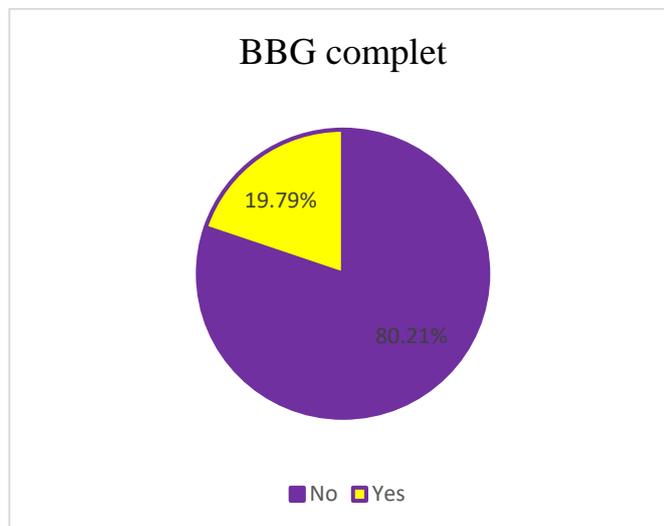


Figure 94 : Répartition de la population d'étude en fonction de la présence de BBG.

### 4. Examens biologiques

#### 4.1. Bilan lipidique

Un lipidogramme incluant le dosage du cholestérol total, du HDL cholestérol, du LDL cholestérol et des triglycérides a été fait. 31,58% de nos patients ont une dyslipidémie.

Paramètres	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
Cholestérol (g/l)	2,13± 0,55	0,90-3,40
HDL Cholestérol (g/l)	0,46± 0,09	0,25-0,70
LDL cholestérol (g/l)	1,61± 0,44	0,45-2,64
Triglycérides (g/l)	1,58± 0,76	1,18-3,41

Tableau 18 : Paramètres du Profil lipidique de la population générale

#### 4.2. Fonction rénale:

Nous avons dosé chez les patients la créatinine plasmatique (mg/l) et avons ainsi calculé la clairance de la créatinine par la formule MDRD en ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
clairance de la créatinine (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	71,10± 21,16	23,4-98,6

Tableau 19 : bilan rénal clairance de la créatinine plasmatique .

Nous remarquons que 18,75% de nos patient avaient une insuffisance rénale.

#### 4.3. Dosage de la glycémie:

Le diabète était présent chez 34 de nos patients, soit 35,42% de notre population .

### 5. Analyse échocardiographique de l'insuffisance mitrale secondaire:

#### 5.1. Paramètres qualitatifs:

##### 5.1.1 Tenting

Nous avons mesuré la surface sous la tente ou tenting en cm<sup>2</sup> entre le plan de l'anneau mitrale et les deux feuillets en coupe apicale 4 cavités.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
la surface sous la tente ou tenting (cm <sup>2</sup> )	1,68± 0,56	1,0-3,1

Tableau 20 : la surface sous la tente ou tenting.

Et nous avons divisée les valeur normales des valeurs élevées  $\geq 1,5\text{cm}^2$ .

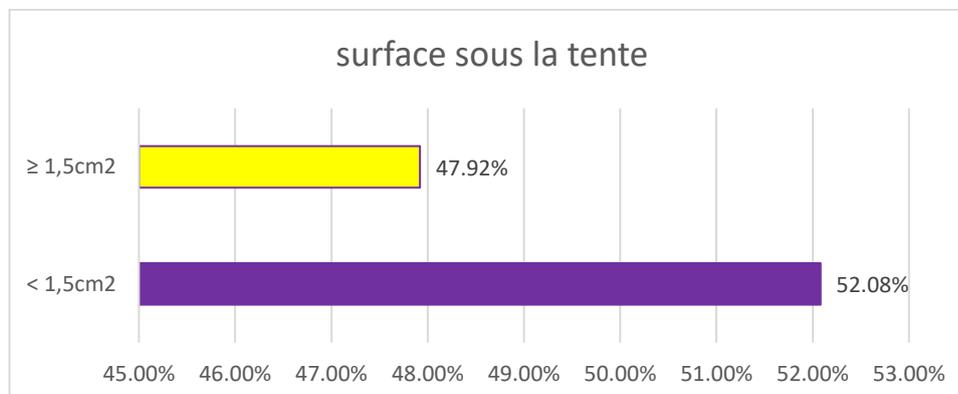


Figure 95 : Répartition de la population d'étude en fonction de la surface sous la tentete ou tenting.

### 5.1.2 La hauteur de coaptation:

Nous avons mesuré la hauteur de coaptation en mm entre le plan de l'anneau mitral et le sommet de la tente mitrale en coupe 4 cavités.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
la hauteur de coaptation (mm)	5,29± 1,67	3,0-8,0

Tableau 21 : la hauteur de coaptation.

Et nous avons divisée les valeur normales des valeurs élevées  $\geq 6$  mm.

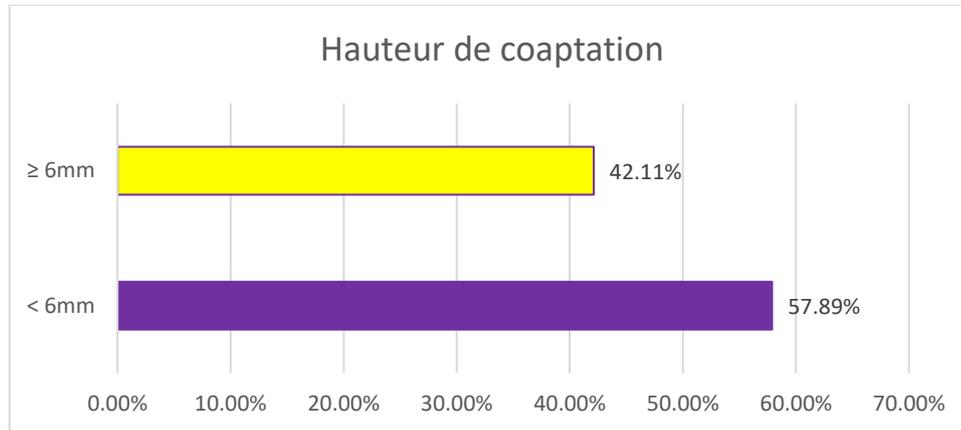


Figure 96 : Répartition de la population d'étude en fonction de la hauteur de coaptation

### 5.1.3 Le diamètre antéro-postérieur de l'anneau Mitral :

Nous avons mesuré le diamètre antéro-postérieur de l'anneau Mitral en coupe parasternale grande axe et on a trouvé l'anneau dilaté chez plus de 60% de nos patients.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
le diamètre antéro-postérieur de l'anneau Mitral (mm)	36,14± 3,51	29,0-43,0

Tableau 22 : le diamètre antéro-postérieur de l'anneau Mitral.

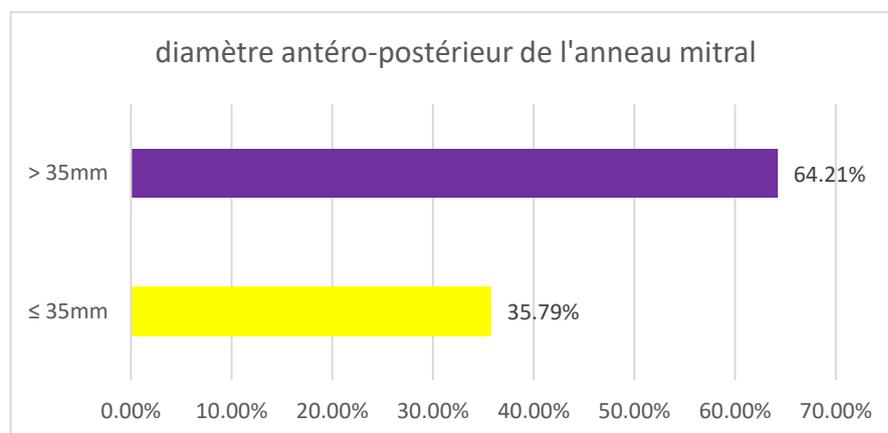


Figure 97 : Répartition de la population d'étude en fonction du diamètre antéro-postérieur de l'anneau Mitral.

### 5.1.4 Les angles antérieur et postérieur des feuillets Mitraux :

Paramètres	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
Angle antérieur (degrés)	29,03 ± 3,68	21 - 35
Angle postérieur (degrés)	37,53 ± 5,59	26 - 49
Rapport angle ant/post	0,77± 0,11	0,52- 1,17

Tableau 23 : Les angles antérieur et postérieur des feuillets Mitraux.

Nous avons divisé le type d'IMs en fonction du rapport angle ant/post en symétrique si ce rapport est supérieur ou= à 0,76 et Asymétrique s'il est inférieur.

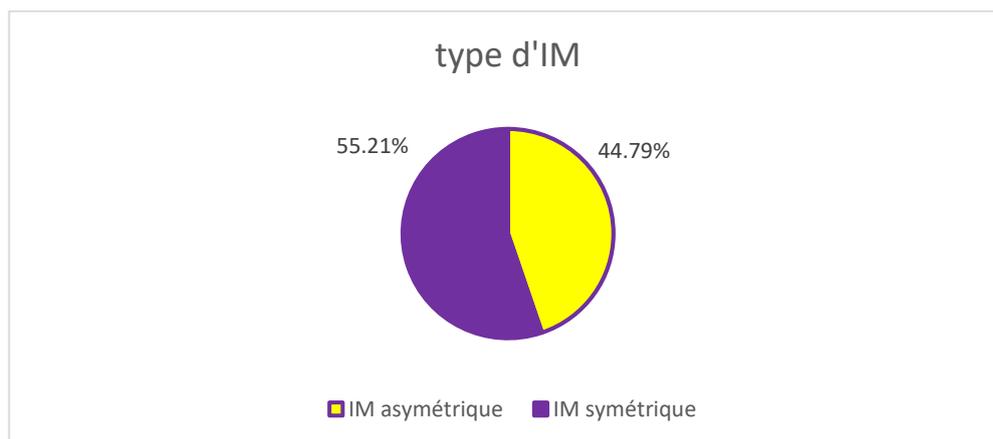


Figure 98 : Répartition de la population d'étude en fonction du rapport angle ant/post en symétrique et Asymétrique

### 5.1.5 Surface de jet régurgité :

Le calcul de la surface de jet a été fait en coupe apicale quatre cavités, des surfaces supérieures à 6 cm<sup>2</sup> sont retrouvées dans 40,63 % des cas.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
Surface de jet régurgité (cm <sup>2</sup> )	5,34± 1,76	1,8-8,6

Tableau 24 : La Surface de jet régurgité.

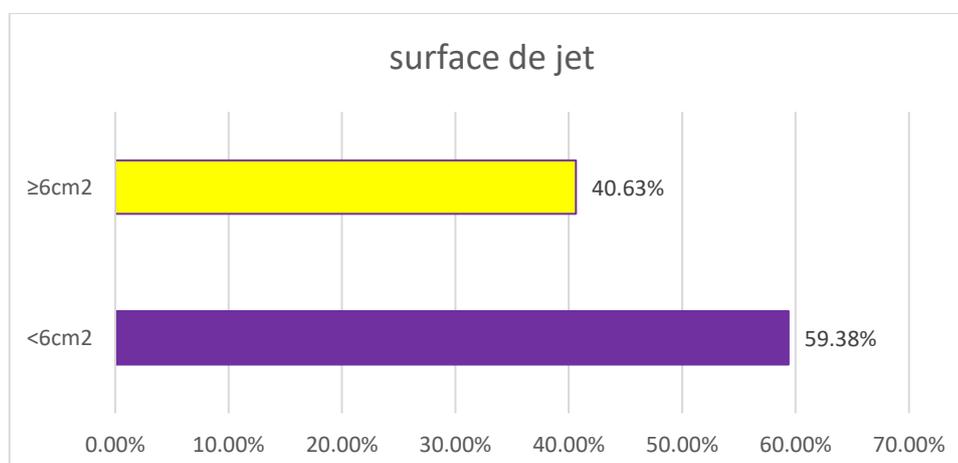


Figure 99 : Répartition de la population d'étude en fonction de la surface de jet

### 5.1.6 Rapport Surface de jet régurgité/ surface de l'OG :

Chez 16,84 % de nos patients le rapport surface de jet/ surface de l'OG est supérieur ou égale à 30%.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
Rapport Surface de jet régurgité/ surface de l'OG (%)	22,37± 8,35	6,76-41,05

Tableau 25 : Rapport Surface de jet régurgité/ surface de l'OG.

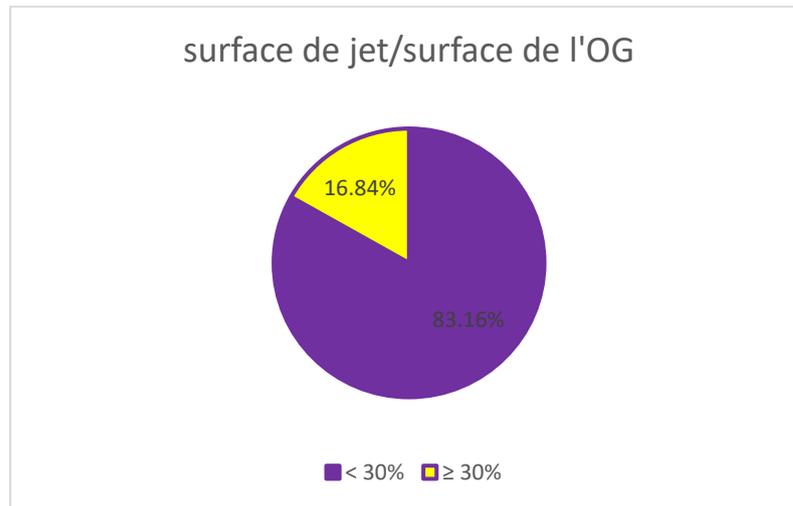


Figure 100 : Répartition de la population d'étude en fonction du Rapport Surface de jet régurgité/ surface de l'OG.

### 5.1.7 Vitesse de l'onde E mitrale :

La vitesse moyenne de l'onde E mitrale est  $1,26 \pm 0,39$  m/s avec 30,53% de nos patients ont une vitesse supérieure ou égale à 1,5 m/s qui correspond à une IMs sévères selon les critères multiparamétrique utilisé dans les études dont COAPT.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
Vitesse de l'onde E mitrale (m/s)	1,26± 0,39	0,50-1,94

Tableau 26 : La vitesse de l'onde E mitrale.

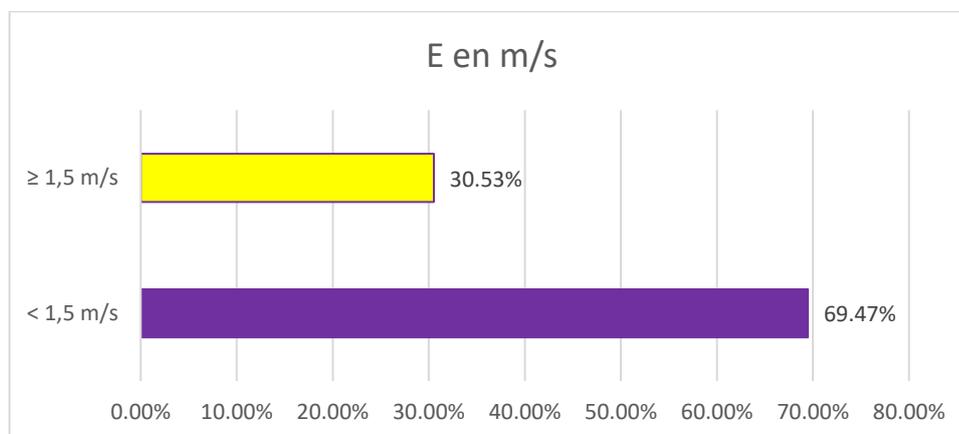


Figure 101 : Répartition de la population d'étude en fonction de la vitesse de l'onde E mitrale.

### 5.1.8 Profil de remplissage et diastologie:

**E/A:** 21,88 % de nos patient ont un profil de remplissage type 3 restrictif évoquant des pressions de remplissage élevées vu que notre population se caractérise par une FEVG < 50%.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
Profil d remplissage (E/A)	1,44± 0,57	0,54-2,68

Tableau 27 : Le Profil de remplissage E/A.

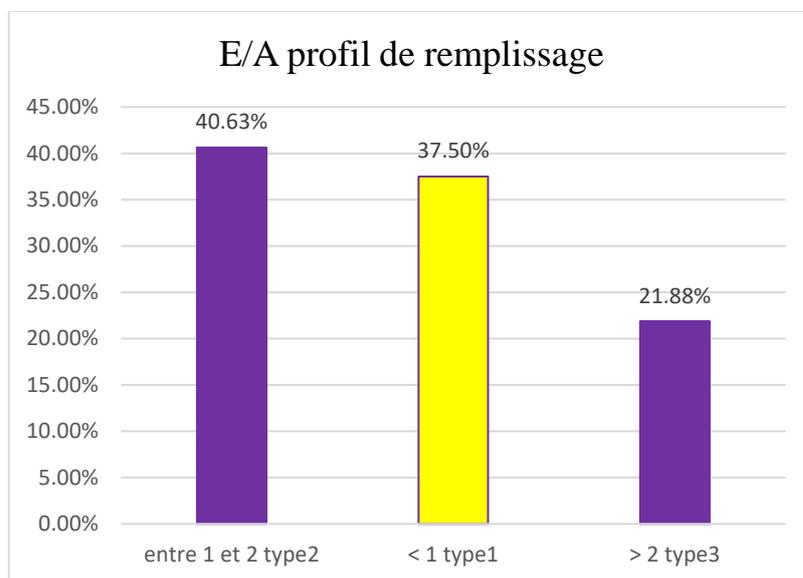


Figure 102 : Répartition de la population d'étude en fonction du profil de remplissage.

**E/E' :**

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
(E/E')	13,06± 4,05	4,5-21,0

Tableau 28 : mesure du rapport E/E'.

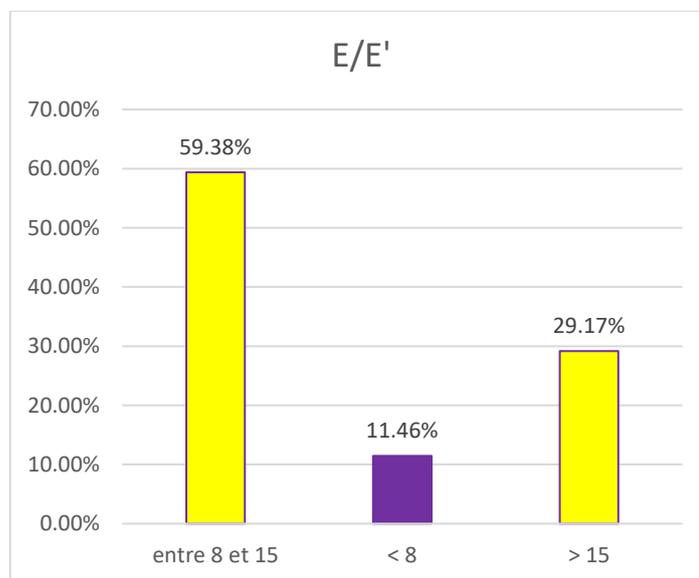


Figure 103 : Répartition de la population d'étude en fonction du rapport E/E'.

**PRVG:** moins de 12% de nos patients ont un rapport E/E' < 8 en accord avec les caractéristiques de la population d'étude (IM augmente la vitesse de l'onde E et la dysfonction VG diminue la vitesse de l'onde E') avec plus de 50% des malades ont des PRVG élevées.

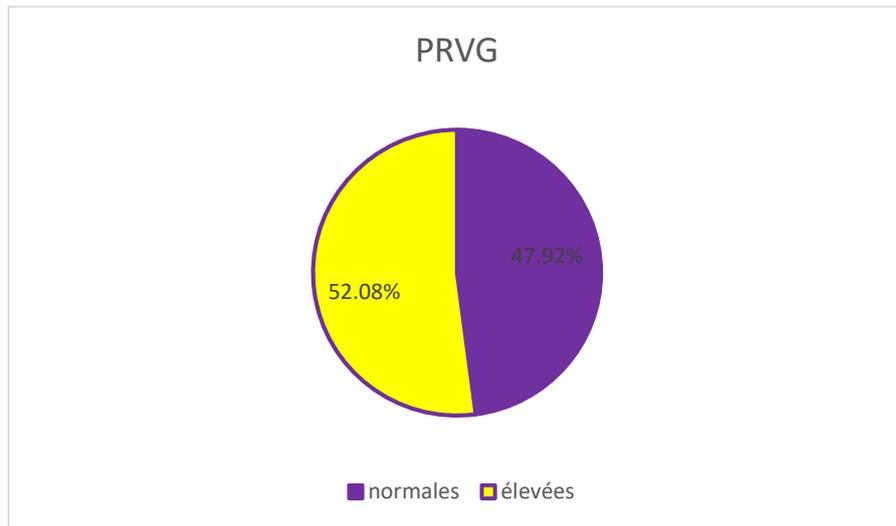


Figure 104 : Répartition de la population d'étude en fonction des PRVG.

## 5.2. Paramètres quantitatifs:

### 5.2.1 Vena contracta:

Nous avons mesuré la vena contracta à partir du fenêtrage parasternale grande axe, Les valeurs moyennes sont de  $4,14 \pm 2,41$  mm avec des extrêmes allant de 0,4 à 11 mm.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
Vena Contracta (mm)	4,14± 2,41	0,4-11,0

Tableau 29 : La Vena Contracta.

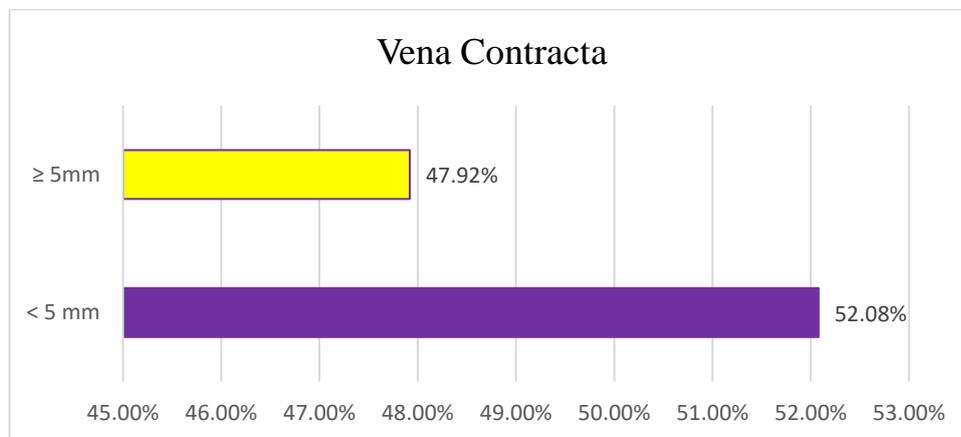


Figure 105 : Répartition de la population d'étude en fonction de la vena contracta.

### 5.2.2 la surface de l'orifice régurgitant (SOR) :

Nous avons trouvé une moyenne de  $SOR=0,23 \pm 0,11$  cm<sup>2</sup> et nous avons divisé notre population d'étude selon les valeurs proposées par les sociétés savantes à savoir 0.20cm<sup>2</sup> selon l'ESC 0.30cm<sup>2</sup> selon l'étude COAPT et 0,40cm<sup>2</sup> selon les recommandations Américaines; pour les comparer avec les valeurs de GLS.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
SOR (cm <sup>2</sup> )	0,23± 0,11	0,04-0,50

Tableau 30 : La SOR.

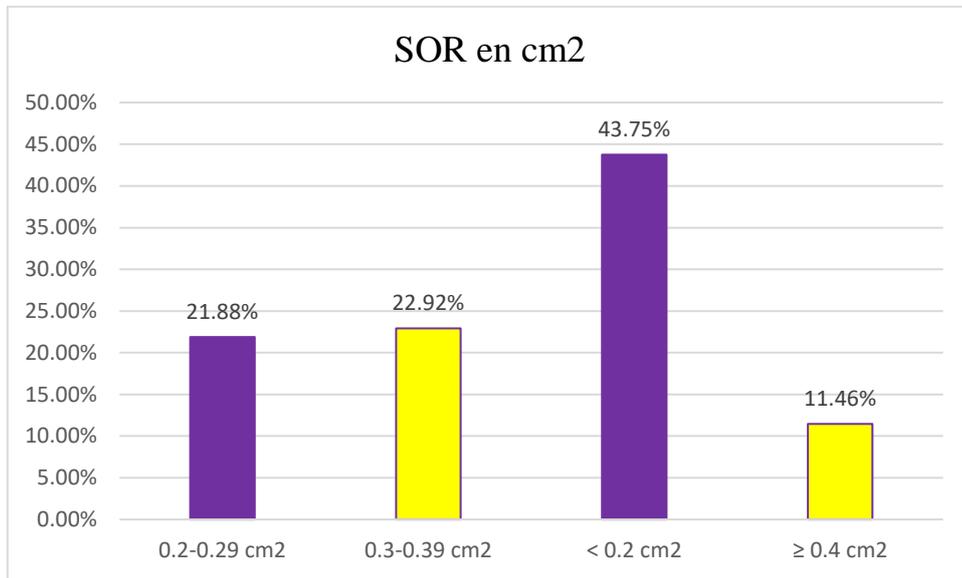


Figure 106 : Répartition de la population d'étude en fonction de la SOR.

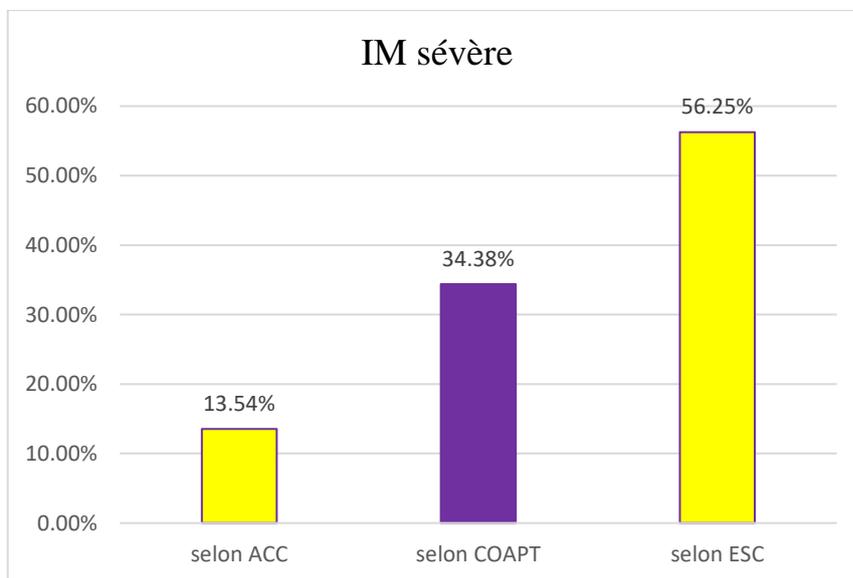


Figure 107 : Répartition de la population d'étude en fonction de la sévérité de L'IMs.

### 5.2.3 Fraction d'éjection (FE) :

La FEVG de notre population est de  $32,43 \pm 8\%$  avec un maximum de 44,98% et minimum de 18,18 % et nous avons trouvé une FEVG < 30% ( seuil utilisé dans les études et les recommandation pour la dysfonction VG sévère dans l'IMs) chez 44% des patients.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
FEVG (%)	$32,43 \pm 8,02$	18,18-44,98

Tableau 31 : La FEVG.

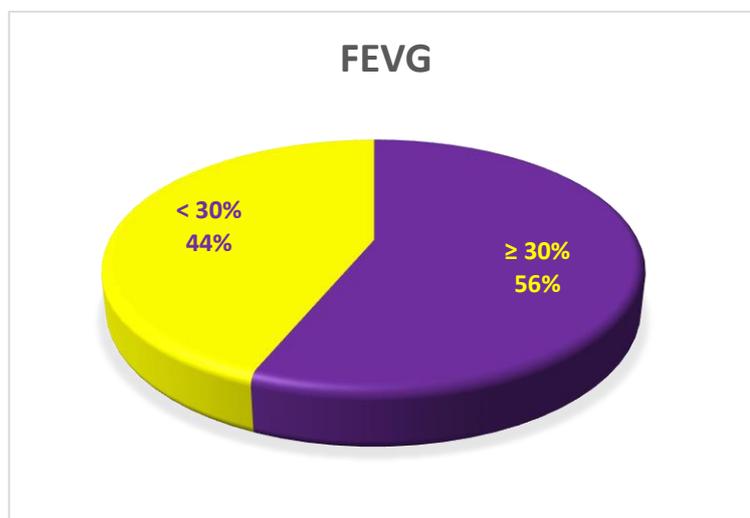


Figure 108 : Répartition de la population d'étude en fonction de la FEVG.

#### 5.2.4 volumes ventriculaires (VTDVGi/VTSVGi) :

Les valeurs moyennes des volumes télédiastoliques et télésystolique indexés sont  $119,20 \pm 29 \text{ ml/m}^2$  et  $82,59 \pm 28,63 \text{ ml/m}^2$  respectivement.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
VTDVGi (ml/m <sup>2</sup> )	$119,20 \pm 29,80$	64,00-166,00

Tableau 32 : Le VTDVGi.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
VTSVGi (ml/m <sup>2</sup> )	$82,59 \pm 28,63$	35,00-136,00

Tableau 33 : Le VTSVGi.

#### 5.2.5 index de sphéricité :

L'index de sphéricité est de  $0,4 \pm 0,12$  avec un maximum de 0,72.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
index de sphéricité	$0,41 \pm 0,12$	0,24-0,72

Tableau 34 : index de sphéricité.

#### 5.2.6 dp/dt (mmHg/sec):

Le dp/dt est calculé systématiquement chez nos patients présentant une IMs qui permet ce calcul d'un paramètre très intéressant de contractilité indépendant à la post-charge avec une moyenne de  $682,50 \pm 204,72 \text{ mmHg/s}$ .

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
dp/dt (mmHg/sec)	$682,50 \pm 204,72$	380,0-1176,0

Tableau 35 : dp/dt

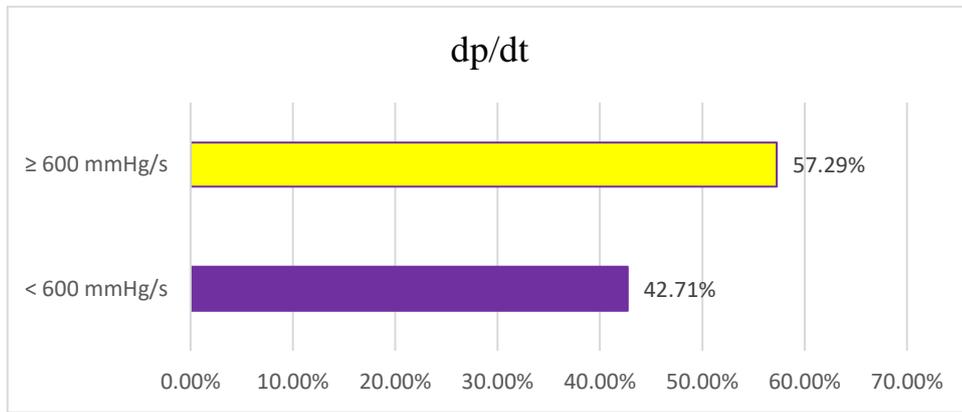


Figure 109 : Répartition de la population d'étude en fonction de la valeur du dp/dt.

### 5.2.7 volume régurgité et fraction de régurgitation:

#### volR en ml/bat:

la moyenne du volume régurgité et de la fraction de régurgitation respectivement  $30,47 \pm 11,35$ ml et  $33,43 \pm 11,7\%$ .

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
volR (ml/bat)	$30,47 \pm 11,35$	10,15-58,70

Tableau 36 : volR en (ml/bat)

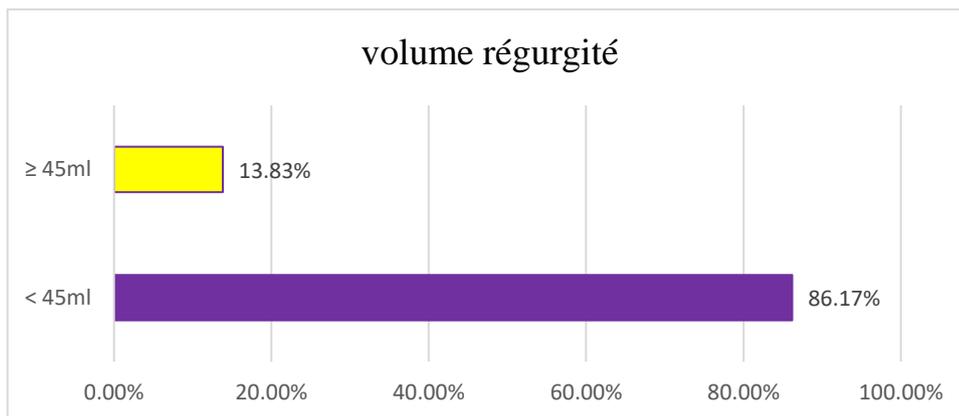


Figure 110 : Répartition de la population d'étude en fonction du volR.

#### FR %:

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
FR (%)	$33,43 \pm 11,71$	14,0-60,0

Tableau 37 : FR (%)

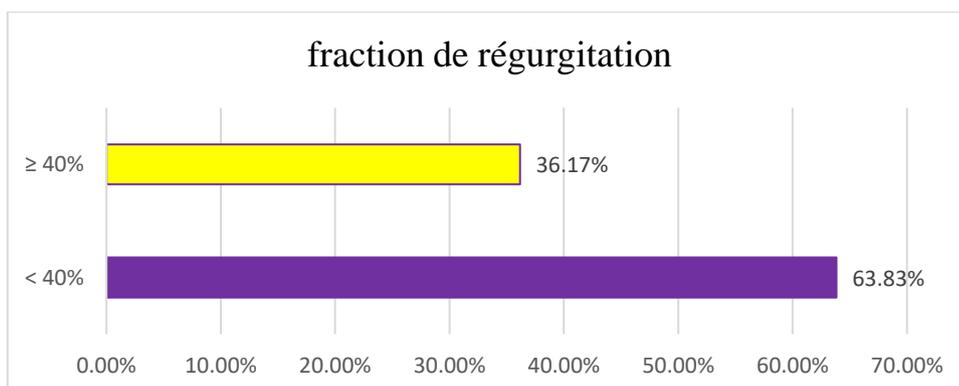


Figure 111 : Répartition de la population d'étude en fonction de la FR.

### 5.2.8 surface des oreillettes gauche et droites:

La surface OG est de  $24,81 \pm 4,8 \text{ cm}^2$  et de l'OD  $22,27 \pm 4,4 \text{ cm}^2$ .

**OG:**

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
SOG (cm <sup>2</sup> )	$24,81 \pm 4,84$	16,0-38,0

Tableau 38 : Surface de l'OG.

**OD:**

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
SOG (cm <sup>2</sup> )	$22,27 \pm 4,48$	12,0-33,0

Tableau 39 : Surface de l'OD.

### 5.2.9 PAPS:

L'HTP est présente chez 39,58% de nos patients.

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
PAPS(mmHg)	$36,65 \pm 8,17$	25,0-55,0

Tableau 40 : PAPS.

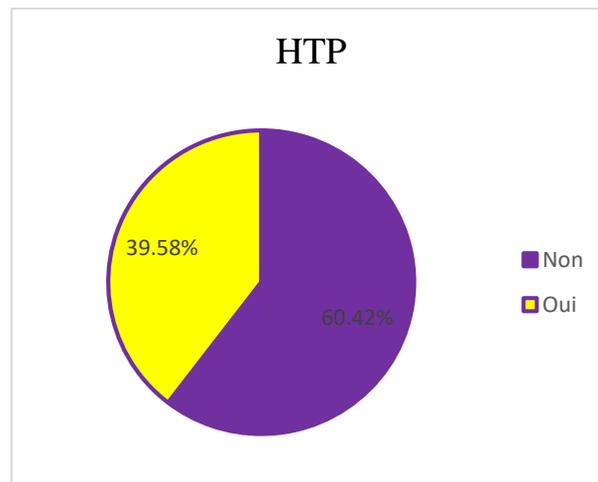


Figure 112 : Répartition de la population d'étude en fonction de l'HTP.

**5.2.10 Fonction VD:** Une dysfonction VD est diagnostiquée chez 18% de nos patients, elle est défini par  $\text{SaVD} < 10 \text{ cm/s}$  et  $\text{TAPSE} < 16 \text{ mm}$ .

**SaVD:**

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
SaVD (cm/s)	$11,74 \pm 2,52$	6,3-18,3

Tableau 41 : SaVD.

**TAPSE:**

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
TAPSE (mm)	$16,06 \pm 1,86$	9,2-16,8

Tableau 42 : TAPSE.

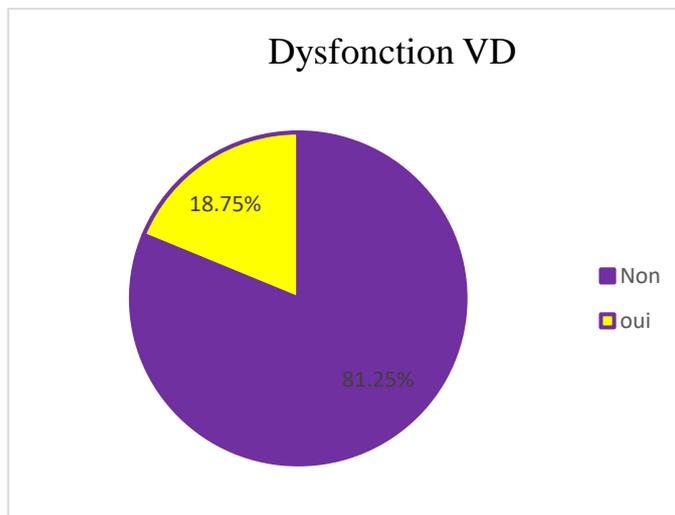


Figure 113 : Répartition de la population d'étude en fonction de la dysfonction VD.

### 5.3 Etude de la fonction systolique longitudinale (2D strain)

#### Global Longitudinal Strain: GLS

**Valeur absolue de GLS:** Les valeurs de GLS son représentés en valeur absolue

(positive ex:  $|-7|=7$  ) et nous avons divisé notre population d'étude lors de l'analyse des resultats en deux groupes en se basant sur des études prospective de pronostic avec une valeur seuil de -7%, le nombre des patients avec  $GLS < 7$  est 43 (44,79%).

Paramètre	Moyennes +/- écart-type	Extrêmes
Valeur absolue de GLS	7,22± 2,73	2,21-13,09

Tableau 43 : strain longitudinal global GLS.

Obs	Total	<u>Mean</u>	Variance	<u>Std Dev</u>
96,0000	693,9100	<u>7,2282</u>	7,4713	<u>2,7334</u>
<u>Minimum</u>	25%	Median	75%	<u>Maximum</u>
<u>2,2100</u>	4,6600	7,4800	9,3950	<u>13,0900</u>
				Mode
				3,5800

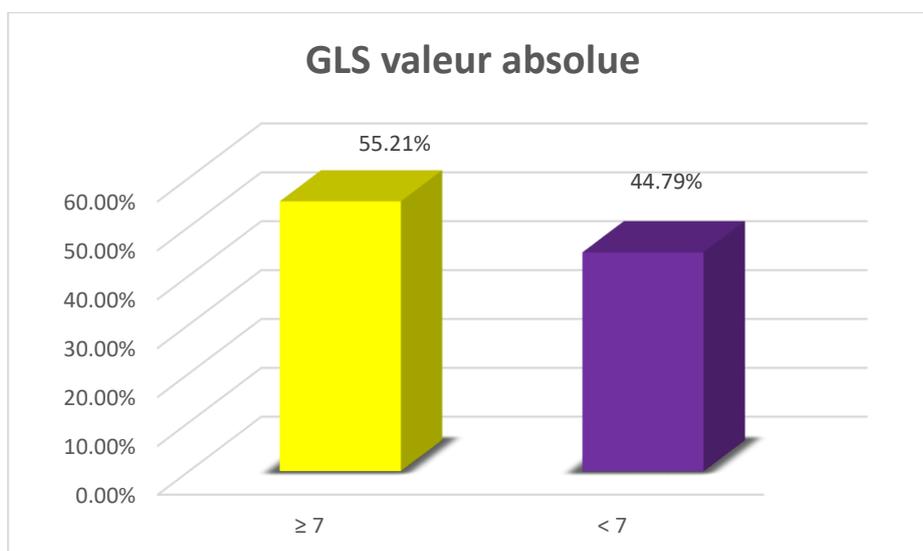


Figure 114 : Répartition de la population d'étude en fonction du GLS.

## Caractéristiques échographiques de la population d'étude:

variable	Moyennes± écart type	Valeurs Extrêmes
<b>Paramètres qualitatifs:</b>		
Tenting (cm2)	1,69±0,59	1- 3,1
Hauteur de coaptation (mm)	5,27±1,8	3- 8,5
diamètre de l'anneau (mm)	36,14±3,51	29- 43
Angle antérieur (degrés)	29,03 ± 3,68	21 - 35
Angle postérieur (degrés)	37,53 ± 5,59	26 - 49
Rapport angle ant/post	0,77± 0,11	0,52- 1,17
Surface de jet régurgité (cm2)	5,34±1,76	1,8- 8,6
Rapport Surface de jet régurgité/ surface de l'OG	22,37±8,35	6,76-41,05
Onde E mitrale (m/s)	1,26±0,39	0,50-1,94
E/A	1,44±0,57	0,54-2,68
E/E'	13,06±4,05	4,5-21,0
<b>Paramètres quantitatifs:</b>		
Vena contracta (mm)	4,14±2,41	0,40-11,00
surface de l'orifice régurgitant (SOR) cm2	0,23±0,11	0,04-0,50
Fraction d'éjection (FE)%	32,43±8,02	18,18-44,98
VTDSGi ml/m2	119,20±29,80	64,0-166,0
VTSVGI ml/m2	82,59±28,63	35,0-136,0
index de sphéricité	0,41±0,13	0,24-0,72
dp/dt (mmHg/sec)	711,04±214,74	380,0-1176,0
volR en ml/bat	30,47±11,35	10,15-58,70
FR %	33,43±11,71	14,0-60,0
surface OG cm2	24,81±4,84	16,0-38,0
surface OD cm2	22,27±4,48	12,0-33,0
PAPS mmHg	36,65±8,17	25,0-55,0
SaVD cm/s	11,74±2,52	6,3-18,3
TAPS mm	16,06±1,86	9,2-18,3
GLS % valeur absolue	7,22±2,73	2,21-13,09

Tableau 44 : Caractéristiques échographiques de la population d'étude.

## b) ANALYSE BIVARIÉE:

### 1. Paramètres cliniques:

1.1 âge/GLS: pas de différence entre les deux groupes en terme d'âge p=0,093.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
âge (ans)	60,0± 12,3	64,2± 11,7	0,093

Tableau 45 : comparaison de l'âge moyen entre les deux groupes.

1.2 Sexe/GLS: pas de différence entre les deux groupes en terme de sexe (odds ratio=1,08 IC 0,47-2,46)

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Masculin	26 (60,47%)	31 (58,49%)	0,844	1,08
Féminin	17 (39,53%)	22 (41,51%)		(0,47-2,46)

Tableau 46 : Sexe/GLS analyse bivariée.

1.3 Tabagisme/GLS: une différence significative entre les deux groupes en matière de tabagisme (odds ratio=3,26 IC 1,35-7,84) p=0,007.

	<i>GLS &lt; 7</i>	<i>GLS ≥ 7</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio (95% IC)</i>
<i>tabagique</i>	21 (48,84%)	12 (22,64%)	0,007	3,26
<i>non tabagique</i>	22 (51,16%)	41 (77,36%)		(1,35-7,84)

Tableau 47 : Tabagisme/GLS analyse bivariée.

**1.4 diabète/GLS:** il'ya plus de diabétique chez les patient GLS<7 avec (odds ratio 11,08 IC 4,04-30,36 p<0,000) avec différence significative.

	<i>GLS &lt; 7</i>	<i>GLS ≥ 7</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio (95% IC)</i>
<b>Diabétique</b>	27 (62,79%)	7 (13,21%)	< 0,000	11,08
<b>Non Diabétique</b>	16 (37,21%)	46 (86,79%)		(4,04-30,36)

Tableau 48 : diabète/GLS analyse bivariée.

**1.5 HTA/GLS:** il'ya pas de différence entre les deux groupes en matière d'ATDC d'HTA avec (odds ratio 1,01 IC 0,44-2,29 p=0,97).

	<i>GLS &lt; 7</i>	<i>GLS ≥ 7</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio (95% IC)</i>
<b>HTA</b>	18 (41,86%)	22 (41,51%)	0,97	1,01
<b>Non</b>	25 (58,14%)	31 (58,49%)		(0,44-2,29)

Tableau 49 : HTA/GLS analyse bivariée.

**1.6 insuffisance rénale/GLS:** il'ya plus d'insuffisance rénale chez les patient GLS<7 avec (odds ratio 8,92 IC 2,37-33,52 p<0,000) avec différence significative.

	<i>GLS &lt; 7</i>	<i>GLS ≥ 7</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio (95% IC)</i>
<b>Insuffisance rénale</b>	15 (34,88%)	3 (5,66%)	0,000	8,92
<b>non</b>	28 (65,12%)	50 (94,34%)		(2,37-33,52)

Tableau 50 : insuffisance rénale/GLS analyse bivariée.

**1.7 obésité/GLS:** pas de différence entre les deux groupes en matière d'obésité.

	<i>GLS &lt; 7</i>	<i>GLS ≥ 7</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio (95% IC)</i>
<b>obésité</b>	11 (25,58%)	9 (16,98%)	0,302	1,68
<b>non</b>	31 (74,42)	44 (83,02)		(0,62-4,53)

Tableau 51 : obésité/GLS analyse bivariée.

**1.8 dyslipidémie/GLS:** pas de différence entre les deux groupes en terme de dyslipédémie.

	<i>GLS &lt; 7</i>	<i>GLS ≥ 7</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio (95% IC)</i>
<b>dyslipédémie</b>	17 (39,53%)	14 (26,42%)	0,171	1,82
<b>non</b>	26 (60,47%)	39 (73,58%)		(0,76-4,32)

Tableau 52 : dyslipidémie/GLS analyse bivariée.

**1.9 Dyspné classes NYHA/GLS:** les patient GLS<7 sont plus symptomatique avec dyspnée classe III à IV NYHA plus fréquente (odds ratio 6,17 IC 2,43-15,65 p<0,000) avec différence significative.

	<i>GLS &lt; 7</i>	<i>GLS ≥ 7</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio (95% IC)</i>
<b>Dyspnée classe III et IV</b>	34(79,07%)	19 (35,85%)	< 0,000	6,76
<b>Dyspnée classe I et II</b>	9 (20,93%)	34 (64,15%)		(2,68-17,04)

Tableau 53 : Dyspné classes NYHA/GLS analyse bivariée.

**1.10 étiologie ischémique/GLS:** pas de différences dans l'étiologie ischémique et non ischémique entre les deux groupes.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
ischémique	29 (67,44%)	31 (58,49%)	0,367	1,47
Non ischémique	14 (32,56%)	22 (41,51%)		(0,63-3,40)

Tableau 54 : étiologie ischémique/GLS analyse bivariée.

**1.11 Traitement médical/GLS:** pas de différence entre les deux groupes dans le traitement par IEC et les diurétiques de l'anse mais le groupe GLS ≥ 7 ont plus de traitement par BB et antialdostérone que le groupe GLS < 7 avec différence très significative p < 0,000.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
BB	13 (30,23%)	49 (92,45%)	< 0,000	0,03 (0,01-0,11)
Pas de BB	30 (69,77%)	4 (07,55%)		
IEC ou ARA II	32 (74,42%)	37 (69,81%)	0,617	1,25 (0,51-3,09)
Pas d'IEC ou ARA II	11 (25,58%)	16 (30,19%)		
Diurétique de l'anse	34 (79,07%)	34 (64,15%)	0,109	2,11 (0,83-5,32)
Pas de diurétique	9 (20,93%)	19 (35,85%)		
Antialdostérone	2 (4,65%)	41 (77,36%)	< 0,000	0,01 (0,003-0,06)
Pas d'antialdostérone	41 (95,35%)	12 (22,64%)		

Tableau 55 : Traitement médical/GLS analyse bivariée.

**1.12 BBG/GLS:** le BBG est plus fréquent en cas de GLS < 7.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
BBG	14 (32,56%)	5 (9,43%)	0,004	4,63
Pas de BBG	29 (67,44%)	48 (90,57%)		(1,51-14,20)

Tableau 56 : BBG/GLS analyse bivariée.

## 2. Paramètres échocardiographiques:

**2.1 tenting/GLS:** la surface sous la tente est plus importante en cas de GLS < 7 de manière significative p < 0,000.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
Surface sous la tente mitrale (cm <sup>2</sup> )	2,14 ± 0,53	1,31 ± 0,18	< 0,000

Tableau 57 : comparaison de la surface moyenne sous la tente entre les deux groupes.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Surface sous la tente mitrale élevée	35 (81,40%)	11 (20,75%)	< 0,000	16,70
normale	8 (18,60%)	42 (79,25%)		(6,05-46,10)

Tableau 58 : tenting /GLS analyse bivariée.

**2.2 La hauteur de coaptation/GLS:** l'hauteur de coaptation est plus élevée en cas de GLS < 7 de manière significative p < 0,000.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
Hauteur de coaptation (mm)	6,66 ± 1,13	4,17 ± 1,12	< 0,000

Tableau 59 : comparaison de la Hauteur moyenne de coaptation entre les deux groupes.

Hauteur de coaptation (mm)	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
élevée	32 (74,42%)	8 (15,09%)	< 0,000	16,36
normale	11 (25,58%)	44 (84,91%)		(5,91-45,25)

Tableau 60 : La hauteur de coaptation/GLS analyse bivariée.

**2.3 diamètre de l'anneau/GLS:** pas de différence entre les deux groupes par rapport au diamètre de l'anneau.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
diamètre de l'anneau (mm)	36,13± 3,69	36,15± 3,39	0,982

Tableau 61 : comparaison du diamètre moyen de l'anneau entre les deux groupes.

diamètre de l'anneau (mm)	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
élevée	26 (60,47%)	36 (67,92%)	0,447	0,72
normale	17 (39,53%)	17 (32,08%)		(0,31-1,67)

Tableau 62 : diamètre de l'anneau /GLS analyse bivariée.

**2.4 angles antérieur et postérieur/GLS:** pas de différence entre les deux groupes concernant les angles antérieurs et postérieurs mais le rapport est plus important en cas de GLS<7.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
Angle antérieur(°)	29,79± 3,54	28,41± 3,70	0,068
Angle postérieur(°)	37,16± 5,69	37,83± 5,54	0,563
Rapport angle ant/post	0,80±0,11	0,75±0,11	0,034

Tableau 63 : comparaison du rapport moyen angle ant/post entre les deux groupes.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Symétrique	26 (60,47%)	27 (50,94%)	0,350	1,47
Asymétrique	17 (39,53%)	26 (49,06%)		(0,65-3,32)

Tableau 64 : angles antérieur et postérieur /GLS analyse bivariée.

**2.5 Surface de jet régurgité/GLS:** pas de différence entre les deux groupes.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
Surface de jet régurgité (cm2)	5,48± 1,85	5,24± 1,69	0,511

Tableau 65 : comparaison de la surface moyenne de jet régurgité entre les deux groupes.

Surface de jet régurgité (cm2)	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Sévère	20 (46,51%)	19 (35,85%)	0,290	1,55
modérée	23 (53,49%)	34 (64,15%)		(0,68-3,53)

Tableau 66 : Surface de jet régurgité /GLS analyse bivariée.

**2.6 Rapport Surface de jet-OG/GLS:** pas de différence entre les deux groupes.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
Rapport Surface de jet-OG %	20,93± 8,18	23,24± 8,38	0,127

Tableau 67 : comparaison du rapport moyen surface de jet/OG entre les deux groupes.

Rapport Surface de jet-OG %	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Sévère	5 (11,63%)	11 (21,15%)	0,216	0,49
modérée	38 (88,37%)	41 (78,85%)		(0,15-1,54)

Tableau 68 : Rapport Surface de jet-OG /GLS analyse bivariée.

**2.7 Vitess de l'onde E mitrale/GLS:** la vitesse de l'onde E est plus élevée en ca de GLS<7 de facon significative p<0,000.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
Vitess de l'onde E mitrale m/s	1,47± 0,34	1,09± 0,33	< 0,000

Tableau 69 : comparaison de la vitess moyenne de l'onde E entre les deux groupes.

Vitess de l'onde E mitrale m/s	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Sévère	25 (83,33%)	5 (09,43%)	< 0,000	13,33
modérée	18 (41,27%)	48 (90,57%)		(4,42-40,15)

Tableau 70 : Vitess de l'onde E mitrale /GLS analyse bivariée.

**2.8 Profile de remplissage et diastologie:** les pressions de remplissage sont plus élevées en cas de GLS<7 (odds ratio=4,62 IC 1,93-11,04) de manière significative p<0,00.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
E/A	1,72± 0,53	1,22± 0,51	< 0,000
E/E'	15,82±3,31	10,82±3,11	< 0,000

Tableau 71 : comparaison du rapport moyen E/A et E/E' entre les deux groupes.

PRVG	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
élevées	31 (72,09%)	19 (35,85%)	< 0,000	4,62
normales	12 (27,91%)	34 (64,15%)		(1,93-11,04)

Tableau 72 : PRVG /GLS analyse bivariée.

**2.9 Vena contracta/GLS:** la vena contracta est augmentée dans le groupe GLS<7. La vena contracta est plus élevées en cas de GLS<7 (p<0,00).

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
Vena contracta (mm)	5,83± 1,76	2,77± 1,97	< 0,000

Tableau 73 : comparaison du diamètre moyen de la VC entre les deux groupes.

Vena contracta	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Sévère	30 (69,77%)	16 (30,19%)	< 0,000	5,33
modérée	13 (30,23%)	37 (69,81%)		(2,22-12,81)

Tableau 74 : Vena contracta /GLS analyse bivariée.

## 2.10 surface de l'orifice régurgitant (SOR)/GLS:

Nous avons trouvé une différence significative entre les deux groupes dans l'évaluation de la sévérité de l'IMs par mesure de SOR (p=0,002), et l'analyse bivriée faite pour les valeurs seuils de l'ESC (>0,2cm<sup>2</sup>), l'étude COAPT (>0,3cm<sup>2</sup>) et les sociétés Américaines (>0,4cm<sup>2</sup>). nous avons considéré que la différence est significative entre les deux groupes (p<0,000) si on utilise le seuil de l'étude COAPT avec odds ratio=4,94 (IC:1,98-12,31) hors ce n'est pas le cas si nous utilisons les seuils de l'ESC et de l'ACC/AHA.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
SOR (cm <sup>2</sup> )	0,27± 0,12	0,20± 0,10	0,002

Tableau 75 : comparaison de la SOR moyenne entre les deux groupes.

SOR	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Selon ESC: Sévère	29 (67,44%)	25 (47,17%)	0,046	2,32
modérée	14 (32,56%)	28 (52,83%)		(1,00-5,34)
Selon COAPT: Sévère	23 (53,49%)	10 (18,87%)	< 0,000	4,94
modérée	20 (46,51%)	43 (81,13%)		(1,98-12,31)
Selon ACC/AHA : Sévère	9 (20,93%)	4 (07,55%)	< 0,056	3,24
modérée	34 (79,07%)	49 (92,45%)		(0,92-11,39)

Tableau 76 : surface de l'orifice régurgitant (SOR)/GLS analyse bivariée.

**2.11 Fraction d'éjection VG (FEVG)/GLS:** la différence est très significative entre les deux groupes de notre étude dans la fonction systolique évaluée par la FEVG avec une moyenne de FEVG=26,46±5,38% dans le groupe GLS<7, et l'étude bivariée en utilisant le seuil de 30% montre que le groupe GLS< présente une FEVG plus altérée avec odds ratio=12,5(IC:4,73-33,03) p<0,00.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
Fraction d'éjection (%)	26,46± 5,38	37,27± 6,39	< 0,000

Tableau 77 : comparaison de la FEVG moyenne entre les deux groupes.

Fraction d'éjection	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Sévère < 30%	32 (74,42%)	10 (18,87%)	< 0,000	12,50
Modérée ≥ 30%	11 (25,58%)	43 (81,13%)		(4,73-33,03)

Tableau 78 : Fraction d'éjection (FEVG)/GLS analyse bivariée.

**2.12 volumes ventriculaires (VTDVGi/VTSVGi)/GLS:** la différence est significative entre les deux groupes de notre étude dans les volumes ventriculaires.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
VTDVGi (ml/m <sup>2</sup> )	143,30± 20,42	100,22± 21,79	< 0,000
VTSVGi (ml/m <sup>2</sup> )	105,83± 19,43	63,73± 19,59	< 0,000

Tableau 79 : comparaison du volume ventriculaires moyen entre les deux groupes.

**2.13 index de sphéricité/GLS:** la moyenne de l'index de sphéricité dans le groupe GLS<7 est de 0,5±011 avec différence significative avec l'autre groupe p<0,00.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
index de sphéricité	0,50± 0,11	0,34± 0,07	< 0,000

Tableau 80 : comparaison du l'index de sphéricité moyen entre les deux groupes.

index de sphéricité	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
Sévère ≥ 0,4	33 (76,74%)	13 (24,53%)	< 0,000	10,15
modérée	10 (23,26%)	40 (75,47%)		(3,94-26,11)

Tableau 81 : index de sphéricité /GLS analyse bivariée.

**2.14 dp/dt et GLS:** l'étude de la contractilité par le rapport dp/dt montre une différence significative entre les deux groupes p<0,00.

	GLS < 7	GLS ≥ 7	P
dp/dt (mmHg/s)	509,39± 99,14	822,94± 154,11	< 0,000

Tableau 80 : comparaison du dp/dt moyen entre les deux groupes.

dp/dt	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
≥ 600 mmHg/s	10 (23,26%)	45 (84,91%)	< 0,000	0,05
< 600 mmHg/s	33 (76,74%)	8 (15,09%)		(0,02-0,15)

Tableau 81 : dp/dt /GLS analyse bivariée.

**2.15 VoIR/GLS:** l'analyse bivariée du volume régurgité basé sur le seuil multiparamétrique de l'étude COAPT ( $\geq 45\text{ml}$ ) ne montre pas une différence significative.

	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P
<b>VoIR (ml)</b>	33,91 $\pm$ 11,12	27,67 $\pm$ 10,84	0,006

Tableau 82 : comparaison du VoIR moyen entre les deux groupes

VoIR	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P	Odds Ratio (95% IC)
<b>Sévère <math>\geq 45\text{ml}</math></b>	9 (20,93%)	4 (07,55%)	0,056	3,24
<b>Modérée</b>	34 (79,07%)	49 (92,45%)		(0,92-11,39)

Tableau 83 : VoIR /GLS analyse bivariée.

**2.16 FR/GLS:** par contre l'analyse bivariée de la fraction de régurgitation basé sur le seuil multiparamétrique de l'étude COAPT ( $\geq 40\%$ ) montre une différence significative (p=0,001 odds ratio=4,39 IC:1,79-10,73).

	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P
<b>FR (%)</b>	37,41 $\pm$ 12,06	30,20 $\pm$ 10,44	0,002

Tableau 84 : comparaison de la FR moyenne entre les deux groupes.

FR	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P	Odds Ratio (95% IC)
<b>Sévère <math>\geq 40\%</math></b>	23 (53,49%)	11 (20,75%)	0,000	4,39
<b>Modérée</b>	20 (46,51%)	42 (79,25%)		(1,79-10,73)

Tableau 85 : FR /GLS analyse bivariée.

**2.17 surfaces OG-OD/GLS:** la différence est significative entre les deux groupe de notre étude dans les surfaces auriculaire.

	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P
<b>surface OG cm2</b>	27,36 $\pm$ 4,96	22,75 $\pm$ 3,64	< 0,000

	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P
<b>surface OD cm2</b>	24,36 $\pm$ 4,78	20,30 $\pm$ 3,06	< 0,000

Tableau 86 : comparaison de la surface moyenne OG/OD entre les deux groupes.

**2.18 PAPS/GLS:** L'hypertension pulmonaire est plus fréquente dans le groupe GLS<7.

	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P
<b>PAPS (mmHg)</b>	41,12 $\pm$ 8,32	33,03 $\pm$ 6,02	< 0,000

Tableau 87 : comparaison de la PAPS moyenne entre les deux groupes.

HTP	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P	Odds Ratio (95% IC)
<b>oui</b>	24 (55,81%)	14 (26,42%)	0,003	3,51
<b>non</b>	19 (44,19%)	39 (73,58%)		(1,49-8,29)

Tableau 88 : HTP /GLS analyse bivariée.

**2.19 SaVD/GLS:**

	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P
<b>SaVD (cm/s)</b>	10,01 $\pm$ 1,87	13,14 $\pm$ 2,09	< 0,000

Tableau 89 : comparaison de la vitesse moyenne SaVD entre les deux groupes.

**2.20 TAPSE/GLS:** La dysfonction VD est plus fréquente dans le groupe GLS<7.

	GLS < 7	GLS $\geq 7$	P
<b>TAPSE (mm)</b>	15,17 $\pm$ 2,16	16,79 $\pm$ 1,18	< 0,000

Tableau 90 : comparaison de TAPSE entre les deux groupes.

Dysfonction VD	GLS < 7	GLS ≥ 7	P	Odds Ratio (95% IC)
<b>oui</b>	14 (32,56%)	4 (7,55%)	0,001	5,91
<b>non</b>	29 (67,44%)	49 (92,45%)		(1,77-19,68)

Tableau 91 : dysfonction VD /GLS analyse bivariée.

c) ASSOCIATION ENTRE LE DEGRES DE LA DYSFONCTION LONGITUDINALE ET LES PARAMETRES CLINIQUES: ANALYSE MULTIVARIÉE regression logistique

Paramètres cliniques	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S. E.	Z-Statistic	P-Value
<i>Age</i>	0,9600	0,8986	1,0256	-0,0408	0,0337	-1,2113	0,2258
<i>Tabagisme</i>	2,9913	0,4634	19,3094	1,0957	0,9515	1,1516	0,2495
<i>Diabte</i>	<u>8,0179</u>	<u>1,1336</u>	<u>56,7123</u>	2,0817	0,9981	2,0856	<b>0,0370</b>
<i>Insuffisance rénale</i>	6,9939	0,2921	167,4700	1,9450	1,6203	1,2004	0,2300
<i>NYHA 3/4</i>	3,9483	0,4757	32,7693	1,3733	1,0797	1,2719	0,2034
<i>BBG</i>	4,1285	0,5218	32,6666	1,4179	1,0553	1,3436	0,1791
<i>Antialdostrone</i>	<u>0,0861</u>	<u>0,0088</u>	<u>0,8396</u>	-2,4521	1,1618	-2,1105	<b>0,0348</b>
<i>BB</i>	<u>0,1063</u>	<u>0,0151</u>	<u>0,7495</u>	-2,2414	0,9965	-2,2493	<b>0,0245</b>
<i>Diurtique de lanse</i>	0,9160	0,1411	5,9446	-0,0878	0,9542	-0,0920	0,9267

Tableau 92 : association GLS/paramètres cliniques.

d) ASSOCIATION ET CORRELATION ENTRE LE DEGRES DE LA DYSFONCTION LONGITUDINALE ET LES PARAMETRES ECHOCARDIOGRAPHIQUES: ANALYSE MULTIVARIÉE regression linéaire et regression logistique

1- ASSOCIATION GLS/paramètres écho cardiographiques :

Paramètre échocardiographique	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient t	S. E.	Z-Statistic	P-Value
<i>Vena Contracta</i>	1,4760	0,3020	7,2136	0,3893	0,8095	0,4809	0,6306
<i>SOR selon l'ESC</i>	0,3800	0,0745	1,9391	-0,9675	0,8315	-1,1635	0,2446
<i>SOR selon COAPT</i>	2375,9003	0,0000	>1.0E12	7,7731	273,0685	0,0285	0,9773
<i>SOR selon ACC/AHA</i>	0,7445	0,0579	9,5794	-0,2950	1,3034	-0,2263	0,8210
<i>FEVG</i>	<u>11,5333</u>	<u>2,7351</u>	<u>48,6338</u>	2,4452	0,7342	3,3303	<b>0,0009</b>
<i>dp/dt</i>	<u>0,0438</u>	<u>0,0106</u>	<u>0,1820</u>	-3,1274	0,7263	-4,3061	<b>0,0000</b>
<i>FR</i>	0,0005	0,0000	>1.0E12	-7,6365	273,0659	-0,0280	0,9777
<i>HTP</i>	1,3469	0,3698	4,9056	0,2978	0,6595	0,4516	0,6515
<i>Dysfonction VD</i>	2,0624	0,3656	11,6349	0,7239	0,8827	0,8200	0,4122

Tableau 93 : association GLS/paramètres écho cardiographiques.

## 2- CORRELATION GLS/paramètres écho cardiographiques : Quantitatif Qualitatifs

paramètres écho cardiographiques	Coefficient	Std Error	F-test	P-Value
tenting	-0,603	0,393	2,3528	0,129564
Hauteur de coaptation	-0,848	0,431	3,8761	0,052940
Dilatation de l'anneau	0,127	0,311	0,1662	0,684748
symétrie	-0,618	0,293	4,4339	0,038820
Surface de jet	-0,242	0,353	0,4697	0,495409
Rapport jet/OG	0,564	0,446	1,5995	0,210165
E	-0,701	0,373	3,5249	0,064621
PRVG	-0,088	0,458	0,0365	0,849092
VC	-0,297	0,349	0,7231	0,398040
SOR selon ESC	-0,088	0,406	0,0470	0,828916
SOR selon COAPT	0,003	1,404	0,0000	0,998420
SOR selon ACC/AHA	0,485	0,487	0,9917	0,322757
FEVG inférieur à 30%	<b>-2,435</b>	0,360	45,6741	<b>0,000000</b>
Indexe de sphéricité	-0,573	0,401	2,0393	0,157723
Dp/dt	<b>1,869</b>	0,368	25,8033	<b>0,000003</b>
VoIR	0,056	0,462	0,0147	0,903780
FR40	0,537	1,378	0,1516	0,698204
HTAP	-0,002	0,418	0,0000	0,996174
Dysfonction VD	0,230	0,391	0,3467	0,557892

Tableau 94 : corrélation GLS/paramètres écho cardiographiques : Quantitatif Qualitatifs

## DISCUSSION :

L'insuffisance mitrale secondaire survient quand une valve initialement normale, est soumise à des contraintes de stress imposées par un remodelage ventriculaire. Complicant dans 20 à 50% des cas les suites d'un infarctus, ou secondaire à une myocardiopathie dilatée primitive, sa présence est associée à des évènements cardio-vasculaires graves, et diminue la survie des patients.

La prise en charge de l'IM secondaire représente un enjeu thérapeutique majeur. Le traitement médical est en première ligne, et la chirurgie reste controversée. Lorsque celle-ci est envisagée, elle reste un challenge technique du fait de la physiopathologie complexe de l'IM secondaire, et s'adresse souvent à des patients fragiles.

Dans ce contexte, et parallèlement au vieillissement de la population, des techniques mini-invasives se développent depuis quelques années et tentent de se faire une place dans la prise en charge des valvulopathies, dont l'IM secondaire.

La compréhension des mécanismes de l'IM secondaire, tout comme le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, restent indissociables des avancées en imagerie cardiaque, et notamment des progrès en échocardiographie.

Une nouvelle approche échographique, l'imagerie de strain, est apparue ces dernières années comme un outil de quantification précise de la fonction et de la contractilité myocardique.

Parmi les différentes modalités du strain myocardique, l'étude du strain longitudinal global (SLG) est assimilée à un reflet de la compétence systolique gauche globale.

Le strain est reconnu comme un marqueur indépendant de l'angle d'incidence du doppler, fiable, reproductible et permettant de détecter des anomalies avant la modification des paramètres conventionnels.

De plus, bien que le strain longitudinal global soit significativement corrélé à la fraction d'éjection du ventricule gauche, cette corrélation n'est que modérée, suggérant que le strain explore des aspects différents de la contraction myocardique. Cette hypothèse se vérifie dans différents scénarios cliniques où la mesure du strain longitudinal global a démontré un apport pronostique supplémentaire par rapport à la simple mesure de fraction d'éjection. Ces scénarios comprennent notamment l'IM secondaire en dysfonction VG.

A cet effet, on a mené une étude clinique transversale descriptive de Janvier 2019 à janvier 2021. Durant cette période, on a recruté 96 patients éligibles, présentant une fuite mitrale secondaire avec dysfonction VG dans le but d'étudier la relation entre l'altération du SLG et les autres paramètres échographiques et de déterminer la prévalence de l'altération du SLG supérieure à -7% (seuil

pronostique). Nous allons comparer nos résultats, au fur et à mesure, aux données de la littérature qui s'approchent le plus de notre méthode de travail.

## **D) Caractéristiques générales de la population globale :**

### **1) Caractéristiques démographiques : âge et sexe**

La moyenne d'âge de notre population d'étude est de  $60.35 \pm 12.13$  ans avec des extrêmes allant de 34 ans à 85 ans. La moyenne d'âge de notre population se rapproche sensiblement de celle de l'étude de Kamperidis et al. qui est de  $59 \pm 12$  ans, ainsi que celle de l'étude de Namazi F et al. qui est de  $66 \pm 11$  ans. [167,169]

Notre population est composée à 59.38% de sujets de sexe masculin. Ceci est expliqué par le recrutement des patients à partir d'un hôpital réservé à une population de militaire de sexe masculin. Cette prédominance masculine peut être expliquée aussi par le profil épidémiologique de l'étiologie ischémique de l'IM, en effet les études rapportent une plus grande fréquence chez l'homme que chez la femme avant l'âge de 75 ans.

Cette prédominance masculine est aussi retrouvée dans l'étude de Namazi F et al. dont la population est formée de 68% d'hommes, ainsi que dans la population de l'étude de Kamperidis et al (58% d'hommes). [167,169]

### **2) Facteurs de risque cardio-vasculaires :**

\*Dans notre étude, l'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus fréquent : 41.67% de la population étudiée est hypertendue. L'HTA est l'un des facteurs de risque cardio vasculaires principaux, favorisant le développement de l'insuffisance cardiaque et la coronaropathie [210]. Dans l'étude INTERHEART, étudiant les effets des FRCV modifiables sur la survenue d'un infarctus du myocarde, il semblerait que 25% des évènements pourraient être attribués à l'HTA. [211]

Le pourcentage de patients hypertendus rapporté dans l'étude de Namazi F et al. est plus bas que celui de notre population, il est de 39% alors que celui rapporté dans l'étude de Kamperidis et al est plus élevé 47%. [169] [167].

Une équipe de chercheurs britanniques a suivi pendant environ 10 ans près de 5,5 millions de personnes sans maladie cardiovasculaire ou valvulaire connue au départ [190]. Cette étude montre une association très claire entre une pression artérielle élevée et le risque d'insuffisance de la valve mitrale. Cette relation est très nette et s'exprime sans seuil de chiffre de pression artérielle en-dessous ou au-dessus duquel la relation cesse d'exister. L'association observée était partiellement liée aux maladies affectant le ventricule gauche au cours du suivi (infarctus du myocarde [IM], cardiopathie ischémique [IHD], cardiomyopathie et insuffisance cardiaque). Dans notre population étude parmi 41,67% des patients hypertendus, 18 malades ont un GLS < 7 sans différence significative avec l'autre

groupe (p=NS). Dans l'analyse multi varié l'HTA elle n'est pas associée à un GLS < 7 dans notre population d'étude.

\*On relève aussi une forte proportion du diabète dans notre population. Ce facteur se positionne en deuxième position au sein des facteurs de risque cardio vasculaires (35.42%). Le pourcentage de patients diabétiques rapporté dans l'étude de Namazi F et al. est plus bas que celui de notre population (23%). [169] De même que celui rapporté dans l'étude de Kamperidis et al (14%). [167] Ce pourcentage élevé de patients diabétiques dans notre population peut être expliqué par la forte prévalence du diabète en Algérie 12% selon l'étude Tahina. En effet, les principales causes d'insuffisance cardiaque avec fuite mitrale secondaire chez le diabétique sont la cardiopathie ischémique et la cardiomyopathie diabétique, entité longtemps débattue mais reconnue aujourd'hui comme une cause authentique de cette maladie.

Par ailleurs, le diabète est fréquent dans l'insuffisance cardiaque (25 à 30 % des insuffisants cardiaques sont diabétiques) son association avec l'IMs aggrave le tableau clinique et gêne la thérapeutique. Dans notre étude la fréquence du diabète est comparable avec l'étude COAPT (37%). L'essai COAPT [92] a randomisé les patients atteints d'insuffisance cardiaque et IMs grade 3 /4 et les résultats à deux ans ont été évalués chez les patients avec et sans diabète. Sur 614 patients, 229 (37,3 %) (106 TMVr et 123 GDMT) étaient diabétiques. Les patients diabétiques présentaient des taux de décès ou d'hospitalisation pour IC à 2 ans plus élevés que les non diabétiques (HR : 1,28 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,01 à 1,63 ; p 0,04).

Chez le diabétique, l'atteinte cardiaque s'explique aussi par la présence d'autres facteurs de risque soit non spécifiques (tabac, hérédité...), soit spécifiques comme l'HTA, l'obésité et l'atteinte rénale conduisant à la dysfonction VG qui peut expliquer la différence entre les études, en cas d'analyse bi variée dans notre population d'étude la différence est significative entre les deux groupe avec et sans altération sévère de GLS OR=11,08 IC(4,04-30,36) p<0,00 et qui persiste en en cas d'analyse multi varié.

\*Paradoxalement, on constate peu de patients dyslipémiques dans notre série, seulement 31.58% contre des valeurs oscillant entre 41 et 51% dans les grandes séries. En effet, dans l'étude de Goliash G et al. ce pourcentage est de (41%), il est encore plus élevé (51%) dans l'étude de Cimino et al. [173]

Par ailleurs, seulement 5% de nos patients avec IM ischémique ont un taux de LDLc au dessous du seuil fixé par les recommandations de l'ESC (55mg/dl).

En prévention secondaire, l'objectif de LDLc de 55 mg/l est rarement atteint sans l'ajout d'ezetmibe et d'inhibiteurs du PCSK9.

En effet, les données d'un registre prospectif LLT-R (Lipid Lowering Therapy After Cardiac Rehabilitation, F. Noack et al.) comprenant 1100 patients admis dans les 12 mois en réhabilitation cardiaque pour une cardiopathie ischémique soulignent la difficulté d'atteindre l'objectif de 0.55 g/L. La proportion de patients ayant atteint le LDL-C cible est de 15.6 % à 3 mois et 15.1 % à 12 mois avec seulement 23 % de patients traités sous ezetimibe.

\*Concernant les autres facteurs de risque cardio vasculaires, un quart (27%) de nos patients est tabagique et seuls 21% de nos patients ont une surcharge pondérale. Ces facteurs de risque n'ont pas été précisés dans les études ayant analysé la déformation myocardique par speckle tracking dans l'IM secondaire en dysfonction VG.

### **3) Caractéristiques cliniques de la population :**

\*L'étiologie ischémique de l'IM secondaire dans notre population est de 62,50%. On constate que l'étiologie ischémique est prédominante dans notre population. Ce pourcentage se rapproche plus de celui de l'étude de Namazi F et al (52%) alors qu'il est nettement plus élevé par rapport à celui de l'étude de Goliasch G et al. (39%). [169,112] Cela peut être expliqué en partie par une prévalence plus élevée des facteurs de risque cardiovasculaires dans notre population, notamment le diabète (35% de patients diabétiques).

Dans notre population, la coronarographie n'a été réalisée que chez 48 patients (50%) de l'ensemble de la population.

Concernant la présentation clinique de l'IM secondaire d'origine ischémique, sur les 60 patients, 14 patients (23.33%) ont présenté un syndrome coronaire chronique et 36 patients (60%) un syndrome coronaire aigu ST plus, dont 41.66% (25) ont présenté un infarctus antérieur et 18.33% (11) un infarctus inférieur.

\*Par ailleurs, sur le plan fonctionnel, on constate que seulement 06 patients sont au stade 1 de la NYHA (6.25%), 38 patients sont au stade 2 de la NYHA (36.46%) et la moitié des patients est aux stades 3 ou 4 de la NYHA (54%). Ce qui souligne la sévérité du tableau clinique de la fuite mitrale secondaire dans notre population. Toutefois, ce taux reste moins élevé par rapport à celui rapporté dans l'étude de Namazi F et al (71%). De même que celui rapporté dans l'étude de Goliasch G et al. (62%). [169,212]

La coexistence de dysfonction systolique, qui est considérée comme source de symptômes, rend très difficile à comprendre le rôle supplémentaire de la régurgitation mitrale sur la classe fonctionnelle NYHA. Cependant, la régurgitation mitrale pourrait elle-même affecter les paramètres de la fonction systolique et diastolique, compliquant leur interprétation clinique. Bien que l'effet de la surcharge du

volume sur la fraction d'éjection et la contractilité ventriculaire soit bien connu, l'interaction de la régurgitation mitrale et la fonction diastolique ventriculaire gauche est beaucoup moins évidente.

Dans notre population d'étude les patient GLS<7 sont plus symptomatique avec dyspnée classe III à IV NYHA plus fréquente avec différence significative dans l'analyse bivarié (odds ratio 6,76 IC 2,68-17,04 p<0,000) expliqué par la dysfonction VG plus avancée d'une part et la sévérité de la fuite d'autre part.

L'étude de Maffei C et al. [191] a montré que la régurgitation mitrale est associée à la classe fonctionnelle NYHA, bien que la fuite soit faible. Il a même été confirmé après l'exclusion des patients présentant une régurgitation mitrale sévère. De plus, la régurgitation mitrale était associée à des symptômes après prise en compte de l'insuffisance ventriculaire gauche systolique et diastolique.

#### **4) Caractéristiques électrocardiographiques :**

Tous nos patients sont en rythme sinusal, aucun patient ne présente de fibrillation atriale qui constitue un critère d'exclusion. 19,79% de nos patients avait un bloc de branche gauche complet à l'ECG de base. Ce taux est comparable à celui de l'étude de Goliash G et al. (19%), mais cette étude avait comme objectif d'évaluer l'impact pronostique de l'IM secondaire dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite sous traitement médical optimal sans recours à la mesure du SLG. [212]

La recherche de BBG constitue un temps principale de l'analyse électrique puisque c'est un élément déterminant dans la physiopathologie et la thérapeutique de l'IMs. Le BBG est plus fréquent dans le groupe GLS <7 (odds ratio 4,63 IC: 1,51-14,20) dans l'analyse bivarié. Pas de différence entre les deux groupes dans l'étude multivariée p=0.46. Agricola et al. [23] ont évalué 74 patients atteints de dysfonctionnement chronique du VG (53% de patients ischémiques) avec différents degrés d'IM et ont suggéré que la durée du QRS n'avait aucun effet sur la gravité de l'IMs. Tigen et al. [175] ont rapporté que la dyssynchronie des muscles papillaires avec un retard > 60 msec (évaluée par un strain longitudinale dérivée de TDI était capable de prédire un volume régurgitant > 20 ml chez les patients CMD avec IM secondaire.

#### **5) Caractéristiques biologiques :**

Au cours de l'évolution de l'IM secondaire avec FE basse, le développement d'une insuffisance rénale chronique est possible (la prévalence de l'IRC définie par une clairance de créatinine inférieure à 60ml/min, est de 21% dans SOLVD prévention et de 36% dans SOLVD traitement). [213] En effet, l'insuffisance rénale peut être liée à l'insuffisance cardiaque elle-même, ou bien aux comorbidités (hypertension artérielle et diabète) et parfois favorisée par les thérapeutiques.

L'évaluation de la fonction rénale de notre population montre que la clairance de la créatinine est en moyenne à 71,10 ± 21.16 ml/min. Une insuffisance rénale chronique (<60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) est

présente chez 18 patients (18,75 %). Seule l'étude de Kamperidis et al a précisé la moyenne de la clairance de la créatinine pour les 150 patients avec IM secondaire non ischémique en dysfonction VG ( $66 \pm 21$  ml/min), mais la différence était significative entre le groupe IM sévère ( $58 \pm 19$  ml/min/ $1,73m^2$ ) et le groupe IM modéré ( $74 \pm 19$  ml/min/ $1,73m^2$ )  $p < 0.001$ . En comparant avec nos données le groupe  $GLS < 7$  présente une moyenne plus basse de la clairance ( $63,9 \pm 24,4$  ml/min/ $1,73m^2$ ) par rapport au groupe  $GLS \geq 7$  ( $76,9 \pm 15,9$  ml/min/ $1,73m^2$ ) avec différence significative  $p = 0,00273$  ce qui explique que dans un stade avancé de dysfonction VG la fonction rénale s'altère d'avantage et ainsi que la sévérité de l'IMs. [167]

## 6) Caractéristiques échocardiographiques :

### a) Fraction d'éjection VG :

Notre population a une FEVG en moyenne de  $32,43 \pm 8\%$ . Environ la moitié de la population (44%) a une  $FEVG < 30\%$ . Dans les études ayant analysé le SLG par speckle tracking, afin d'évaluer la valeur pronostique de ce dernier dans l'IM secondaire en dysfonction VG, la moyenne de la FEVG globale des populations étudiées est comme suit :

Etudes	FEVG(%)
Kamperidis et al 2016 [167]	$31 \pm 10$
Citro et al. [162]	$34.4 \pm 5.4$
Cimino et al. [173]	$29 \pm 11$
De Luca et al. [174]	29 (26-36)
Namazi F et al 2020 [169]	$29 \pm 10$
Notre étude	$32,43 \pm 8$

Tableau 95 : La moyenne de la FEVG dans les études ayant analysé le SLG dans l'IM secondaire en dysfonction VG.

A noter qu'une valeur seuil de la FEVG a été posée comme critère d'inclusion dans toutes les études ou tous les patients devaient avoir une FEVG inférieure à 50% pour être inclus.

La FEVG est un paramètre de référence de la fonction systolique VG dans la pratique clinique et largement utilisé également chez les patients atteints d'IM pour guider la prise de décision, y compris le choix de la chirurgie et pour prédire le dysfonctionnement du VG postopératoire. Cependant, en raison de sa forte dépendance au pré charge, la FEVG est peu sensible à la détection des anomalies précoces de la contractilité du VG. La fonction systolique ventriculaire gauche peut être surestimée chez les patients présentant une régurgitation mitrale secondaire lors de l'utilisation de la fraction d'éjection VG. Le strain longitudinale globale (GLS) est une mesure moins dépendante de la charge VG. Cependant, FEVG représente un changement dans le volume de VG entre la télé-diastole et la télé-systole sans prendre en considération le volume régurgité, mais ne caractérise pas la fonction

intrinsèque du myocarde qu'on peut évaluer par le GLS. Le GLS peut détecter d'autres troubles contractiles de VG chez les patients atteints d'IM secondaire comparé à la FEVG.

Dans notre étude la différence est très significative entre les deux groupes dans la fonction systolique évaluée par la FE avec une moyenne de FEVG=26,46±5,38% dans le groupe GLS < 7 (FEVG=37,27±6,39 % dans le groupe GLS ≥ 7), et l'étude bivarié on utilisant le seuil de 30% montre que le groupe GLS<7 présente une FEVG plus altérée avec odds ratio=12,5(IC : 4,73-33,03) p<0,00. Dans l'analyse multi varié des paramètres échographique, la régression linéaire montre une corrélation significative entre le GLS et la FEVG (p<0,000).

Malgré l'association et la corrélation de GLS avec la FE dans notre étude, l'étude de Kamperidis et al. [167] a démontré que le GLS est un marqueur plus sensible du dysfonctionnement systolique de VG que la FEVG dans les patients présentant une cardiomyopathie dilatée non-ischémique et une IM secondaire significative. En dépit d'avoir une FEVG comparable, les patients présentant IM sévère ont eu des valeurs plus altéré de GLS que ceux avec une IM modérée. Ceci met en évidence le fait que le dysfonctionnement systolique de VG est mieux reflété par GLS que par la FEVG dans l'IM secondaire.[167]

Notre étude est en accord avec les constatations cliniques et échocardiographiques de l'étude précédente [167] qui montre que les patients présentant une IMs sévère comparés avec des patients IMs modérée ont eu une plus grande prédominance de fibrillation auriculaire paroxystique (critère de non inclusion dans notre étude), diabète, fonction rénale plus altérée, et plus symptomatiques selon la classe fonctionnelle NYHA . Les patients atteints d'IM sévère (vena contracta 6.14±1.57 mm, SOR 0.28±0.14 cm<sup>2</sup>, volume régurgitant 32±10 ml) ont eu un VG plus dilatée comparée aux patients avec IM modérée ou absente.

La présente étude donne un aperçu plus approfondi avec la nôtre en matière d'évaluation de la fonction contractile dans l'IMs avec une différence dans la répartition des groupes basée sur le GLS dans notre étude alors elle basée sur l'importance de l'IMs dans l'étude de Kampiridis et al. Les deux groupes de patients avec la cardiomyopathie dilatée avaient une FEVG réduit et un GLS altéré. Les deux groupes de patients ont eu une FEVG comparable qui indique que le rapport de variation du volume était comparable. Cependant, avec l'utilisation de mesures plus sensibles tels que le GLS, les patients avec une IM secondaire sévère ont eu le GLS plus altéré que les patients sans IM significatif en dépit d'avoir un FEVG comparable.[167]

Une autre étude confirme nos résultats à propos de la FEVG vs GLS dans l'IMs, Ciro Santoro et al.[172] ont comparé la capacité de la déformation longitudinale globale GLS et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche FEVG à détecter les lésions cardiaques dans l'IM pour rechercher des paramètres fonctionnels cardiaques fiables chez ces patients souffrant d'insuffisance mitrale (IM). Dans le bras italien du Registre européen de l'IM (EuMiClip). La FEVG et le GLS étaient

indépendamment associés à la taille du VG et de l'oreillette gauche dans la population regroupée et dans l'IM légère et modérée / sévère. Le GLS, mais pas la FEVG, était également indépendamment associé au PAPS chez les patients atteints d'IM légère et modérée à sévère. La FEVG et GLS sont indépendamment associés à la taille du VG et l'OG, mais seul le GLS est lié à la pression artérielle pulmonaire, le GLS est une caractéristique puissante des dommages cardiaques dans l'IM. [172]

Les points communs de l'étude précédente et la nôtre dans la comparaison directe entre la FEVG et la GLS a montré que : **(i)** la FEVG et la GLS sont toutes deux plus faibles dans les IM modérées et sévères que dans les IM légère. **(ii)** la relation entre la FEVG et le GLS semble être plus plate chez les IM sévère. et **(iii)** GLS mais pas FEVG est indépendamment associée à une augmentation du PASP dans l'IM légère et modérée à sévère.

Selon les guidelines actuelles, les patients présentant une IM secondaire sont proposés pour la chirurgie mitrale quand il y a l'indication pour la revascularisation coronaire. Lorsque la revascularisation n'est pas indiquée, la FEVG est l'une des principales variables pour poser l'indication de la réparation ou du remplacement chirurgical de valve mitrale. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui restent symptomatiques malgré une thérapie médicale optimale (y compris la CRT) et qui ont un LVEF >30% peuvent être considérés pour la chirurgie de valve mitrale si le risque chirurgical est faible (classe IIb) ou percutané bord-à-bord mitra clips si le risque chirurgical est élevé ou il y'a des contre-indications (classe IIb) selon l'ESC. L'avantage pronostique de la réduction de l'IM secondaire reste controversé en raison d'un manque de preuves convaincantes montrant une meilleure survie avec toute intervention. Bien qu'il soit bien connu que les patients atteints d'IM secondaire ont un pronostic pauvre, il est moins bien connu si l'IM secondaire affecte le pronostic indépendamment du dysfonctionnement systolique de VG.

Les deux essais randomisés, évaluant l'effet pronostique du traitement de valve mitrale par MitraClip dans l'IMs, ont été récemment publiés. Les patients de l'étude MITRA-FR n'ont pas bénéficié d'un traitement transcathéter de valve mitrale en termes de critère combiné d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes confondues, tandis que dans l'étude COAPT, les patients ont connu un taux significativement plus faible d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité par rapport aux patients recevant un traitement médical seul. Cela pourrait refléter la maladie plus avancée de VG dans l'étude MITRA-FR, qui n'était pas évident en comparant seulement la FEVG de base (semblable dans les deux populations d'étude). Cette constatation met l'accent sur le fait que la FEVG peut surestimer la fonction systolique de VG chez les patients atteints d'IM secondaire, en raison de sa nature dépendante de la charge. La FEVG peut donc ne pas être le paramètre optimal pour sélectionner les patients atteints d'IM secondaire pour l'intervention. Même en présence d'un dysfonctionnement systolique avancé de VG, la FEVG peut être préservé, menant au démasquage de la maladie de VG après intervention, avec des mauvais résultats. Des paramètres

nouveaux et plus sensibles pour évaluer la fonction systolique de VG en présence d'IM secondaire sont donc nécessaires comme le GLS que nous avons évalué dans notre étude.

### b) La taille de la cavité VG :

Les valeurs moyennes des volumes télé diastoliques et télésystolique indexés sont  $119,20 \pm 29$  ml/m<sup>2</sup> et  $82,59 \pm 28,63$  ml/m<sup>2</sup> respectivement. Des valeurs plus élevées par rapport à ceux de l'étude de Namazi F et al ( $107 \pm 41$ ) et ( $79 \pm 37$ ). De même pour l'étude Kamperidis et al  $90 \pm 34$  et  $64 \pm 31$ . Ces résultats témoignent d'un remodelage VG important dans notre population qui est le mécanisme principal de l'IM secondaire et la dysfonction VG.

### c) La surface de l'orifice régurgitant et le volume régurgité :

La moyenne de la SOR dans notre population est de  $0,23 \pm 0,11$  cm<sup>2</sup>, la moyenne du volume régurgité est de  $30,47 \pm 11,35$  ml et la fraction de régurgitation est de  $33,43 \pm 11,7$  %. On constate que dans la population de Cimino et celle de De Luca la moyenne de la surface de l'orifice régurgitant est significativement supérieure à celle de notre population ( $0,23 \pm 0,11$  cm<sup>2</sup> dans notre population vs  $0,37 \pm 0,15$  dans l'étude de Cimino et  $0,36$  cm<sup>2</sup> dans l'étude de De Luca). Par ailleurs, ces paramètres n'ont pas été précisés dans les autres études ayant analysé la déformation myocardique par speckle tracking dans l'IM secondaire en dysfonction VG.

L'IM secondaire sévère est définie dans les recommandations 2017 de la Société européenne de Cardiologie (ESC) comme un SOR > 20 mm<sup>2</sup> et un VR > 30 ml, tandis que les recommandations 2017 de l'American Society of Echocardiography fixent la limite pour une IM sévère à un SOR > 40 mm<sup>2</sup>.

Selon ces recommandations ; la répartition de notre population en fonction de la sévérité de l'IM secondaire est comme suit :

	IM secondaire sévère
Recommandations de l'ESC	54 (56.25%)
Recommandations de l'ACC	13 (13.54%)

Tableau 96 : la répartition de notre population en fonction de la sévérité de l'IM secondaire selon les recommandations.

On constate que les recommandations européennes et américaines divergent au sujet de la limite entre une IM secondaire modérée et sévère, cela constitue une difficulté supplémentaire pour l'échographiste de se prononcer au sujet de la sévérité de la valvulopathie via une approche intégrant des paramètres échographiques quantitatifs et semi-quantitatifs.

L'incertitude au sujet de la définition de l'IM secondaire sévère résulte d'une part du fait que chaque forme d'IM a un impact sur le pronostic de ces patients, et d'autre part du fait qu'il n'existe pour le moment aucun traitement pour l'IM qui ait un impact sur le pronostic de ces patients.

Nous avons trouvé une différence significative entre les deux groupes selon dans l'évaluation de la sévérité de l'IMs par mesure de SOR ( $p=0,002$ ), et l'analyse bivariée faite pour les valeurs seuils de l'ESC ( $>0,2\text{cm}^2$ ), l'étude COAPT ( $>0,3\text{cm}^2$ ) et les sociétés Américaines ACC/AHA ( $>0,4\text{cm}^2$ ). Et nous avons considéré que la différence est significative entre les deux groupes ( $p<0,000$ ) si on utilise le seuil de l'étude COAPT avec odds ratio=4,94 (IC:1,98-12,31) hors ce n'est pas le cas si nous utilisons les seuils de l'ESC et de l'ACC.

Ces résultats que nous avons trouvés sont concordants avec d'autres études à savoir l'étude de Kamperidis et al [167], 75 patients atteints de cardiomyopathie dilatée et de régurgitation mitrale secondaire sévère ont été comparés à la FEVG de 75 autres patients atteints de cardiomyopathie dilatée avec de régurgitation mitrale légère ou absente. Les patients souffrant de régurgitation mitrale sévère avaient un GLS VG significativement plus altéré ( $8,08 \pm 3,33$  vs  $9,78 \pm 3,78\%$ ,  $P < 0,004$ ). Une autre étude montre que la présence d'une régurgitation mitrale sévère était un déterminant indépendant du GLS-VG. [177]

Si nous comparons nos résultats avec la littérature nous pouvons considérer que la gravité et le risque d'IM sont 2 phénomènes distincts. Mais la gravité de la maladie est une construction arbitraire et l'utilisation du risque pour guider la classification de la gravité est aussi bonne, voire meilleure, que tout autre déterminant. Cependant, l'étape pose plusieurs autres problèmes. Premièrement, si nous devons considérer que la gravité de l'IM doit être quantifiée sur la base du risque, nous devons être sûrs que le risque est purement attribuable à la gravité de l'IM. Deuxièmement, une association avec le risque ne confirme pas que ce risque peut être traité. Troisièmement, la quantification de l'IM fonctionnelle est non précise et aucun critère isolé ne suffit pour établir un diagnostic d'IM sévère. L'analyse bivariée de la fraction de régurgitation montre une différence significative et une FR importante associée à un GLS plus altéré  $<7$  ( $p=0,001$  odds ratio=4,18 IC:1,7-10,25). Selon l'étude faite par Kursat Tigen et al. le volume de régurgitant était corrélé négativement avec la FEVG, le GLS et le GCS, et positivement corrélé avec la SOR, Log NT-proBNP, classe fonctionnelle NYHA, taille de l'anneau mitral, dimension auriculaire gauche, dimension télé systolique du VG, ALP-LS, et DYS-PAP. Il n'y avait pas de corrélation significative entre le volume Régurgitant et d'autres paramètres écho cardiographiques. [176]

Une autre étude mais dans l'IM primaire suggère cette relation entre le GLS et la sévérité de l'IM, Matteo Cameli et al. [178] ont recruté 150 patients avec IM primaire (50 : légers, 50 : modérés, 50 : sévères), asymptomatiques pour dyspnée d'effort). VG-GLS a montré une tendance à la réduction progressive dans les trois groupes. En ce qui concerne le GLS, les résultats ont montré une tendance à une légère diminution de la fonction longitudinale VG apparaissant avec l'aggravation de l'IM ( $-19,3 \pm 2,6\%$  en cas d'IM légère,  $-19,0 \pm 2,9\%$  en cas d'IM modérée,  $-18,7 \pm 3,9\%$  en cas d'IM sévère) sans différence significative.

Dans l'étude de Ciro Santoro et al.[172] et la nôtre, comme prévu, la FEVG et le GLS étaient tous deux inférieurs dans l'IM modérée à sévère par rapport à l'IM légère et montrant une corrélation très significative.

#### **d) Dp/dt :**

Parmi les paramètres écho cardiographiques mesurable dans notre étude le dp/dt qui est très intéressant, puisque il est mesuré à partir de flux de régurgitation mitrale et reflète la contractilité ventriculaire indépendamment de post charge. Une faisabilité élevée en cas de régurgitation mitrale, une reproductibilité adéquate et une précision accrue dans le diagnostic de la dysfonction systolique ventriculaire gauche sont des caractéristiques qui rendent le dp/dt utile dans la pratique de l'échocardiographie en routine. Le caractère dynamique ou la variation de la pression ventriculaire gauche au cours du cycle cardiaque dans l'IMs est un paramètre important dans l'évaluation de la fonction systolique myocardique en cas de fuite, le dP/dt a été proposée pour déterminer la phase isovolumique du cycle cardiaque.

Dans notre population, la moyenne de la dp/dt est de  $682,50 \pm 204,72$  mm Hg/s, dont 41 patients (42.57%) ont une valeur  $<600$  mm Hg/s. Ce paramètre n'a pas été précisé dans les études ayant analysé la déformation myocardique par speckle tracking dans l'IM secondaire en dysfonction VG.

Les marqueurs échographiques ont souvent comme limite d'être charge-dépendants. L'indice dP/dt a le mérite d'être moins charge-dépendant, et donc de mieux refléter la fonction ventriculaire. Le doppler peut permettre d'obtenir une estimation de l'indice dP/dt en utilisant le flux mitral ou les courbes de survie montrent une différence de survie pour une valeur seuil de dP/dt de 600 mm Hg : les patients ayant une valeur inférieure à ce seuil ont un moins bon pronostic. [214]

Nos résultats montrent une association et une corrélation de ce paramètre (dp/dt) avec la FEVG en accord avec l'étude d'Alvarez López, M et al. [193] la corrélation entre le dp/dt et la fraction d'éjection était significative et elle était meilleure dans le groupe myocardiopathie dilatée idiopathique que dans le groupe infarctus du myocarde.

Nous avons trouvé une moyenne dp/dt dans le groupe GLS  $< 7$  de  $509,39 \pm 99,14$  mmHg/s et dans le groupe GLS  $\geq 7$  est de  $822,94 \pm 154,11$  avec différence significative ( $p < 0,00$ ). Dans l'analyse bivariée il y a une l'altération de GLS associé à un dp/dt plus faible. Dans l'analyse multivarié par régression logistique l'altération de GLS est associé à un dp/dt plus faible de manière indépendante et significative  $p < 0,000$ . En outre, le strain a été corrélé avec le dP / dt et la réserve contractile dans d'autres études chez les patients atteints de IM [181]. Breithardt et al. [192] ont étudié 24 patients atteints d'IC avec BBG et IMs après implantation de CRT et ont confirmé que la réduction de l'IMs est directement liée à l'augmentation de la force de fermeture (exprimée en VG dP / dt max) qui facilite la fermeture de la valve mitrale. Aussi, Yildirim Aydin et al. [194] ont évalué la relation entre

le  $dp/dt$  le degré d'asynchronie mécanique du VG mesuré par le strain rate chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère et IMs, le  $dp/dt$  est lié au degré de dyssynchronie VG et de fonction systolique conventionnels tels que la FE.

En fin, notre étude montre une corrélation et une association entre ces trois paramètres de la fonction systolique VG ( $dp/dt$ , FEVG et GLS) dans une population avec IMs dont la valeur pronostique est connue pour la FEVG et le GLS et pour le  $dp/dt$  elle était évalué par des études qu'on peut citer par exemple : l'étude de Leśniak-Sobelga, Agata et al. [195] Le but de cette étude était d'évaluer la capacité de la  $dp/dt$  dérivée du Doppler à prédire la survie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (FEVG < 45%, classe NYHA II-IV) et insuffisance mitrale chronique ils ont trouvé une diminution significative de l'index  $dp/dt$  par rapport aux patients sans événement : 463 mmHg/s vs 839 mmHg/s ( $p=0,0001$ ). Une corrélation entre la  $dp/dt$  et la FEVG, le DTDVG ainsi qu'entre les paramètres de l'épreuve d'effort cardiopulmonaire  $VO_{2peak}$ ,  $VO_{2AT}$ ,  $VE/VCO_2$  a été trouvée. Et l'étude de Koliass, T J et al. [196] prouve que le  $dp/dt$  peut prédire la survie sans événement chez les patients atteints d'IC avec un seuil de 600 mm Hg/s ( $p = 0,0002$ ).

#### **e) Autres paramètres échographiques :**

\*Notre évaluation échocardiographique de la sévérité de l'IMs est multiparamétrique avec des critères morphologiques qualitatifs et des mesures quantitatives. Nous avons constaté que la surface sous la tente est plus importante en cas de  $GLS < 7$  de manière significative  $p < 0,000$ , ainsi que la hauteur de coaptation. Dans l'analyse multi variée des paramètres écho cardiographiques qualitatifs, la surface de la tente ( $p=0,001$ ) la hauteur de coaptation ( $p=0,000$ ) et la vitesse de l'onde E ( $p=0,002$ ) sont significativement associées au GLS très altéré. La corrélation est très significative entre le GLS et le tenting, la hauteur de coaptation. Pas de différence entre les deux groupes par rapport au diamètre de l'anneau. La vena contracta est plus élevée en cas de  $GLS < 7$  ( $p < 0,00$ ) dans l'analyse bi variée.

Une convergence de nos résultats avec une étude faite par Kursat Tigen et al.[176] Quinze (41,6%) patients avaient une IM légère et 21 patients (58,3%) une IM modérée ou modérée à sévère. Les patients avec des grades plus élevés d'IM avaient une plus grande taille de l'anneau mitral ( $P < 0,02$ ), une traction antérolatérale Tethering-AL ( $P < 0,04$ ), un volume régurgitant plus élevé ( $P < 0,0001$ ), une surface de l'orifice de régurgitation plus élevée ( $P, 0,0001$ ) et moins de strain longitudinal global ( $P < 0,005$ ), que ceux avec IM légère.

\*Dans notre population d'étude pas de différence entre les deux groupes concernant les angles antérieurs et postérieurs mais le rapport est plus important (proche de l'IM symétrique  $> 0,76$  dans notre étude) en cas de  $GLS < 7$  dans l'analyse bivariée  $0,80 \pm 0,11$  avec différence significative avec le groupe  $GLS \geq 7$  ( $p=0,034$ ). Ce qui peut être expliqué par le fait que l'IM symétrique elle est plus fréquente en cas de CMD ou IDM antérieur dont la dysfonction VG est plus sévère. En effet, la

traction symétrique semble refléter une maladie plus généralisée, avec une implication significative de tous les segments du myocarde VG, alors que les patients avec une traction asymétrique montrent une aggravation plus localisée de la déformation longitudinale, circonférentielle et radiale.

Le concept de symétrie d'attraction dans l'IM ischémique a été introduit pour la première fois par Agricola et al.[23] qui ont reconnu, parmi les patients atteints d'IM ischémique chronique en raison d'un mouvement restreint, deux groupes selon l'aspect de traction : le groupe asymétrique, avec une traction postérieure prédominante des deux feuillets, et le symétrique, avec une traction apical prédominant des deux feuillets. Des expériences antérieures ont démontré que l'aspect symétrique préopératoire avec la prévalence de traction du feuillet antérieure est fortement associé à l'absence de remodelage inverse et à une récurrence plus élevée de l'IM après annuloplastie. La symétrie de traction peut donc représenter un outil simple et immédiat pour identifier les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'une annuloplastie.

Dans notre étude nous avons pris les critères de l'étude faite par Sandro Gelsomino [181] pour juger la symétrie. Sandro Gelsomino et al [181]. ont étudié soixante et un patients présentant une insuffisance mitrale ischémique chronique (plus de 16 jours) qui ont subi une réparation mitrale ont été répartis sur la base du rapport de l'angle de traction préopératoire antérieur / postérieur. Dans la présente étude, on a calculé les angles de traction antérieur et postérieur, avec leur rapport,  $a/b$  (seuil, 0,76), étant une mesure quantitative de la symétrie c'est-à-dire  $< 0.76$ =asymétrique. parce que la méthode PISA surestime l'IM chez les patients porteurs de jets excentriques, on a également utilisé des méthodes de flux quantitatif Doppler pulsé, et en cas de résultats contradictoires, la méthode PISA a été choisie en présence d'un jet central, d'une valve mitrale ou d'anneau mitral calcifiés, alors que les méthodes de débit quantitatif Doppler pulsé étaient préférées lorsque le jet était excentrique ou multiple.

Les principaux éléments de cette étude [181] renforçant nos résultats peuvent être résumés comme suit :

- 1/ dans l'IM ischémique, différents modèles de traction mitrale reflètent différents degrés d'implication myocardique dans la maladie ischémique et l'altération du strain VG.
- 2/ chez les patients asymétriques, l'altération du strain VG était significativement plus importante dans les segments inféroseptal et inférieur, tandis que les patients symétriques présentaient des valeurs plus altérées de déformation dans les segments antérolatéral, antérieur et antérolatéral.
- 3/ différents modèles de traction reflètent également une plus grande étendue de remodelage global du VG dans le groupe symétrique.

Nos résultats démontrent que la traction asymétrique reflète un processus plus localisé au niveau VG. En revanche, l'aspect symétrique semble refléter une maladie généralisée avec une implication significative de tous les segments du myocarde VG.

\*La dilatation atriale dans l'IMs constitue à la fois le reflet de la surcharge volumique VG et un facteur favorisant la progression de la fuite mitrale ce qui favorise le cercle vicieux de la maladie et complique la prise en charge et aussi le pronostic en cas de complications associées à la dilatation atriale. Dans notre étude nous avons utilisé la surface de l'OG pour quantifier cette dilatation qui va nous permettre de mesurer de façon semi-quantitative le rapport surface de jet/surface de l'OG parmi les indices de vélocité pour quantifier l'IM et qui reste très discuté dans l'IMs où la dysfonction systolo diastolique donne une augmentation de la pression OG donc une diminution de la différence de pression entre l'OG et le VG en conséquence l'extension de jet.

La surface moyenne de l'OG dans le groupe GLS < 7 est de  $27,36 \pm 4,96$  cm<sup>2</sup> avec une différence significative avec le groupe GLS  $\geq 7$  dont la moyenne est de  $22,75 \pm 3,64$  cm<sup>2</sup>  $p < 0,00$ , explique que l'OG est plus dilaté en cas de GLS plus altéré comme il a été montré dans une étude de Ciro Santoro et al. [172] et ils ont montré aussi la différence de la FEVG, le GLS est également un indice de pression élevée de OG et d'hypertension pulmonaire post-capillaire en tant qu'expression d'une augmentation des pressions de remplissage du VG, à la fois dans l'IM légère et modérée à sévère.

Des travaux ont également démontré que l'évaluation de la fonction OG par STE représente une valeur ajoutée à la simple évaluation des volumes OG dans la prédiction de la gravité d'IM. L'analyse du cœur gauche par STE peut donner des informations complémentaires fondamentales à l'échocardiographie standard chez les patients présentant différents degrés d'IM. Cependant la seule évaluation de GLS ne permet pas d'évaluer avec précision la gravité de l'impact de l'IM et les conséquences de la surcharge volumique sur le cœur gauche.[179] Matteo Cameli [178] a révélé que :

- (1) la fonction OG est altérée chez les patients atteints d'IM modérée et sévère par rapport aux témoins, tandis que dans l'IM légère, il existe une tendance à une augmentation de la déformation longitudinale auriculaire.
- (2) le nouvel indice de déformation STE, GAVS (global atrio-ventricular strain), est capable d'évaluer la déformation longitudinale globale du cœur gauche et suit la même tendance de PALS (pic atrial longitudinal strain) ;
- (3) les valeurs GLS montrent une tendance non significative à la réduction chez les patients en fonction du degré d'IM, mais étant plus élevées que les témoins et pas en dessous de seuil de normalité.
- (4) PALS et GAVS sont de loin supérieurs à GLS en tant que prédicteurs des groupes de gravité d'IM ;
- (5) Concernant le pouvoir prédictif, PALS s'est avéré être une réelle valeur ajoutée aux volumes indexés de l'OG comme prédicteur de la gravité de l'IM. [178]

\*L'hypertension pulmonaire elle est fréquente dans notre population d'étude (39,58%) si en comparant avec l'étude COAPT par exemple ils ont trouvé l'HTP chez (34,84%) mais ça peut être expliqué par le fait qu'il y a des malades dans cette étude qui ont bénéficié de l'implantation de MitraClip avec diminution au moyenne de 4 mmHg en PAPS, en plus le traitement médical de l'insuffisance cardiaque était bien conduit et ils ont conclu que c'est des patients avec un mauvais

pronostic. En accord avec nos résultats où nous avons trouvé un nombre plus élevé d'HTP dans le groupe GLS < 7 (63,16%) vs (36,87%) avec OR=3,51 (IC 1,49-82,9) p=0.003, Citro Santoro montre aussi que le GLS était également indépendamment associé au PAPS chez les patients atteints d'IM légère et modérée à sévère. La FEVG et GLS sont indépendamment associés à la taille du VG et l'OG, mais seul le GLS est lié à la pression artérielle pulmonaire, le GLS est une caractéristique puissante des dommages cardiaques dans l'IM.[172]

Certains auteurs [173] ont observé une réduction significative de la pression artérielle pulmonaire systolique et une augmentation significative de la fonction systolique longitudinale du VD après l'implantation du Mitra Clip. Les patients atteints de dysfonction VD étaient similaires en ce qui concerne les facteurs de risque de coronaropathie, mais étaient plus susceptibles de nécessiter des médicaments contre l'insuffisance cardiaque tels que les inhibiteurs de l'EC ou les diurétiques de l'anse, ce qui correspond à une plus grande taille d'infarctus et une pression artérielle pulmonaire (PAPS) plus élevée. Les patients de remodelage inverse ventriculaires gauches ont montré des valeurs inférieures significatives du score logistique d'Euro SCORE et de STS, de l'index ventriculaire gauche de volume télé-diastolique (VTDVGI), de la surface télé-systolique ventriculaire droite, et de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS). [173]

\* Le TAPSE dans notre population ( $16 \pm 1,86$ ) est comparable à celui de l'étude de Namazi F al ( $16 \pm 5$ ). On constate, par ailleurs, que la valeur de la PAPS dans notre population est plus faible ( $36,65 \pm 8,17$ ) par rapport à celle de l'étude Namazi F et al ( $40 \pm 13$ ). De même pour la vitesse moyenne de l'onde E mitrale ( $1,26 \pm 0,39$  m/s vs  $4.5 \pm 2.0$ ) et le rapport E/E' ( $13,06 \pm 4,05$  vs  $25 \pm 22$ ). Cela peut être expliqué par la sévérité du tableau clinique de l'IM dans l'étude Namazi F et al par rapport à notre étude, stades 3 ou 4 de la NYHA (71% vs 54%).

Une dysfonction VD basée sur le TAPSE et S'VD est diagnostiquée chez 18% de nos patients et elle est plus fréquente dans le groupe GLS < 7 avec odds ratio de 5,9 (IC: 1,7-19,6). L'existence de dysfonction VD complique l'IMs et reflète une dysfonction VG plus avancée, et parmi les études pouvant expliquer nos résultats c'est l'étude d'Antonio Vitarelli et al [180] qui ont montré chez Vingt-neuf patients bénéficiés d'une échocardiographie transthoracique bidimensionnelle avant l'implantation du clip mitral et après 6 mois de suivi une amélioration significative de la fraction d'éjection VG (p <0,005). Une augmentation minimale de strain VG et une faible diminution des volumes VG après l'implantation du clip sont survenues chez des patients présentant un dysfonctionnement préexistant prononcé du VD ce qui explique que l'existence d'une dysfonction VD reflète un stade plus avancé de la maladie et c'était logique dans le groupe GLS<7 dans notre population d'étude de trouver plus de dysfonction VD. Ces résultats de Vitarelli et al. ont montré que : (1) l'évaluation 3D de la déformation du VG et du VD avait une faisabilité et une reproductibilité élevées, (2) le bénéfice à court et moyen terme de l'implantation de Mitra Clip sur la fonction bi

ventriculaire était prononcé chez les patients présentant une détérioration des performances du VG de base, et (3) des augmentations médiocres de strain VG post-implantation sont survenues chez des patients présentant un dysfonctionnement préexistant grave du VD.

La régurgitation mitrale secondaire prédispose à la surcharge en pression ventriculaire droite et à la surcharge volumique, prédispose au dysfonctionnement du VD et la fibrose non ischémique (NIF). Echocardiographie permet de quantifier l'IM, d'évaluer les indices VD conventionnels (TAPSE, VD-S', fraction de raccourcissement en surface [FAC]) et la déformation via le speckle tracking dans la fenêtre apicale 4 chambres la fonction longitudinale globale de VD (VD-GLS). Antonino Di Franco et al [182]. ont étudié 73 patients IM ischémique ; 36% avaient une dysfonction VD (FE <50%). Les méthodes d'écho conventionnelles évaluent le VD dans une seule orientation 2D, ce qui peut fournir un aperçu limité des performances globales du VD. Des seuils établis (TAPSE <1,6 cm, S' < 10 cm/s) ont été utilisés pour détecter la dysfonction VD pour chaque paramètre. Les objectifs étaient de (1) évaluer la prévalence de la dysfonction VD prouvée par l'IRM (FE VD < 50% ) et NIF septal chez les patients atteints d'IM ischémique; (2) comparer la capacité des indices d'écho VD conventionnelles et le strain VD comme des marqueurs de dysfonction VD et de la fibrose non ischémique définis par l'IRM. L'IRM-FEVD était indépendamment associé à VD-GLS ( $r$  partiel = 0,57,  $p < 0,001$ ). Comparé aux indices d'écho conventionnels, les paramètres de déformation VD donnent une corrélation plus forte avec le FEVD défini par l'IRM et constituent potentiellement de meilleurs marqueurs de la fibrose non ischémique prouvée par l'IRM dans IMs.

Conformément à notre étude dans l'association de dysfonction VD et un GLS ventriculaire gauche plus altéré, cette étude apporte de nouvelles informations concernant la physiopathologie du VD chez les patients atteints d'IM ischémique, ainsi que de nouvelles méthodes d'écho pour l'évaluation de la dysfonction VD. Les principales conclusions sont les suivantes : (1) Parmi une cohorte de patients atteints d'IM ischémique, la dysfonction VD était courante et fortement associée à la dilatation du VG et à la dysfonction contractile. Mesurés à la fois par IRM et écho. (2) Les indices de déformation conventionnels et longitudinaux différaient entre les patients avec et sans dysfonction VD mis en évidence par IRM, mais le VD-GLS a produit des corrélations plus élevées avec FEVD ( $r = 0,73$ ) que la fraction de raccourcissement en surface FAC, TAPSE et VD-S'. (3) Malgré la coronaropathie épiscardique, les patients avec IM ischémique présentait généralement une fibrose non ischémique NIF prouvée par IRM (24%), qui était 8 fois plus fréquent chez les personnes atteintes de dysfonction VD (54% vs 7%;  $p < 0,001$ ). La fibrose non ischémique NIF était associée à un VD-GLS plus faible. Cette découverte d'une association entre la fibrose non ischémique NIF et l'IM est cohérente avec des études scientifiques antérieures montrant que l'IM induit perturbation des voies de signalisation cellulaire pro-inflammatoires favorisant le remodelage indésirable.

Des preuves que la fibrose non ischémique NIF pourrait contribuer à l'insuffisance ventriculaire (plutôt que d'être une séquelle) ont récemment été suggérées chez les patients atteints de dysfonction VD. En ce qui concerne les liens mécanistiques entre le fibrose non ischémique NIF, la dysfonction VD et l'IM, il convient de noter que des études antérieures ont montré que le fibrose non ischémique NIF était associé au dysfonction VD et au remodelage indésirable du VD y compris le travail qui a lié le fibrose non ischémique NIF à une augmentation du stress de la paroi du VD. Ces données suggèrent un mécanisme par lequel l'IM entraîne une augmentation de la pression de l'AP, qui produit une altération de la fonction contractile du VD associés à la post charge ainsi que de la fibrose non ischémique NIF. D'autres études sont nécessaires pour élucider de nouveaux facteurs de risque structurels pour l'IMs lui-même, que le fibrose non ischémique NIF ou les indices basés sur le strain distinguent les patients IMs présentant une déficience fonctionnelle persistante ou réversible du VD, ainsi que les implications pronostiques du dysfonction VD chez les patients atteints d'IMs.

\*L'imagerie de la déformation en termes de suivi bidimensionnel du speckle a été validée pour l'évaluation de la dyssynchronie VG. La durée prolongée du QRS est en corrélation avec la gravité et la durée de l'IMs chez les patients atteints de CMD. À l'appui de cela, plusieurs études ont montré que l'un des effets positifs de la thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) est une diminution du grade d'IMs.

La dyssynchronie mécanique peut contribuer à l'IMs comme suit. Tout d'abord, une diminution des forces de fermeture VM peut être déterminée par la dyssynchronie globale VG qui peut diminuer l'efficacité de la contraction systolique VG. Deuxièmement, une distorsion géométrique de l'appareil valvulaire mitral peut être induite par une contraction dyssynchrone des sites d'insertion du muscle papillaire. Troisièmement, une coaptation altérée des feuillets peut être aggravée par une contraction dyssynchrone des segments basaux VG, qui peut provoquer une contraction asynchrone des muscles papillaires. L'IMs est une condition dynamique, changeant considérablement avec les conditions de charge, en raison des fluctuations phasiques de l'équilibre entre les forces de traction et de fermeture.

Dans notre étude 19,79% de nos patients ont un bloc de branche gauche complet. Le BBG avec une durée de QRS >120 ms est plus fréquent dans le groupe GLS < 7 (odds ratio 4,63 IC: 1,51-14,20) dans l'analyse bivarié ce qui explique le rôle de l'asynchronisme dans la dégradation d'avantage de la fonction contractile représentée par le GLS. Dans notre population d'étude nous n'avons pas des patients qui ont bénéficié de CRT et le pourcentage de ce type de malades est très variable dans les études de l'IMs et GLS par exemple : l'étude de Rodolfo Citro [162] 9,8% des patient avec CRT, Antonio de Luca [174] 36% des patients avec CRT, Konstantinos [175] 34,9% des patients avec CRT donc la présence de BBG avec indication de CRT est variable selon les cohortes.

Selon le moment de la réponse au CRT, il existe une distinction claire entre deux phases de réduction d'IM : (1) réduction immédiate d'IM, survenant soudainement après l'implantation du CRT ; et (2)

réduction de l'IM à long terme, survenant de quelques semaines à quelques mois après la CRT. Entre les deux phases de réduction de l'IMs, la réduction immédiate de l'IM est le déterminant majeur de la réponse favorable à la CRT, car elle contribue à la réduction aiguë de la surcharge volumique, déterminant un remodelage inverse rapide. Par conséquent, la réduction immédiate de l'IM est un déterminant pronostique majeur après la CRT. Malheureusement, il n'y a pas de données permettant de répondre en profondeur à la question : quels patients atteints d'IC et d'IMs pourraient bénéficier le plus d'un traitement prioritaire par MitraClip au lieu ou avant la CRT ? Cela pourrait être attribuable aux guidelines 2012 de l'ESC sur la prise en charge des valvulopathies cardiaques, qui suggèrent clairement qu'une procédure MitraClip doit être envisagée chez les non-répondeurs à la CRT uniquement mais les études randomisées appropriées pour confirmer font clairement défaut. En se référant aux guidelines, nous suggérons donc fortement qu'un essai clinique chez des patients atteints d'IC présentant à la fois une IMs et un BBG soit randomisé selon la procédure MitraClip ou la CRT et malheureusement encore ces deux techniques ne sont pas réalisable chez nous.

## **7. Prise en charge de L'IM secondaire en dysfonction VG :**

La haute prévalence des insuffisances mitrales secondaires avec FE basse d'origine ischémique ou non, leur impact pronostique défavorable et l'absence d'alternative thérapeutique ont incité à considérer ces fuites mitrales comme une cible thérapeutique potentielle.

### **a) Traitement médicamenteux :**

La base du traitement de cette valvulopathie est constituée par le traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque, avec titration progressive des doses des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de l'angiotensine, de bêtabloquants et d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, ainsi que des diurétiques, pour atteindre un statut de remplissage optimal. Dans notre travail, 72% de nos patients sont sous IEC ou ARA II, 71% sous diurétique de l'anse, 64% sous bêtabloquants et seulement 44% sous anti aldostérone. Des taux comparables à ceux de l'étude de Namazi F et al, 81% sous IEC ou ARA II, 84% sous diurétique de l'anse, 70% sous bêtabloquants. De même pour l'étude de Goliash G et al, 96% sous IEC ou ARA II, 74% sous diurétique de l'anse, 71% sous bêtabloquants et 33% sous anti aldostérone. [169,212]

Les résultats observés en Europe (ESC Heart failure longterm, CHECK HF), aux États unis (CHAMP), en Asie (ASIA HF) et dans le monde entier (QUALIFY) sont concordants : le taux de prescription des inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC et sartans) et des bêtabloquants avoisine 80 à 90%, celui des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes 60% environ. [215,216] Contrairement au taux de prescription, le dosage moyen atteint pour les classes mentionnées ci-dessus demeure inférieur à celui qui a démontré l'efficacité dans les essais cliniques.

Seulement 6,25% de nos patients sont asymptomatique et 36,46% avec une dyspnée légère classe II dans les études de l'IMs et GLS la fréquence des malades asymptomatique est très variable 5%-17% [167-169] le traitement médical joue un rôle important dans la gestion des symptômes. La baisse d'utilisation de BB et antialdostérone peut être expliquée par la présence des contres indications par exemple l'insuffisance rénale (présente dans 18% des patients), l'hypotension et les troubles ioniques pour l'antialdostérone.

Un traitement par BB et antialdostérone est associé à un  $GLS \geq 7$  dans l'analyse bivariée (OR =0,03 IC =0.01-0.11) et (OR=0.01 IC=0.003 0.0.06) cet effet reste significatif dans l'analyse multi variés entre les deux groupes (GLS)  $p=0.024$   $p= 0.034$  respectivement, en accord avec l'étude de Namazi et al.  $p= 0.029$  pour les BB.

Dans la prise en charge thérapeutique de notre population d'étude pas de différence entre les deux groupes dans le traitement par IEC et les diurétiques de l'anse mais le groupe  $GLS \geq 7$  ont plus de traitement par BB et d'antialdostérone que le groupe  $GLS < 7$  avec différence très significative  $p < 0,00$ . les patient  $GLS < 7$  sont plus symptomatique avec dyspnée classe III à IV NYHA plus fréquente (odds ratio 6,76 IC 2,68-17,04  $p < 0,000$ ). Dans l'analyse multi variée des paramètres cliniques le traitement par les BB et les anti aldostérones sont associés à un GLS moins altéré ( $p=0,024$ ) et ( $p=0,034$ ) respectivement. Suggérant l'effet bénéfique de ces deux classes thérapeutique sur la fonction ventriculaire.

#### **b) Traitement non médicamenteux :**

\*L'approche chirurgicale n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de réduction de la mortalité. [217] Récemment, les procédures d'implantation de clips mitraux ont été analysées au cours de deux études randomisées (MITRA-FR et COAPT) qui comparent le clip à un traitement médicamenteux optimal. MITRA-FR n'a pas montré de bénéfice du clip par rapport au traitement médicamenteux pour le critère de jugement primaire (mortalité de toute cause et ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque) à 12 mois. A l'opposé, l'étude COAPT a montré un clair bénéfice du Mitra Clip par rapport au traitement conservateur en termes de mortalité globale et ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 24 mois.

Ces différences de résultats entre les deux études peuvent être expliquées par une différence dans les critères d'inclusion et d'exclusion de la population mais aussi dans la définition échographique de sévérité de l'IM secondaire entre les recommandations européennes et américaines. L'IM était moins sévère dans Mitra-FR avec un SOR moyen à  $31\text{mm}^2$  vs.  $41\text{mm}^2$  dans COAPT, alors que le volume télé diastolique du VG était plus élevé ( $136.2$  vs.  $101\text{ml/m}^2$ ), témoignant d'une atteinte ventriculaire plus sévère et au premier plan par rapport à l'IM. [218]

Par conséquent, ces différences entre Mitra-FR et COAPT, en termes de caractéristiques de base et de bénéfice de la réparation mitrale percutanée, nous permettent donc de distinguer une population cible, qui bénéficierait du traitement percutané, et une population chez qui l'atteinte myocardique est au premier plan, devant l'IM, rendant l'intervention percutanée moins bénéfique.

Pour toutes ces raisons, les guidelines ne peuvent donner qu'un faible niveau de preuve à leurs recommandations pour le traitement de l'IM secondaire. En effet, les recommandations actuelles de la Société Européenne de Cardiologie préconisent une chirurgie de la valve mitrale en cas d'IM sévère avec indication à une revascularisation chirurgicale, associée à une FEVG > 30% (recommandation de classe I, niveau d'évidence C), ou < 30% après avoir envisagé les possibilités de greffe et d'assistance ventriculaire (recommandation de classe IIb, niveau d'évidence C), mais dans ce cas, la réparation percutanée bord-à-bord peut aussi être discutée.

Le traitement percutané par réparation bord-à-bord peut aussi être envisagé dans l'IM secondaire si la FEVG est > 30%, sans indication à une revascularisation, chez un patient symptomatique et ayant un risque chirurgical jugé élevé (recommandation de classe IIb, niveau d'évidence C). [219]

Dans notre population aucun patient n'a eu un traitement chirurgical ou une resynchronisation à l'inclusion. Cette donnée reflète la réalité du terrain, par rapport à la prise en charge de ce type de pathologie en Algérie. Dans l'étude de Namazi et al près de 453(70%) ont bénéficié d'une resynchronisation, 177(27%) d'une réparation valvulaire chirurgicale et seulement 90 (14%) patients ont bénéficié d'une réparation valvulaire percutanée.

\*Plusieurs études ont évalué l'effet de traitement médicale versus interventionnel par implantation des Mitra clips dans l'IMs cette dernière technique n'est pas réalisable dans nos centres de cardiologie interventionnelle d'où nous ne pouvons pas faire la comparaison. Ces études sont intéressantes pour enrichir notre recherche puisque elles utilisent le GLS comme paramètre dans l'évaluation de la fonction contractile VG dans l'IMs donc il faut les connaître. À ce jour, le dispositif Mitra Clip a été implanté chez plus de 35000 patients dans le monde entier, et il est probable que ce nombre augmentera considérablement dans un proche avenir parce que son utilisation a été étendue au-delà des critères initiaux d'inclusion d'EVEREST aux patients à haut risque présentant l'insuffisance cardiaque chronique avancée. Bien que le succès MCi semble être avantageux en termes de coûts globaux, le MitraClip est toujours un dispositif coûteux surgissant la sélection appropriée de patient comme un problème crucial. Pour cette raison, dans la prise de décision pour les patients avec IMs référés pour la thérapie de MitraClip, l'inclusion d'un paramètre écho cardiographique simple dans les critères de sélection tels que GLS peut permettre l'identification tôt de ceux avec une plus grande probabilité de LVRR et un résultat plus favorable. Cependant, ces résultats encourageants doivent être confirmés dans une étude prospective plus vaste afin de mieux définir un rôle potentiel de GLS. L'étude de Rodolfo Citro et al [162] qui a évalué les déterminants préopératoires, la prévalence et

l'impact pronostique du remodelage inverse du ventriculaire gauche (LVRR) chez les patients atteints de régurgitation mitrale secondaire (IMs), subissant l'implantation de Mitra Clip (MCi). Une réduction du volume télé-systolique de VG de plus de 10 % par rapport à la valeur de base a été considérée comme un marqueur de LVRR. Sur l'analyse de régression logistique multi variable, GLS était la seule corrélation indépendante de LVRR ( $P < 0.004$ ). Une courbe ROC a identifié une valeur seuil pour GLS de -9,25 ( $P < 0,001$ ) associée à LVRR, avec une sensibilité et une spécificité de 81 et 74 %, respectivement.

Chez ces patients atteints d'IMs chronique, l'association entre GLS nettement altéré (moins négatif) ( $< 9,25$ ) et l'absence de remodelage inverse malgré le succès de MCi pourrait être attribuée à des changements structuraux et histopathologiques irréversibles rendant le VG incapable de subir le remodelage inverse en dépit d'une réduction significative de la surcharge de volume. Inversement, nous pouvons spéculer que les patients avec la fonction myocardique moins compromise peuvent avoir la réserve contractile résiduelle et être plus susceptibles de développer LVRR. Bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, le GLS s'est améliorée uniquement dans le groupe LVRR (de la base  $-12,8 \pm 3,3$  au suivi à court terme :  $-14,2 \pm 3,4$ ), confirmant l'effet bénéfique du déchargement de VG sur un substrat myocardique moins endommagé. Inversement, GLS ne s'est pas améliorée dans le groupe sans LVRR ( $-9,1 \pm 3,6$  au  $-8,7 \pm 1,6\%$ ). Il convient de noter que la taille de VG et la FEVG sont tous deux incapables de refléter le niveau de compromis inotrope qui est mieux reflété par l'analyse de suivi speckle, faisant de GLS un marqueur plus fiable. Il convient de noter que les paramètres écho cardiographiques conventionnels n'ont pas prédit LVRR, le speckle tracking pourrait représenter un outil d'appoint pour mieux stratifier les patients avec IMs et le dysfonctionnement systolique VG sévère.

Une autre étude faite par Sara Cimino et al. [173] a essayé de décrire l'incidence et les déterminants du remodelage inverse ventriculaire gauche (LVRR). Le remodelage inversé VG a été défini comme une diminution de 10 % dans le VTSVGi à 6 mois de suivi après l'implantation de Mitra Clip chez les patients présentant une insuffisance mitrale secondaire sévère (IMs) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG).

Une réduction significative de sévérité de l'IM et une amélioration dans la classe de la New York Heart Association (NYHA) ont été détectées chez tous les patients. Les patients de remodelage inverse ventriculaires gauches ont montré des valeurs inférieures significatives du score logistique d'Euro SCORE et de STS, de l'index ventriculaire gauche de volume télé-diastolique (VTDVGi), de la surface télé-systolique ventriculaire droite, et de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) à l'évaluation de base. À l'analyse multi variable, la valeur de référence du PAPS a été le seul prédicteur indépendant du LVRR. Chez les patients présentant LVRR, une amélioration significative du GLS, FEVG et une réduction de l'indice de volume auriculaire gauche ont été

détectés après 6 mois, tandis que dans le sous-groupe non-LVRR une augmentation significative de l'indice de volume ventriculaire gauche télé-systolique et télé-diastolique a été observée durant le suivi. [173]

Cependant, la réparation percutanée de la valve mitrale est accompagnée par le remodelage inverse seulement dans les sous-groupes spécifiques des patients d'insuffisance cardiaque. Ainsi, ces données seraient utiles pour identifier un sous-ensemble de patients dans lesquels l'intervention de Mitra Clip ne fournira pas les avantages attendus significatifs et ne changera pas l'histoire naturelle de la progression d'insuffisance cardiaque et finalement le pronostic.

Conformément à l'approche d'une étude par GLS de l'IMs, Antonio De Luca et al. [174] ont évalué la valeur pronostique de la réserve contractile du VG basée sur le GLS chez les candidats à la correction percutanée de l'IM secondaire et ses implications pour la sélection des patients. Les patients présentant une IC symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, et une régurgitation mitrale secondaire sévère peuvent bénéficier de la réparation mitrale percutanée de bord à bord (PMVR). Cependant, la sélection des patients demeure un problème central. Ils ont cherché à étudier le rôle potentiel de la réserve contractile ventriculaire gauche (LVCR) basée sur le GLS à l'échocardiographie de stress à la dobutamine (DSE) dans ce contexte. Tous les patients ont subi le DSE pour évaluer le LVCR (augmentation de FEVG  $\geq 5$  %; Augmentation de GLS  $\geq 2$  %; le volume d'éjection systolique VES [stroke volume SV] augmente  $\geq 20$  % de la valeur mesurée du SV).

Après DSE,  $LVCR_{GLS}$  a été associé à un meilleur soulagement de symptôme, à l'amélioration de l'IM, et au remodelage inverse de VG dans un suivi à court terme. Une amélioration significative de la GLS pendant l'ESD, avec l'histoire de l'hospitalisation pour IC et la thérapie bêtabloquante, ont été associés indépendamment au risque de décès/transplantation cardiaque/hospitalisations liées à l'IC. La réserve contractile ventriculaire gauche LVCR, évaluée par le DSE speckle-tracking, est associée à de meilleurs résultats après PMVR dans le cadre d'IC avancé. Amélioration de la fonction longitudinale a émergé, au-delà de la fraction d'éjection, comme un prédicteur indépendant de pronostic et pourrait améliorer la sélection des meilleurs candidats pour la correction percutanée d'IM secondaire. La moitié de ces patients présentant le  $LVCR_{LVEF}$  positif ont eu le  $LVCR_{GLS}$  négatif. En outre,  $LVCR_{LVEF}$  n'était pas prédictif du pronostic. Ceci est conforme aux observations précédentes et suggère la supériorité de l'imagerie de déformation pour l'évaluation de la fonction contractile de VG par rapport à une évaluation fonctionnelle basée sur le volume dans un état de surcharge de volume comme en présence d'IM sévère. [174]

Ceci souligne de façon spéculative que les principaux déterminants de pronostic à long terme sont principalement liés au statut de VG plutôt qu'à l'entité de l'IM elle-même. Dans ces circonstances, même en préconisant une confirmation supplémentaire, l'absence de réserve contractile pendant le

DSE reflète un stade plus avancé de la maladie sous-jacente, caractérisée par un remodelage plus étendu de VG et une probabilité plus faible de bénéficier de la correction de l'IM.

Enfin, ces observations suggèrent la nécessité d'une approche multiparamétrique pour l'identification des candidats optimaux pour PMVR, qui considère également l'évaluation de LVCR par étude d'imagerie de déformation. Par conséquent, les études futures avec un vrai groupe témoin seraient utiles pour déterminer si les patients avec un LVCR médiocre si devraient être candidats pour le PMVR par rapport à la thérapie médicale standard seule.

Une étude récente faite par Konstantinos Papadopoulos et al.[175] dont le but est d'identifier les prédicteurs d'échocardiographie de la réponse clinique et du remodelage ventriculaire gauche inverse (LVRR) chez les patients présentant une régurgitation mitrale secondaire (IMs) traitée avec Mitra Clip, et d'étudier les changements de GLS et de travail myocardique utilisant le speckle tracking après l'implantation de Mitra Clip dans les patients présentant une IM secondaire et d'identifier les prédicteurs écho cardiographiques de l'amélioration clinique et/ou du remodelage inverse de VG. Ils ont analysé rétrospectivement 86 patients à haut risque chirurgical présentant une IM secondaire sévère ; de ce nombre, 58 ont été implantés un Mitra Clip, et 28 ont reçu un traitement médical et ont servi de contrôles. L'analyse de la courbe ROC a révélé qu'une valeur seuil de GLS de -8,65 % (AUC 0,815, P = 0,007) était associée à une réduction de 20 % du volume télé-diastolique de VG (LVEDV) avec une sensibilité et une spécificité de 72 % et 70 %, respectivement.[175] La réparation de valve mitrale avec Mitra Clip a l'impact clinique et écho cardiographique positif dans les patients présentant une IM secondaire à 1 an après implantation. Les valeurs GLS conservées semblent être associées à un remodelage inverse de VG après l'intervention. Il est donc impératif d'identifier quels patients montreront une amélioration (« répondeurs ») et qui ne bénéficieront pas d'un bénéfice significatif de ce traitement invasif et coûteux.

Ainsi, ces marqueurs peuvent faciliter la sélection des patients indiquant les patients atteints d'IM secondaire sévère qui peuvent ne pas répondre à une réparation réussie par Mitra Clip en raison de la fibrose myocardique étendue et le manque de réserve myocardique. Ces résultats sont importants dans l'ère de la compréhension évolutive du l'IM secondaire dans les patients présentant la cardiomyopathie ischémique ou dilatée, le pronostic, et les ré hospitalisations sont déterminés par le degré de dysfonctionnement sous-jacent de VG (traditionnellement évalué par la fraction d'éjection). L'IM secondaire a longtemps été considéré comme une maladie de « spectateur » ayant un impact sur le pronostic mais un dysfonctionnement de « valve normale » en raison de la cardiomyopathie la valvulopathie devient si significative qu'elle est réellement le conducteur principal des événements cliniques défavorables. Ainsi, nous avons besoin des marqueurs du dysfonctionnement myocardique qui fourniront la clairvoyance sur la sévérité et le stade du dysfonctionnement de VG et en même temps des marqueurs indiquant la sévérité et l'impact de l'IMs coexistant.

## **B. Altération du strain longitudinal global chez les patients porteurs d'IM secondaire en dysfonction VG :**

Étant donné qu'il n'existe pas de consensus clair quant à savoir si l'intervention pour l'IM secondaire se traduit par un avantage pronostique, il reste discutable de savoir si l'intervention sur la valve mitrale à un stade précoce du dysfonctionnement systolique de VG pourrait avoir un impact sur le pronostic. Les résultats des études actuelles suggèrent que le GLS, reflétant probablement les dommages myocardiques du VG et la fibrose, est un meilleur marqueur pronostique que la FEVG. Le GLS pourrait donc faciliter la stratification des risques supplémentaires des patients atteints d'IM secondaire et aider à identifier ceux qui bénéficieront d'une intervention plus précoce d'où l'intérêt de notre étude pour caractériser cette catégorie de patients. Des études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires pour mieux définir le rôle du GLS et mieux identifier les valeurs limites.

Nous avons utilisé la valeur seuil de  $-7$  pour caractériser notre population [168-169] et la divisée en deux groupes de risque et de pronostic différents selon la valeur absolue de GLS : le premier groupe avec  $GLS < 7$  donc une déformation longitudinale globale très altérée de mauvais pronostic, et  $\geq 7$  pour le deuxième groupe. La prévalence des patients avec un  $GLS < 7$  est de (44,79%) dans notre population d'étude ce qui est proche de l'étude faite par Farnaz Namazi et al. [169] où il ont trouvé chez 650 patients avec IMs 301 présentant un  $GLS < 7$  (46,30%).

De nombreux travaux ont fait la preuve de l'utilité de ce paramètre pour le diagnostic, le suivi et le pronostic de pathologies cardiaques variées pour devenir aujourd'hui un examen indispensable en cardiologie conventionnelle [220, 221]. Son application a été largement étudiée dans des pathologies cardiaques variables associées à une dysfonction VG pour améliorer la précision diagnostique et pronostique de l'échographie.

Cependant, son étude dans l'IM secondaire avec FE basse a été décrite en 2016 à travers le travail de l'équipe de Leiden, qui a montré que le strain longitudinal global était plus altéré que la FEVG en cas d'insuffisance mitrale secondaire significative dans les cardiomyopathies dilatées non ischémiques. Les auteurs ont suggéré que le SLG serait moins sensible que la FEVG aux conditions de charge. Malgré une FEVG comparable, les patients avec IM secondaire sévère avaient des valeurs de SLG plus altérés que ceux avec fuite mitrale légère. Cela met en évidence que la dysfonction systolique du VG est mieux reflétée par le SLG que la FEVG en cas d'IM secondaire. [167] Depuis, plusieurs études ont cherché une valeur Cut-off qui prédit le remodelage inverse du VG et le pronostic après réparation percutanée des IM secondaires en dysfonction VG mais avec une différence de sensibilité et de spécificité. Cette variabilité peut être en partie expliquée par l'utilisation d'appareillage différent avec des valeurs non standardisées.

En effet, trois études prospectives ont montré la capacité du SLG à prédire l'incidence des événements cardiaques et le remodelage VG inverse après réparation percutanée de la valve mitrale par Mitra Clip

dans l'IM secondaire avec FE basse. Ainsi, le travail de Citro et al (2017) a permis d'identifier la valeur seuil du SLG (<9.25%), mesurée par speckle tracking, à partir duquel il est possible d'identifier les patients non répondeurs au traitement interventionnel de la fuite mitrale par Mitra Clip. [162] [173] [174] La valeur pronostique de GLS dans l'IM secondaire n'a pas été évaluée que récemment par une étude randomisée publiée dans le JACC (journal of the american college of cardiology) réalisée par Farnaz Namazi et al. [169] Cette étude a cherché de démontrer la valeur pronostique de GLS chez les patients atteints d'IM secondaire par rapport au FEVG. Un total de 650 patients avec IM secondaire ont été inclus. La population étudiée a été subdivisée en fonction de la valeur GLS (GLS < 7,0 %, fonction systolique VG altérée par rapport à GLS ≥ 7,0 %, fonction systolique VG préservée). Au cours d'un suivi médian de 56 mois les patients présentant un GLS plus altéré ont montré des taux de mortalité significativement plus élevés à un suivi de 1, 2 et 5 ans (13%, 23%, et 44%, respectivement) par rapport aux patients présentant une fonction systolique VG plus préservée (5%, 14%, et 31%, respectivement). Sur l'analyse multi variable, VG GLS < 7,0 % a été associé à une augmentation de la mortalité, tandis que FEVG ≤ 30 % ne l'était pas.

Une autre étude renforce notre choix du seuil GLS -7 pour diviser la population d'étude (à savoir patients avec FE basse < 50% et IMs) basée sur la stratification du risque par l'utilisation de GLS dans une cohorte des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. C'est l'étude d'Aude Mignot et al.[168] multicentrique chez 147 patients avec FEVG ≤ 47% et un sous-groupe d'IMs, montre en 2010 que la déformation longitudinale (GLS) permet la stratification du risque des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Des événements cliniques ont été observés chez 20% des patients au cours de la période de suivi de 12 mois. Sur l'analyse de la courbe ROC, la déformation longitudinale globale GLS avait la valeur pronostique la plus élevée (surface sous la courbe, 0,83) et la combinaison la plus élevée de sensibilité (73%) et de spécificité (83%), en utilisant une valeur seuil de -7%. Donc prouvant que l'évaluation de GLS est hautement faisable et fiable chez les patients présentant un dysfonctionnement VG et permettant la stratification du risque cardiovasculaire chez les patients insuffisants cardiaques avec une plus grande précision que la FEVG.[168]

1 <sup>er</sup> auteur	Année et type d'étude	Population d'étude	inclusion	Principale découverte
<b>Kamperidis et al. [167]</b>	2016 cas-témoin	75(+75 témoins)	Cardiomyopathie non ischémique avec IM	IMs associé à une baisse de FEVG et GLS
<b>Citro et al. [162]</b>	2017 prospective	41	IMs bénéficiée de MitraClip	Baisse de GLS < 9,25 prédicteur d'évènement et absence de remodelage inverse
<b>Cimino et al. [173]</b>	2019 prospective	45	IMs bénéficiée de MitraClip	Amélioration de GLS et FEVG après l'implantation de MitraClip
<b>De Luca et al. [174]</b>	2019 prospective	33	IMs candidats à l'implantation de MitraClip	Augmentation de GLS +2% associée à l'amélioration de l'IM et des symptômes et moins d'évènements
<b>Namazi et al. [169]</b>	2019 transversale rétrospective	650	IM secondaire	GLS < 7 prédicteur de mortalité
<b>Kostantinos et al. [175]</b>	2020 cas-témoin	58(+28 témoins)	IM secondaire sévère	GLS prédicteur de remodelage inverse après Mitra clip
<b>Notre étude</b>	2021 transversale évaluative	96	IM secondaire	GLS associée à la sévérité de l'IMs et les marqueurs de contractilité VG (FE-dp/dt)

Tableau 97 : Principales études sur le GLS et l'Insuffisance mitrale secondaire (IMs)

A partir du tableau précédent, on constate que peu de travaux se sont intéressés à l'analyse du SLG chez les patients avec fuite mitrale secondaire et FEVG basse.

Cela s'explique, en partie, par l'absence de paramètres échographiques précise permettant l'identification des patients qui tireront le meilleur bénéfice après réparation valvulaire, mais aussi par le fait qu'il existe une incertitude concernant l'impact du traitement interventionnel ou chirurgical sur le pronostic de ces patients. Le tableau ci-dessous résume les résultats des différentes études qui ont rapporté les valeurs de la moyenne du strain longitudinal global chez les patients porteurs de fuite mitrale secondaire avec FEVG basse.

	SLG moyen	FEVG(%)
<b>Kamperidis et al. [167]</b>	8,93 ± 3,65	31 ± 10
<b>Citro et al. [162]</b>	11.3 ± 3.9	34.4 ± 5.4
<b>Cimino et al. [173]</b>	6.4 ± 3.5	29 ± 11
<b>De Luca et al. [174]</b>	8.3 (6.3 - 10)	29 (26-36)
<b>Namazi et al [169]</b>	7,2 (5,2 - 9,9)	29 ± 10
<b>Notre étude</b>	7,22 ± 2,73	32,43 ± 8

Tableau 98 : Les valeurs de la moyenne du strain GLS chez les patients porteurs de fuite mitrale secondaire avec FEVG basse.

On constate, que la moyenne du SLG dans notre population est parmi les plus faibles. Cette valeur basse est aussi constatée dans la population de Namazi et al et la population de Cimino et al. Ainsi, même si la moyenne de la FEVG dans notre population est relativement plus grande par rapport à celles retrouvées dans les autres études (FEVG =  $32.43 \pm 8 \%$  vs  $29 \pm 10 \%$  pour l'étude de Namazi,  $29 \pm 11\%$  pour Cimino et al,  $29 \%$  (26-36) pour De Luca et al et  $31 \pm 10\%$  pour Kamperidis et al) le strain permet de mieux refléter le dysfonctionnement myocardique régional par rapport à la FEVG.

**\*Comparaison de notre étude avec les principales études sur le GLS et la régurgitation mitrale secondaire :**

L'évaluation de la fonction VG dans l'IMs fait récemment l'objet de plusieurs études la première faite en 2016 par l'équipe de Vasileios Kampridis et al. [167] étudiant principalement l'IMs chez des patients en dysfonction VG dans les cardiomyopathies dilatées, le GLS dans cette étude est associé à la sévérité de l'IMs et la FEVG, dans notre étude nous avons trouvé ce lien avec une forte corrélation entre le GLS et la FEVG suivant la sévirété de l'IMs. Les études faites par Citro et al. [162] Cimino et al. [173] et Konstantinos et al. [175] dans le domaine de MitraClip et le rôle de GLS pour objectiver le remodelage inverse de VG et son effet sur les paramètres cliniques et échocardiographiques ainsi que le pronostic avec effet bénéfique de l'intervention sur la valve mitrale chez des patients dont le GLS est un prédicteur de remodelage inverse. notre étude est cohérente avec les résultats trouvés qui montre que chez les patients avec un  $GLS \geq 7$  les paramètres cliniques et échocardiographiques ont tendance d'être moins sévères représentant les sous-groupes après MitraClip dans les études précédentes [162-173-175] avec GLS aussi comme prédicteur de remodelage inverse évalué par des paramètres échocardiographiques. Une étude aussi faite par Antonio De Luca et al. [174] montre l'existence de réserves contractiles basée sur l'échocardiographie de stress et le GLS permet la sélection des candidats pour la réparation mitrale et de caractériser cette population chose faite dans notre étude pour donner un profil clinique et échocardiographique particulier basé sur les paramètres de fonction VG (dp/dt, FEVG, GLS) et les critères qualitatifs et quantitatifs de la valve mitrale. En fin l'étude de Farnaz Namazi et al. [169] confirme le rôle pronostic de  $GLS < 7$  comme seuil chez les malades dont l'évolution est défavorable correspond dans notre étude à un groupe avec une altération sévère de la contractilité et présentant un stade avancé de dysfonction VG où les paramètres cliniques et échocardiographiques sont plus graves.

Le contraste frappant dans les résultats des études randomisées sur l'IMs (MITRA FR/COAPT) a déclenché beaucoup d'investigations, dont la nôtre fait partie, pour bien définir, identifier et caractériser cette pathologie complexe en utilisant des paramètres qui ajoutent un plus dans cette évaluation comme le GLS, Namazi et al. [169] évaluent l'utilité pronostique de GLS chez les patients atteints d'IM secondaire. Un  $GLS < 7,0 \%$  est demeuré un prédicteur indépendant de la mortalité, la faible GLS est associée à des taux de mortalité et d'événements cardiaques plus élevés pendant le suivi, peu importe la stratégie de gestion.

Avoir un GLS de base plus faible GLS signifie également avoir une plus faible chance de remodelage inverse de VG après Mitra clip confirmé par les travaux de Citro et al. [162] Cimino et al. [173] et Konstantinos et al. [175], tout en ayant une réserve contractile avec une augmentation de GLS pendant le stress dobutamine est associée à l'amélioration des symptômes et la chance de remodelage inverse montré par l'étude faite par Antonio De Luca et al. [174]. Dans l'ensemble, GLS peut contribuer à la prise de décision dans la gestion de l'IMs.

Nous savons que GLS est une mesure robuste et sensible de la fonction systolique VG nous avons montré que l'altération du GLS est en corrélation avec une plus grande sévérité de l'IMs, reflétant une altération systolique, ceux-ci pourraient alors mener à un pronostic plus mauvais et à l'absence de remodelage VG après intervention.

Le concept récemment décrit d'IM secondaire proportionné et disproportionné suppose que le dispositif Mitra Clip peut n'avoir aucun avantage pour les patients IM proportionnés avec un VTDTV important (MITRA-FR-type) mais améliore des résultats dans l'IM disproportionnée avec VTDTV moins important (patients de type COAPT). Les constatations que nous avons fait dans notre étude et que un GLS plus altéré associé à des volumes ventriculaire plus importants suggère un remodelage VG plus avancé et une transformation fibreuse diminuant la contractilité et favorise la dilatation VG. La même conclusion faite par Namazi et al. [169] ils ont également constaté que l'indice VTDTV était associé à la mortalité, semblable au GLS, mais pas à la FEVG. Le GLS très faible peut être une raison de ne pas entreprendre d'intervention en raison d'une survie plus faible, d'une moindre probabilité de remodelage inversé et d'une probabilité plus élevée d'IM proportionnée. Lacunes dans les études actuelles demeurent. La question de savoir quels patients atteints d'IM secondaire sévère devraient bénéficier de mitra clip et quand ce dispositif doit être indiqué ou contre-indiqué basé sur des seuils de GLS reste inconnue.

Il y a beaucoup de place pour l'amélioration des modèles multi variables existants dans l'IM secondaire pour qu'il soit utilisé cliniquement. Les approches comprennent l'analyse d'autres types de strain (c.-à-d. circonférentiels, régionaux, ventriculaire droite ou auriculaire gauche), la dispersion mécanique, la nouvelle méthode de dérivation des modèles, comme l'apprentissage automatique, et d'autres résultats au-delà de la mortalité. Les auteurs doivent être félicités pour avoir signalé cette cohorte la plus importante à ce jour en évaluant l'utilisation pronostique de GLS dans l'IM secondaire. Avec d'autres études connexes, la réduction de la GLS semble être associée à un pronostic plus mauvais et à moins de chance de remodelage inversé de VG après intervention.) D'autres recherches sont justifiées pour déterminer qui exactement devrait être sélectionné pour les procédures de valve mitrale basées sur le GLS et d'autres facteurs. Cependant, nous pouvons conclure à partir des preuves actuelles que le GLS peut être l'un des déterminants importants pour l'indication, ou contre-indication, d'intervenir dans l'IM secondaire. [189]

## **Autres applications de strain dans l'IMs :**

**A\*** Le mécanique de torsion est considéré comme indicateur de dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche plus avancé dans la régurgitation mitrale secondaire, Elena Kinova et al.[185] Ont fait une analyse 2D Speckle-Tracking chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée. Chez les patients CMD, le profil de torsion était plus altéré dans les IM sévères. Le BR (rotation basale) endocardique, la torsion endocardique et le CSmid (strain circonférentiel mid ventriculaire) peuvent être utilisés comme indicateurs de dommage structurel avancé de l'architecture de paroi myocardique.

Ainsi, le Twist et la torsion peuvent être un marqueur sensible du remodelage de l'architecture de la paroi VG, utile dans le suivi de la progression de la maladie et de la réponse au traitement. on a émis l'hypothèse que des paramètres de torsion sévèrement réduits dans la CMD, avec un dysfonctionnement systolique et une IM secondaire, peuvent distinguer les patients présentant un remodelage du VG plus avancé de ceux présentant un potentiel de remodelage inverse. Cette étude a démontré que le BR VG et la torsion étaient significativement plus réduits chez les patients atteints d'IM sévère, malgré une taille, une géométrie et une FE similaires du VG.

Récemment, Notomi et al.[118]ont testé si la préservation de la torsion VG, définie comme la différence nette entre les angles de rotation des niveaux apical et basal, est un indicateur pronostique du résultat après chirurgie mitrale pour l'IM chez les patients atteints de CMD. Le pronostic après chirurgie mitrale dépend de l'effet du déchargement volumique, c'est-à-dire de la «viabilité, du remodelage inverse». Un indice de sphéricité VG plus élevé, une torsion systolique plus modifiée et un degré plus élevé de fibrose myocardique représentent un remodelage inverse plus limitée. Le degré de réserve contractile VG évalué par stimulation inotrope dans l'insuffisance cardiaque symptomatique chronique, peut jouer un rôle dans les recommandations de chirurgie de la valve mitrale. Cette étude a démontré que la perte de torsion reflète des lésions cardiaques structurelles irréversibles, ce qui rend le remodelage inversé impossible après la chirurgie. Cette conclusion peut élargir le pronostic après une chirurgie de la valve mitrale au-delà de l'amélioration du VG. Être capable d'identifier la perte de torsion peut prédire quels patients ne bénéficieront pas de la chirurgie et lesquels s'amélioreront avec un traitement médical.

La mesure de la déformation longitudinale VG est recommandée dans le cadre de l'examen écho cardiographique, mais la mécanique de torsion n'est pas encore intégrée dans la pratique clinique.

**B\*** Leen van Garsse et al. [186] montre qu'après annuloplastie restrictive pour la régurgitation mitrale ischémique évaluée par speckle tracking échocardiographie bidimensionnelle la déformation auriculaire gauche corrélée aux paramètres volumétriques correspondants.

**C\*** Dans la régurgitation mitrale fonctionnelle atriale les mécanismes précis par lesquels la FA provoque l'IM restent incomplètement compris. Parce que l'anneau mitral est constitué d'un plan de

tissu fibreux sans éléments contractiles intrinsèques, la dynamique annulaire est déterminée passivement par la mécanique myocardique extrinsèque OG et VG. L'anneau normal est dynamique, avec une contraction Ant-Post et une hauteur annulaire accrue entraînant une forme de selle annulaire accentuée pendant la systole. Dans le rythme sinusal normal, il existe également une composante pré systolique de la contraction annulaire, qui est importante pour préparer la valve mitrale à la normale fermeture.

Mihaila et al. [187] ont démontré que 61% de la contraction de la zone annulaire totale se produit avant la systole, soulignant l'importance de l'influence auriculaire sur la dynamique annulaire. Aussi l'effet tourbillon de flux sanguin et expansion systolique de la racine aortique participe à la fermeture de la valve mitrale. Une observation récente montre que VG GLS est normalement couplé à l'approfondissement de la selle annulaire, qui réduit également géométriquement la zone annulaire dans la direction Ant-Post. Ces mécanismes expliquent la corrélation de VG GLS avec la gravité d'IM dans notre étude. Pour mettre en perspective, dans un rythme sinusal normal, le dynamique annulaire pré systolique est couplé à la contraction auriculaire, alors que les mouvements annulaires systoliques sont liés à la contraction ventriculaire. Les effets dynamiques de la FA sur la dynamique annulaire peuvent ainsi être considérés comme une altération d'une forme majoritairement 'atriogénique' dans un mécanisme annulaire uniquement 'ventriculogénique'.

**D\*** en fin dans l'IM primaire Amgad Mentias et al [188] ont évalué la capacité d'effort chez les patients asymptomatiques présentant une insuffisance mitrale primaire significative et l'effet indépendant de GLS ventriculaire gauche. Sur la régression logistique, VG-GLS au étaient des prédicteurs indépendants de la capacité d'exercice. La présente étude est la première à rapporter une association indépendante entre VG GLS et une FE altérée chez des patients asymptomatiques avec IM primaire sévère, VG non dilaté et EF préservée. Ces résultats soutiennent potentiellement l'utilisation de strain longitudinale globale VG pour détecter un dysfonctionnement myocardique qui pourrait avoir un impact fonctionnel important.

### **C. Corrélation entre le seuil de SLG prédicteur de mauvais pronostic et les différents paramètres :**

L'évaluation pronostique de l'IM secondaire en dysfonction VG est une étape importante de la prise en charge de cette pathologie. Même si l'évaluation de la fonction VG en 2D reste primordiale en terme diagnostique et pronostique, nous avons besoin en pratique d'autres marqueurs plus reproductibles. En effet, l'étude de Namazi F et al a souligné le rôle du SLG comme un facteur pronostic indépendant pour prédire la progression de l'IM secondaire en dysfonction VG en terme de mortalité cardio vasculaires. [169]

Dans ce qui suit, nous allons comparer les caractéristiques cliniques et échocardiographiques de nos patients en fonction du degré d'altération de SLG à celle de la population de Namazi F et al, l'unique étude qui a rapporté une valeur seuil du SLG prédictive d'un sur risque de mortalité.

Dans notre étude, les caractéristiques basales des patients du groupe  $SLG < 7\%$  ( $n = 43$ ) et du groupe  $SLG \geq 7\%$  ( $n = 53$ ) se sont avérées comparables : âge ( $60,0 \pm 12,3$  versus  $64,2 \pm 11,7$  ans ;  $p = 0.093$ ), sexe ( $60,4\%$  versus  $58,4\%$  d'hommes).

On constate qu'il n'existe pas de différence significative entre les caractéristiques basales de nos patients groupe  $SLG < 7\%$  et celle Namazi F et al en termes d'âge et sexe : âge ( $60 \pm 12$  versus  $65 \pm 11$  ans), sexe ( $60\%$  versus  $71\%$  d'hommes). De même, pour les patients du groupe  $SLG \geq 7\%$  : âge ( $64 \pm 11$  versus  $67 \pm 11$  ans), sexe ( $58\%$  versus  $65\%$  d'hommes).

De même, les facteurs de risque cardiovasculaires sont comparables entre les deux groupes, sauf pour le diabète, plus fréquent dans le groupe  $SLG < 7\%$ . En effet, les patients diabétiques ont un plus mauvais pronostic que les autres notamment dans le cadre de la cardiomyopathie ischémique, comme cela a été montré dans les travaux de De Groot et al. en 2004. Dans cette étude, au sein d'une population de patients insuffisants cardiaques, les patients avec cardiomyopathie ischémique et diabétiques sont ceux qui ont le taux de mortalité le plus élevé au cours du suivi à long terme. [222]

On constate aussi que les facteurs de risque cardiovasculaires sont comparables entre les deux populations selon le seuil de SLG de  $-7\%$ , sauf pour le diabète, plus fréquent dans le groupe  $SLG < 7\%$  de notre population par rapport à la population de Namazi F et al ( $63\%$  versus  $21\%$ ).

De plus, l'étiologie ischémique de l'IM secondaire est noté plus fréquemment dans le groupe  $SLG < 7\%$  que dans le groupe  $SLG \geq 7\%$ , avec respectivement  $67\%$  versus  $58\%$ , mais la différence n'atteint pas le seuil de significativité statistique.

L'étiologie ischémique de l'IM secondaire est prédominante dans le groupe  $SLG \leq 7\%$  de notre population par rapport à celui de la population de Namazi F et al ( $67\%$  versus  $50\%$ ), contrairement au groupe  $SLG > 7\%$  où l'étiologie ischémique est comparable entre les deux populations sans qu'elles soient complètement superposables ( $58\%$  versus  $54\%$ ).

L'origine ischémique de l'insuffisance cardiaque d'une manière générale est décrite comme facteur pronostique défavorable dans de nombreuses études [223,224], même si les deux études ne confirment pas ce résultat.

Par ailleurs, le statut fonctionnel stade 3 ou 4 est noté plus fréquemment dans le groupe  $SLG < 7\%$  que dans le groupe  $SLG \geq 7\%$ , avec respectivement  $74.41\%$  versus  $35.84\%$ ,  $p < 0.001$ . En effet, le stade fonctionnel NYHA III-IV s'avère un facteur déterminant dans la mortalité retrouvée dans la majorité des études. [225, 226] Ce ci concorde avec notre étude qui a trouvé que les limitations

fonctionnelles majeures (classes III et IV NYHA) sont corrélées de manière significative avec l'altération sévère du SLG (SLG <7%). Ainsi, cela confirme l'idée qu'il existe bien une liaison entre l'altération sévère du SLG et un sur risque de mortalité.

Par ailleurs, le statut fonctionnel stade 3 ou 4 du groupe SLG <7% de notre population est comparable à celui de la population de Namazi Fet al (74%).

En ce qui concerne l'incidence de l'insuffisance rénale, elle est significativement plus élevée dans le groupe SLG<7% (35% vs 6%, p<0.001). Ainsi, elle constitue aussi un facteur pronostique statistiquement significatif en analyse univariée. Dans la littérature, l'insuffisance rénale constitue un facteur de risque indépendant de morbi mortalité à court, moyen et long terme, démontré dans une large cohorte prospective.[227] Différentes raisons peuvent expliquer son rôle péjoratif : d'une part, elle est connue depuis longtemps comme un facteur de risque de mortalité cardio vasculaire dans l'insuffisance cardiaque [228]; d'autre part, elle peut conduire à une limitation du traitement médicamenteux en cas de dysfonction VG.

La répartition des facteurs de risque cardiovasculaires dans l'étude de Namazi F et al : ayant comparé entre les patients atteints d'IM secondaire en dysfonction VG selon le degré d'altération du SLG (seuil de – 7%) est illustrée dans le tableau suivant :

	Etude de Namazi F et al			Notre étude		
	SLG < 7% (n=301)	SLG ≥ 7% (n=349)	P	SLG ≤ 7% (n=43)	SLG > 7% (n=53)	P
<b>Age</b>	65 ± 11	67 ± 11	<b>0.009</b>	60± 12	64± 11	0,093
<b>Hommes</b>	71%	65%	0.072	60 %	58 %	0,844
<b>HTA</b>	34%	44%	<b>0.010</b>	42 %	41 %	0,970
<b>Diabète</b>	21%	24%	0.254	63%	13%	<b>&lt;0.001</b>
<b>NYHA III et IV</b>	74%	69%	<b>0.031</b>	74%	36%	<b>&lt;0.001</b>
<b>IM ischémique</b>	50%	54%	0.241	67%	58%	0,367

Tableau 99 : Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires dans l'étude de Namazi F et al

L'étude de Namazi F et al, avait montré une corrélation positive entre la dégradation de la FEVG, les dimensions ventriculaires gauches et le degré d'altération du SLG. En effet, alors que les dimensions ventriculaires gauches sont significativement plus importantes, la FEVG est significativement plus altérée par rapport au groupe SLG> 7%. Ces résultats sont en accord avec ce qui a été rapporté dans notre étude.

Dans notre série la sévérité de l'IM (SOR 0,27± 0,12 vs 0,20± 0,10) apparaît clairement en univarié comme facteur prédictif d'une altération du SLG < 7% avec un p= 0.002.

Le rapport E/È, paramètre reflétant les pressions de remplissage du VG est un facteur majeur associé à une mortalité accrue. Dans notre étude, le rapport E/È est significativement plus élevé dans le groupe

SLG < 7%. De même, ce rapport est significativement plus élevé dans le groupe SLG < 7% de l'étude de Namazi Fet al.

La fonction du ventricule droit et les pressions artérielles pulmonaires ont une valeur prédictive puissante sur la mortalité. [229,230] Dans l'étude de Namazi F et al, le TAPSE et la PAPS sont significativement plus élevés dans le groupe SLG <7%. Il en est de même dans notre série ou ils ressortaient comme facteurs significativement corrélés à l'altération sévère du SLG en analyse uni variée.

La répartition des paramètres échographiques dans l'étude de Namazi F et al : ayant comparé entre les patients atteints d'IM secondaire en dysfonction VG selon le degré d'altération du SLG (seuil de – 7%) est présentée dans le tableau suivant :

	Etude de Namazi F et al			Notre étude		
	SLG < 7% (n=301)	SLG ≥ 7% (n=349)	P	SLG ≤ 7% (n=43)	SLG > 7% (n=53)	P
<b>FE VG</b>	23 ± 07	33 ± 11	<b>&lt;0.001</b>	26 ± 05	37 ± 06	<b>&lt;0.001</b>
<b>VTDI</b>	124 ± 45	92 ± 31	<b>&lt;0.001</b>	143 ± 20	100 ± 22	<b>&lt;0.001</b>
<b>VTSI</b>	96 ± 40	63 ± 27	<b>&lt;0.001</b>	106 ± 19	64 ± 20	<b>&lt;0.001</b>
<b>E/È</b>	26 ± 16	23 ± 27	<b>0.084</b>	16 ± 3	11 ± 03	<b>&lt;0.001</b>
<b>PAPS</b>	42 ± 14	39 ± 13	<b>0.020</b>	41 ± 08	33 ± 06	<b>&lt;0.001</b>
<b>TAPSE</b>	15 ± 04	16 ± 5	<b>&lt;0.001</b>	15 ± 02	17 ± 01	<b>&lt;0.001</b>

Tableau 100 : Répartition des paramètres échographiques dans l'étude de Namazi F et al.

Au final, nous avons pu démontrer l'association du degré d'altération du SLG avec les paramètres échographiques et cliniques qui oriente vers la sévérité de l'insuffisance mitrale secondaire avec FEVG basse. Le SLG a été corrélé au stade de la NYHA, le diabète, l'insuffisance rénale, le Bloc de branche gauche, le traitement médicamenteux (bétabloquant, les anti aldostérone) et aux paramètres échographiques suivants : surface sous la tente mitrale, la hauteur de coaptation, vitesse de l'onde E mitrale, le profil de remplissage (E/A, E/È), le diamètre de la vena contracta, la surface de l'orifice régurgitant, la volume régurgité, les volumes VG, la surface (OG, OD), la PAPS , la Dp/Dt, FEVG et la fonction VD. Mais dans l'étude multivariée incluant tous ces paramètres, seule la Dp/Dt, la FEVG < 30% sont associée d'une manière significative à l'altération sévère du SLG.

Cette étude montre également en analyse multivariée qu'il existe bien un lien entre l'altération du SLG et certains paramètres cliniques, notamment la sous prescription du traitement médicamenteux (bétabloquant et l'anti aldostérone) et le diabète. En effet, dans notre série le diabète est corrélé de manière significative à l'altération du SLG en uni varié p<0.001 et reste un puissant facteur prédicteur de l'altération sévère du SLG en régression logistique avec un Odds ratio à 8.01, un intervalle de confiance à IC à 95% OR [1.13 - 56,71] et un p=0,03.

Par contre, les résultats étaient non significatifs en multivariée avec d'autres paramètres, notamment le stade de la NYHA, la pression artérielle pulmonaire et la dysfonction VD, probablement en rapport avec le degré de sévérité de l'IM à l'inclusion (SOR moyen =  $0,23 \pm 0,11$  cm<sup>2</sup>) et l'exclusion des insuffisances mitrales en fibrillation auriculaires.

### **Conclusion de la discussion :**

En pratique la fraction d'éjection ventriculaire reste la pierre angulaire de l'évaluation de la fonction systolique du ventricule gauche.

Cependant, ce paramètre est très dépendant des conditions de charge et, en particulier, de post charge. Ainsi, la contractilité peut être franchement altérée et les indices de performance systolique relativement conservés si la post charge est réduite, comme c'est le cas dans l'insuffisance mitrale sévère.

L'évaluation de la composante longitudinale de la FEVG par la mesure du strain longitudinal devrait s'intégrer systématiquement en complément de la FEVG pour offrir une évaluation plus sensible de la fonction systolique du ventricule gauche chez les patients présentant une insuffisance mitrale secondaire en dysfonction VG.

Une valeur altérée du strain longitudinal du VG  $< 7\%$  était associée à une incidence plus importante d'événements cardiaques dans le travail de Namazi F et al. Cependant l'analyse des images de strain myocardique nécessite une rigueur dans l'acquisition et une expérience clinique pour critiquer sa mesure afin de valider la performance intrinsèque de cette technique. Dans notre travail, le diabète, la sous prescription du traitement médicamenteux, la Dp/Dt et la FEVG  $< 30\%$  sont les principaux facteurs associés à l'altération sévère du SLG d'une manière indépendante. Des études de cohorte de plus large effectif sont nécessaires avec cette approche échographique afin de mieux définir et prédire le devenir de ces patients avec fuite mitrale en dysfonction VG.

### **F/ Biais et Limitations de l'étude :**

#### **a-BIAIS DE L'ÉTUDE:**

L'étude descriptive en un seul temps a toutefois ses limites qui méritent d'être considérées lors de l'interprétation des résultats

##### **1. Biais de sélection:**

L'étude comporterait certaines limites et sources possibles de biais, les malades sont sélectionnés à partir des cardiopathes dans une consultation (population générale) puis nous avons sélectionné l'IMs (population d'étude) parmi les patients présentant une IM (population cible).

##### **2. Biais d'analyse:**

Nous avons mesuré uniquement la déformation globale longitudinale, mais non pas les mesures radiales et circonférentielles. Cette mesure a été choisie parce que la déformation longitudinale a été bien validée avec la FEVG dans les études précédentes.

### **3. Biais de confusion:**

Contrairement aux types de biais précédemment décrits, les facteurs confondants sont des facteurs conduisant à des résultats erronés que l'on pourrait quantifier. On peut aussi en tenir compte dans l'analyse multivariée afin d'en éliminer l'effet.

#### **b-LIMITATIONS DE L'ÉTUDE :**

La nature transversale de cette étude peut limiter la généralisation des résultats. La sévérité de l'IM secondaire dépend des conditions hémodynamiques prédominantes, mais seulement les patients stables ont été inclus. Il convient de reconnaître que la mesure de GLS est propre au fournisseur (vendor-specific), bien que la différence avec d'autres appareils ait été démontrée comme modérée. Dans cette étude, un logiciel spécifique au fournisseur a été utilisé, et cela doit être pris en considération lors de l'évaluation de GLS avec différents logiciels, la petite taille de cohorte d'étude pourrait limiter l'impact d'observations. Cependant, pour autant que nous sachions le rôle de l'évaluation du GLS avec chez les patients présentant une IM secondaire, suggérant une nouvelle indication possible pour l'utilisation de GLS dans la prévision des résultats et donc aider à la sélection des patients. Nous considérons nos résultats comme générant des hypothèses. Ces résultats préliminaires doivent être confirmés dans les grandes séries. L'applicabilité de l'imagerie de déformation pourrait avoir quelques limitations principalement dues à la fréquence cardiaque élevée et au mouvement accru de cœur. Dans cette cohorte, 10 % de la population globale avait une qualité d'image sous-optimale et ont été exclues de l'étude. Une bonne qualité d'image et une acquisition méticuleuse avec un protocole dédié peuvent permettre une plus grande applicabilité de l'analyse de strain. La recherche future est préconisée pour identifier un seuil spécifique de GLS dans l'IM secondaire.

La présence d'une limitation technique pour le speckle tracking, ce dernier est dépendant de la cadence d'images et de la résolution de l'image, ce qui explique la possibilité de ne pas pouvoir analyser la totalité des segments concernés même si la faisabilité reste bonne ; notre travail s'est confronté à cette difficulté prévisible, même si le taux de réussite d'obtention du SLG reste relativement satisfaisant quand il est comparé aux données de la littérature.

Les limites de performance diagnostique associées aux techniques d'imagerie médicale sont souvent induites par les biais de mesure qu'elles entraînent, avec une variabilité de la mesure propre à la technique ou aux différents opérateurs. Ainsi, l'obtention du strain myocardique provient de deux étapes distinctes, avec plusieurs risques de biais de mesure entraînant une variabilité intra- ou interindividuelles.

Enfin, la mesure du SLG doit être précise, exacte et reproductible (reproductibilité intra observateur et inter observateur). Or, dans notre travail, nous n'avons pas effectué de mesure de la reproductibilité intra observateur ni inter observateur.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### \*CONCLUSION :

L'Insuffisance Mitrale secondaire demeure un véritable problème diagnostique, thérapeutique et associe à un pronostic défavorable. Sur le plan diagnostique la nécessité d'une évaluation multiparamétrique permettant d'obtenir des mesures plus précises et proches de la réalité. Puisque les recommandations sont basées sur la SOR pour quantifier la sévérité de l'IM qui est un seul paramètre de fiabilité limité surtout en cas d'IMs (forme elliptique en croissant) et un objet de différence entre guidelines (ESC vs AHA/ACC) donc l'IM c'est pas uniquement la SOR.

En raison du caractère dynamique de l'IMs l'évaluation de la fonction VG est primordiale puisque c'est un composant pronostic déterminant et physiopathologique important. L'évaluation de la fonction systolique longitudinale par le 2D strain donne un nouvel aperçu de la fonction myocardique qui pourrait améliorer la compréhension physiopathologique et identifier les patients à haut risque qui pourraient bénéficier d'un programme de traitement particulier (médical, MitraClip ou chirurgie) et permettre de séparer la notion d'IM importante d'IM sévère par dysfonction VG dépassée.

Notre étude représente la première à avoir étudié l'ensemble des paramètres cliniques et échocardiographiques associés à la baisse importante de la fonction systolique longitudinale en cas d'IMs avec FE basse. Nous avons mis en évidence :

- L'altération significative de GLS dans l'insuffisance mitrale secondaire ( $GLS < 7$ ) est associée à des symptômes plus sévères chez des patients souvent sous traités (absence de BB et d'anti aldostérone). Le diabète et le tabagisme sont des facteurs de risque fréquents.
- Le lien très significatif entre les paramètres échocardiographiques de l'IMs sévère (tenting, VC, SOR) et un GLS plus altéré.
- Dans l'évaluation multiparamétrique de l'IM secondaire, la fonction et les dimensions VG (index de sphéricité, VTDVG, VTCVG) sont très importants dans l'étude de cette pathologie complexe, la valeur de GLS dans le diagnostic de sévérité est établie dans plusieurs études et doit avoir une place.
- Le rôle de GLS est très important pour caractériser les patients présentant une IM secondaire et doit faire partie des paramètres d'évaluation pour la décision thérapeutique et l'estimation pronostic.
- Un pourcentage élevé des malades sous-traités par BB et antialdostérones.
- Nous avons pu confirmer le rôle négatif d'une altération sévère de GLS ( $< 7$ ) sur la classe fonctionnelle NYHA.
- La forte et nette corrélation entre le GLS et les paramètres de fonction systolique (FEVG) et de contractilité (dp/dt).

L'étude du GLS dans notre groupe de patients permettant de caractériser deux catégories de malade. Mais, la pertinence clinique de ces résultats doit être basée sur des études de suivi à long terme.

Ce constat, suggère quelques questions de recherche qui pourraient améliorer dans le futur la compréhension de certains phénomènes liés à l'IMs. Il serait pertinent d'intégrer dans les futurs protocoles de recherche les marqueurs de fibrose myocardique et de lancer des études prospectives pour établir le lien entre le GLS et des thérapeutiques appropriées en prenant comme paramètre de référence l'amélioration du GLS dans le temps.

**\* PERSPECTIVES :** Les études futures pourraient utiliser le GLS pour identifier des patients présentant une IM secondaire susceptible de bénéficier d'une intervention valvulaire précoce.

**\*RECOMMANDATIONS**

Le service de cardiologie pourrait s'enrichir d'une unité d'exploration de la fonction longitudinale, permettant une prise en charge bien codifiée des patients atteints d'IMs reposant sur les principes suivants :

L'initiation d'un programme d'éducation thérapeutique efficace avec évaluation de l'adéquation des stratégies thérapeutiques mises en pratique avant l'évaluation de l'importance ou la sévérité de l'IMs.

Une analyse systématique de la fonction systolique longitudinale devrait être réalisée chez tous les patients IMs et le mesuré en concomitance avec la FEVG et le dp/dt.

Sauf contre-indications, généraliser le traitement par BB et antialdostérone à tous les malades porteurs d'IMs, avec baisse du FEVG et les inclure dans le traitement.

L'analyse de cette fonction longitudinale doit faire une partie de l'évaluation multiparamétrique de l'insuffisance mitrale secondaire.

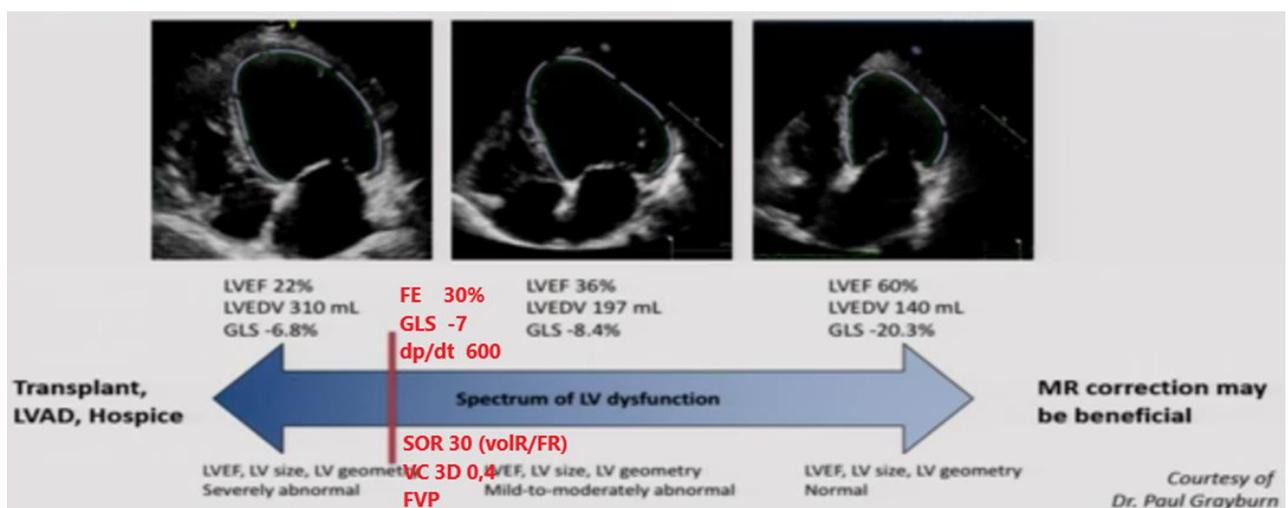


Figure 115 : spectrum IMs et GLS.

## D / BIBLIOGRAPHIE:

1. Agricola, E., et al., Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *European Journal of Echocardiography*, 2007. **9**(2): p. 207-221.
2. Members, A.T.F., et al., Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2012. **33**(19): p. 2451-2496.
3. Piérard, L.A. and P. Lancellotti, The Role of Ischemic Mitral Regurgitation in the Pathogenesis of Acute Pulmonary Edema. *New England Journal of Medicine*, 2004. **351**(16): p. 1627-1634.
4. Grigioni, F., et al., Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation*, 2001. **103**(13): p. 1759-1764.
5. Lancellotti, P., et al., European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 2010. **11**(4): p. 307-32.
6. Maréchaux, S., et al., Functional mitral regurgitation: a link to pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*, 2011. **17**(10): p. 806-12.
7. Ennezat, P.V., et al., Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure with Reduced or Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Cardiology*, 2013. **125**(2): p. 110-117.
8. Lehmann, K.G., C.K. Francis, and H.T. Dodge, Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. TIMI Study Group. *Ann Intern Med*, 1992. **117**(1): p. 10-7.
9. Lamas, G.A., et al., Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation*, 1997. **96**(3): p. 827-33.
10. Bursi, F., et al., Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*, 2005. **111**(3): p. 295-301.
11. Ma, H.H., et al., Mitral insufficiency as a complication of acute myocardial infarction and left ventricular remodeling. *Jpn Circ J*, 1997. **61**(11): p. 912-20.
12. Nesković, A.N., et al., Early predictors of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1999. **84**(3): p. 329-32.
13. Van Dantzig, J.M., et al., Pathogenesis of mitral regurgitation in acute myocardial infarction: importance of changes in left ventricular shape and regional function. *Am Heart J*, 1996. **131**(5): p. 865-71.
14. Feinberg, M.S., et al., Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2000. **86**(9): p. 903-7.
15. Golia, G., et al., Relationship between mitral regurgitation and myocardial viability after acute myocardial infarction: their impact on prognosis. *Int J Cardiol*, 2001. **78**(1): p. 81-90.
16. Aronson, D., et al., Ischemic mitral regurgitation and risk of heart failure after myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(21): p. 2362-8.
17. Pérez de Isla, L., et al., Functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: contribution to congestive heart failure. *Eur Heart J*, 2007. **28**(23): p. 2866-72.
18. Okura, H., et al., Functional mitral regurgitation predicts prognosis independent of left ventricular systolic and diastolic indices in patients with ischemic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. **21**(4): p. 355-60.
19. Deja, M.A., et al., Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*, 2012. **125**(21): p. 2639-48.
20. Rossi, A., et al., Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2011. **97**(20): p. 1675-80.

21. de Marchena, E., et al., Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg*, 2011. **26**(4): p. 385-92.
22. Varadarajan, P., et al., High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006. **19**(12): p. 1458-61.
23. Agricola, E., et al., Non-ischemic dilated cardiopathy: prognostic value of functional mitral regurgitation: *Int J Cardiol*. 2011 Feb 3;146(3):426-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.096. Epub 2010 Nov 20.
24. Bursi, F., et al., Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail*, 2010. **12**(4): p. 382-8.
25. Silbiger, J.J., Mechanistic Insights into Ischemic Mitral Regurgitation: Echocardiographic and Surgical Implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2011. **24**(7): p. 707-719.
26. Emmanuel, M., Insuffisance mitrale ischémique : de la physiopathologie au traitement. *MT Cardio*, 2006. **2**(2): p. 255-267.
27. Levine, R.A. and E. Schwammenthal, Ischemic Mitral Regurgitation on the Threshold of a Solution. *Circulation*, 2005. **112**(5): p. 745-758.
28. Yiu, S.F., et al., Determinants of the Degree of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*, 2000. **102**(12): p. 1400-1406.
29. Stephens, E.H., et al., Cellular and Extracellular Matrix Basis for Heterogeneity in Mitral Annular Contraction. *Cardiovascular engineering and technology*, 2015. **6**(2): p. 151-159.
30. Rausch, M., et al., Characterization of Mitral Valve Annular Dynamics in the Beating Heart. *Annals of biomedical engineering*, 2011. **39**: p. 1690-702.
31. Grewal, J., et al., Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation*, 2010. **121**(12): p. 1423-31.
32. Topilsky, Y., et al., Real-time 3-dimensional dynamics of functional mitral regurgitation: a prospective quantitative and mechanistic study. *J Am Heart Assoc*, 2013. **2**(3): p. 000039.
33. Agricola, E., et al., Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2009. **11**(6): p. 581-7.
34. Asgar, A.W., M.J. Mack, and G.W. Stone, Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(12): p. 1231-1248.
35. Kimura, T., et al., The unique mechanism of functional mitral regurgitation in acute myocardial infarction: a prospective dynamic 4D quantitative echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019. **20**(4): p. 396-406.
36. Badhwar, V., et al., A pathoanatomic approach to secondary functional mitral regurgitation: Evaluating the evidence: *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Jul;158(1):76-81. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.12.102. Epub 2019 Jan 26.
37. Deferm, S., et al., Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(19): p. 2465-2476.
38. Nishimura, R.A., et al., 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014. **129**(23): p. 2440-92.
39. Ray, S., The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*, 2010. **11**(10): p. i11-17.
40. Lancellotti, P., et al., European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: Aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 2010. **11**: p. 223-44.

41. Kono, T., et al., Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **20**(7): p. 1594-8.
42. Leśniak-Sobelga, A., et al., Relationship between mitral leaflets angles, left ventricular geometry and mitral deformation indices in patients with ischemic mitral regurgitation: imaging by echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012. **28**(1): p. 59-67.
43. Nakai, H., et al., Different influences of left ventricular remodeling on anterior and posterior mitral leaflet tethering. *Circ J*, 2012. **76**(10): p. 2481-7.
44. Dudzinski, D.M. and J. Hung, Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound*, 2014. **12**(46): p. 1476-7120.
45. Toufan, M., S. Hadi, and A. Habibzadeh, Correlation between echocardiographic severity of ischemic mitral valve regurgitation following acute myocardial infarction and its electrocardiographic location. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2018. **10**(3): p. 169-173.
46. Varma, P.K., et al., Ischemic mitral regurgitation. *Ann Card Anaesth*, 2017. **20**(4): p. 432-439.
47. Enriquez-Sarano, M., et al., Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral regurgitation: influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **21**(5): p. 1211-9.
48. Zoghbi, W.A., et al., Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003. **16**(7): p. 777-802.
49. Goebel, B., et al., Vena contracta area for severity grading in functional and degenerative mitral regurgitation: a transoesophageal 3D colour Doppler analysis in 500 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018. **19**(6): p. 639-646.
50. Enriquez-Sarano, M., et al., Determinants of pulmonary venous flow reversal in mitral regurgitation and its usefulness in determining the severity of regurgitation. *Am J Cardiol*, 1999. **83**(4): p. 535-41.
51. Enriquez-Sarano, M., et al., Changes in effective regurgitant orifice throughout systole in patients with mitral valve prolapse. A clinical study using the proximal isovelocity surface area method. *Circulation*, 1995. **92**(10): p. 2951-8.
52. Bargiggia, G.S., et al., A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation*, 1991. **84**(4): p. 1481-9.
53. Enriquez-Sarano, M., et al., Effective mitral regurgitant orifice area: Clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol*, 1995. **25**(3): p. 703-709.
54. Topilsky, Y., et al., Mitral valve prolapse with mid-late systolic mitral regurgitation: pitfalls of evaluation and clinical outcome compared with holosystolic regurgitation. *Circulation*, 2012. **125**(13): p. 1643-51.
55. Grigioni, F., et al., Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(2): p. 260-7.
56. Lancellotti, P., et al., Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. **14**(7): p. 611-44.
57. Grayburn, P.A., et al., Defining "severe" secondary mitral regurgitation: emphasizing an integrated approach. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(25): p. 2792-801.
58. Iwakura, K., et al., Comparison of orifice area by transthoracic three-dimensional Doppler echocardiography versus proximal isovelocity surface area (PISA) method for assessment of mitral regurgitation. *Am J Cardiol*, 2006. **97**(11): p. 1630-7.
59. Lancellotti, P., et al., Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 2003. **108**(14): p. 1713-7.

60. Jose, R.L. and P.K. Varma, Rationale for change in the criteria for defining severe ischemic mitral regurgitation in 2017 American College of Cardiology/American heart association guidelines: *Ann Card Anaesth*. 2018 Oct-Dec;21(4):464-465. doi: 10.4103/aca.ACA\_51\_18.
61. Jansen, R., et al., An easy-to-use scoring index to determine severity of mitral regurgitation by 2D echocardiography in clinical practice. *Echocardiography*, 2017. **34**(9): p. 1275-1283.
62. Gao, S.A., et al., Evaluation of the Integrative Algorithm for Grading Chronic Aortic and Mitral Regurgitation Severity Using the Current American Society of Echocardiography Recommendations: To Discriminate Severe from Moderate Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018. **31**(9): p. 1002-1012.
63. Sadeghpour, A., et al., Echocardiographic evaluation of mitral geometry in functional mitral regurgitation. *J Cardiothorac Surg*, 2008. **3**(54): p. 1749-8090.
64. Zimarino, M., et al., Left Ventricular Size Predicts Clinical Benefit After Percutaneous Mitral Valve Repair for Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020. **21**(7): p. 857-864.
65. Dujardin, K.S., et al., Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography: calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. *Circulation*, 1997. **96**(10): p. 3409-15.
66. Grayburn, P.A., The importance of regurgitant orifice shape in mitral regurgitation: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct;4(10):1097-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.08.001.
67. Papadopoulou, K., et al., Differences in echocardiographic characteristics of functional mitral regurgitation in ischaemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Hellenic J Cardiol*, 2009. **50**(1): p. 37-44.
68. Ray, S., The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*, 2010. **11**(10).
69. Lancellotti, P., P.L. Gerard, and L.A. Pierard, Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J*, 2005. **26**(15): p. 1528-32.
70. Oh, J.K., et al., Core lab analysis of baseline echocardiographic studies in the STICH trial and recommendation for use of echocardiography in future clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012. **25**(3): p. 327-36.
71. Marwick, T.H., W.A. Zoghbi, and J. Narula, Redrawing the borders: considering guideline revision in functional mitral regurgitation: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):333-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.02.002.
72. Beigel, R. and R.J. Siegel, Should the guidelines for the assessment of the severity of functional mitral regurgitation be redefined?: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):313-4. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.07.014.
73. Sannino, A., et al., Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients With Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2017. **2**(10): p. 1130-1139.
74. Bartko, P.E., et al., Evolution of secondary mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018. **19**(6): p. 622-629.
75. Lancellotti, P. and M. Garbi, Progression of secondary mitral regurgitation: from heart failure to valvular heart failure: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):613-614. doi: 10.1093/ehjci/jey040.
76. van Bommel, R.J., et al., Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation*, 2011. **124**(8): p. 912-9.
77. Mullens, W. and P. Martens, Sacubitril/Valsartan to Reduce Secondary Mitral Regurgitation: *Circulation*. 2019 Mar 12;139(11):1366-1370. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038135.
78. Katsi, V., et al., The Role of Arterial Hypertension in Mitral Valve Regurgitation. *Curr Hypertens Rep*, 2019. **21**(3): p. 019-0928.
79. Michler, R.E., et al., Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 2016. **374**(20): p. 1932-41.

80. Vassileva, C.M., et al., *Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011. **39**(3): p. 295-303.
81. Acker, M.A., et al., *Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(1): p. 23-32.
82. Kron, I.L., et al., *Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. **149**(3): p. 752-61.
83. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
84. Kitamura, H., et al., *Early and long-term results of surgery for secondary mitral regurgitation with a damaged heart*. *J Card Surg*, 2019. **34**(10): p. 919-926.
85. Lavall, D., et al., *Mitral valve interventions in heart failure*. *ESC Heart Fail*, 2018. **5**(4): p. 552-561.
86. Feldman, T., et al., *Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(15): p. 1395-406.
87. Feldman, T., et al., *Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(25): p. 2844-2854.
88. Nickenig, G., et al., *Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(9): p. 875-84.
89. Delhomme, C., N. Tence, and N. Karam, [Percutaneous treatment of mitral regurgitation]. *Ann Cardiol Angeiol*, 2019. **68**(6): p. 468-473.
90. Wallenborn, J., et al., *Systematic Echocardiographic Evaluation of Mitral Valve Regurgitation for Transcatheter Edge-to-Edge Repair*. *Echocardiography*, 2016. **33**(7): p. 1069-79.
91. Obadia, J.F., et al., *Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(24): p. 2297-2306.
92. Asch, F.M., et al., *Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **74**(24): p. 2969-2979.
93. Grayburn, P.A., A. Sannino, and M. Packer, *Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. **12**(2): p. 353-362.
94. Orban, M. and J. Hausleiter, *Transcatheter treatment of functional mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT - Patient selection is most important*: *Int J Cardiol*. 2019 Aug 1;288:57-58. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.112. Epub 2018 Nov 24.
95. Pibarot, P., V. Delgado, and J.J. Bax, *MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019. **20**(6): p. 620-624.
96. Tang, G.H.L., S. Verma, and D.L. Bhatt, *Two Randomized Clinical Trials on the Treatment of Secondary Mitral Regurgitation-Contradictory or Complementary?* *JAMA Cardiol*, 2019. **4**(4): p. 311-313.
97. Betz, J., S.M. Lilly, and W.T. Abraham, *Managing Mitral Regurgitation in Heart Failure-Perspectives After COAPT*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019. **21**(12): p. 019-0799.
98. Batchelor, W., R.C. Starling, and G.W. Stone, *Secondary Mitral Regurgitation: Is it Time for a Paradigm Shift in Treatment?* *JACC Heart Fail*, 2019. **7**(6): p. 522-526.
99. Pfister, R., et al., *Role of percutaneous edge-to-edge repair in secondary mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT : A comment by the section of AV-valve treatment of the Working Group of Interventional Cardiology (AGIK) of the German Society of Cardiology (DGK)*: *Clin Res Cardiol*. 2019 Sep;108(9):969-973. doi: 10.1007/s00392-019-01457-3. Epub 2019 Apr 8.
100. Tang, G.H.L., *Echocardiographic Understanding of Secondary Mitral Regurgitation in Transcatheter Mitral Valve Repair: More to Learn*: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 17;74(24):2980-2981. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.001. Epub 2019 Dec 9.

101. Benito-González, T., et al., Percutaneous Mitral Valve Repair Vs. Stand-Alone Medical Therapy in Patients with Functional Mitral Regurgitation and Heart Failure. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020. **21**(1): p. 52-60.
102. Orban, M., et al., Recent advances in patient selection and devices for transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in heart failure. *Expert Rev Med Devices*, 2020. **17**(2): p. 93-102.
103. Devine, K. and R. Sheu, To Clip or Not to Clip: The Use of MitraClip Therapy for Functional Mitral Regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020. **34**(6): p. 1681-1687.
104. Gaasch, W.H., G.P. Aurigemma, and T.E. Meyer, An Appraisal of the Association of Clinical Outcomes With the Severity of Regurgitant Volume Relative to End-Diastolic Volume in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *JAMA Cardiol*, 2020. **5**(4): p. 476-481.
105. Hahn, R.T., Disproportionate Emphasis on Proportionate Mitral Regurgitation-Are There Better Measures of Regurgitant Severity? *JAMA Cardiol*, 2020. **5**(4): p. 377-379.
106. Packer, M. and P.A. Grayburn, New Evidence Supporting a Novel Conceptual Framework for Distinguishing Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation. *JAMA Cardiol*, 2020. **5**(4): p. 469-475.
107. Heimdal, A., et al., Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*, 1998. **11**(11): p. 1013-9.
108. Urheim, S., et al., Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*, 2000. **102**(10): p. 1158-64.
109. Marwick, T.H., Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(7): p. 1313-27.
110. Weidemann, F., et al., Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. **283**(2).
111. Torrent-Guasp, F., et al., Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. **122**(2): p. 389-92.
112. Moon, M.R., et al., Alterations in left ventricular twist mechanics with inotropic stimulation and volume loading in human subjects. *Circulation*, 1994. **89**(1): p. 142-50.
113. Sorger, J.M., et al., Torsion of the left ventricle during pacing with MRI tagging. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2003. **5**(4): p. 521-30.
114. D'Hooge, J., et al., Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*, 2000. **1**(3): p. 154-70.
115. Sutherland, G.R., et al., Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. **17**(7): p. 788-802.
116. Bohs, L.N. and G.E. Trahey, A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1991. **38**(3): p. 280-6.
117. Kaluzynski, K., et al., Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2001. **48**(4): p. 1111-23.
118. Notomi, Y., et al., Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(12): p. 2034-41.
119. Suffoletto, M.S., et al., Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2006. **113**(7): p. 960-8.
120. Mor-Avi, V., et al., Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011. **24**(3): p. 277-313.
121. Klimczak, C., Chapitre 7 - Imagerie de déformation: Strain ou Speckle Tracking, in *Techniques d'échographie cardiaque*, C. Klimczak, Editor 2013, Elsevier Masson: Paris. p. 127-166.
122. Kowalski, M., et al., Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*, 2001. **27**(8): p. 1087-97.
123. Kocabay, G., et al., Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol*, 2014. **67**(8): p. 651-8.

124. D'Elia, N., et al., Normal Global Longitudinal Strain: An Individual Patient Meta-Analysis: JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Jan;13(1 Pt 1):167-169. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.020. Epub 2019 Aug 31.
125. Collier, P., D. Phelan, and A. Klein, A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(8): p. 1043-1056.
126. Mirea, O., et al., Variability of longitudinal strain measurements: levelling the playing field. Acta Cardiol, 2019. **74**(3): p. 188-197.
127. Gorcsan, J., 3rd and H. Tanaka, Echocardiographic assessment of myocardial strain. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(14): p. 1401-13.
128. Hasselberg, N.E., et al., Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(2): p. 217-24.
129. Komajda, M. and C.S. Lam, Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. Eur Heart J, 2014. **35**(16): p. 1022-32.
130. Mora, V., et al., Comprehensive assessment of left ventricular myocardial function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Cardiovasc Ultrasound, 2018. **16**(1): p. 16-16.
131. Stampehl, M.R., et al., Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. Echocardiography, 2015. **32**(1): p. 71-8.
132. Marwick, T.H., S.J. Shah, and J.D. Thomas, Myocardial Strain in the Assessment of Patients With Heart Failure: A Review. JAMA Cardiol, 2019. **4**(3): p. 287-294.
133. Stanton, T., R. Leano, and T.H. Marwick, Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. Circ Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(5): p. 356-64.
134. Potter, E. and T.H. Marwick, Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(2 Pt 1): p. 260-274.
135. Delgado-Montero, A., et al., A SIMPLIFIED FORMULA FOR ESTIMATION OF EJECTION FRACTION FROM SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHIC GLOBAL STRAIN: COMPARISON WITH CARDIAC MAGNETIC RESONANCE. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(12\_Supplement): p. A1164-A1164.
136. Haugaa, K.H. and L.A. DeJgaard, Global Longitudinal Strain: Ready for Clinical Use and Guideline Implementation: J Am Coll Cardiol. 2018 May 8;71(18):1958-1959. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.015.
137. Karlsen, S., et al., Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. Cardiovasc Ultrasound, 2019. **17**(1): p. 019-0168.
138. Hwang, I.C., et al., Derivation and validation of a mortality risk prediction model using global longitudinal strain in patients with acute heart failure. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020. **21**(12): p. 1412-1420.
139. Ashish, K., et al., Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure subjects: A recent prototype. Int J Cardiol Heart Vasc, 2018. **22**: p. 48-49.
140. Ferrari, F. and W.R. Menegazzo, Global Longitudinal Strain or Measurement of Ejection Fraction: Which Method is Better in Stratifying Patients with Heart Failure?: Arq Bras Cardiol. 2019 Sep 2;113(2):195-196. doi: 10.5935/abc.20190151.
141. Skulstad, H., et al., Postsystolic shortening in ischemic myocardium: active contraction or passive recoil? Circulation, 2002. **106**(6): p. 718-24.
142. Weidemann, F., et al., Defining the transmural extent of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging: implications for identifying intramural viability: an experimental study. Circulation, 2003. **107**(6): p. 883-8.

143. Baron, T., et al., *Changes in global longitudinal strain and left ventricular ejection fraction during the first year after myocardial infarction: results from a large consecutive cohort.* *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018. **19**(10): p. 1165-1173.
144. Bendary, A., et al., *The predictive value of global longitudinal strain on late infarct size in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated with a primary percutaneous coronary intervention.* *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019. **35**(2): p. 339-346.
145. Kaufmann, D., et al., *Global longitudinal strain can predict heart failure exacerbation in stable outpatients with ischemic left ventricular systolic dysfunction.* *PLoS One*, 2019. **14**(12).
146. Maia, R.J.C., et al., *Global Longitudinal Strain Predicts Poor Functional Capacity in Patients with Systolic Heart Failure.* *Arq Bras Cardiol*, 2019. **113**(2): p. 188-194.
147. Mornoş, C., et al., *The value of a new speckle tracking index including left ventricular global longitudinal strain and torsion in patients with dilated cardiomyopathy.* *Hellenic J Cardiol*, 2011. **52**(4): p. 299-306.
148. Abduch, M.C., et al., *Myocardial deformation by speckle tracking in severe dilated cardiomyopathy.* *Arq Bras Cardiol*, 2012. **99**(3): p. 834-43.
149. De Vecchis, R., A. Paccone, and M. Di Maio, *In heart failure with reduced ejection fraction patients' left ventricular global longitudinal strain is enhanced after 1-year therapy with sacubitril/valsartan compared with conventional therapy with angiotensin-converting enzyme-inhibitors or AT1 blockers: results from a retrospective cohort study: J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019 Dec;20(12):857-858. doi: 10.2459/JCM.0000000000000851.
150. De Vecchis, R., A. Paccone, and M. Di Maio, *Sacubitril/Valsartan Therapy for 14 Months Induces a Marked Improvement of Global Longitudinal Strain in Patients With Chronic Heart Failure: A Retrospective Cohort Study.* *Cardiol Res*, 2019. **10**(5): p. 293-302.
151. Chung, E.S., et al., *Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial.* *Circulation*, 2008. **117**(20): p. 2608-16.
152. Ravera, M., et al., *Impaired Left Ventricular Global Longitudinal Strain among Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients.* *Cardiorenal Med*, 2019. **9**(1): p. 61-68.
153. Blomstrand, P., et al., *Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain.* *Cardiovasc Diabetol*, 2018. **17**(1): p. 018-0756.
154. Huttin, O., et al., *Association Between Layer-Specific Longitudinal Strain and Risk Factors of Heart Failure and Dyspnea: A Population-Based Study.* *J Am Soc Echocardiogr*, 2019. **32**(7): p. 854-865.
155. Medvedofsky, D., et al., *3D echocardiographic global longitudinal strain can identify patients with mildly-to-moderately reduced ejection fraction at higher cardiovascular risk.* *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019. **35**(9): p. 1573-1579.
156. Tatsumi, K., et al., *Dobutamine-induced improvement in inferior myocardial contractile function predicts reduction in functional mitral regurgitation: a study using tissue Doppler strain rate imaging.* *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010. **3**(6): p. 638-46.
157. Donal, E., et al., *Impact of aortic stenosis on longitudinal myocardial deformation during exercise.* *Eur J Echocardiogr*, 2011. **12**(3): p. 235-41.
158. Tayyareci, Y., et al., *Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic severe aortic regurgitation patients with normal ejection fraction: a combined tissue Doppler and velocity vector imaging study.* *Echocardiography*, 2010. **27**(3): p. 260-8.
159. de Isla, L.P., et al., *Chronic mitral regurgitation: a pilot study to assess preoperative left ventricular contractile function using speckle-tracking echocardiography.* *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(7): p. 831-8.
160. Kim, H.M., et al., *Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation.* *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018. **11**(9): p. 1235-1244.

161. Mentias, A., et al., Exercise capacity in asymptomatic patients with significant primary mitral regurgitation: independent effect of global longitudinal left ventricular strain. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 2018. **8**(4): p. 460-468.
162. Citro, R., et al., Global longitudinal strain predicts outcome after MitraClip implantation for secondary mitral regurgitation. *J Cardiovasc Med*, 2017. **18**(9): p. 669-678.
163. Moonen, M., et al., The value of 2D strain imaging during stress testing. *Echocardiography*, 2009. **26**(3): p. 307-14.
164. Casas-Rojo, E., et al., Area strain from 3D speckle-tracking echocardiography as an independent predictor of early symptoms or ventricular dysfunction in asymptomatic severe mitral regurgitation with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016. **32**(8): p. 1189-98.
165. Vitarelli, A., et al., Assessment of Biventricular Function by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Secondary Mitral Regurgitation after Repair with the MitraClip System. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. **28**(9): p. 1070-82.
166. Nishimura, R.A., et al., 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(22): p. e57-185.
167. Kamperidis, V., et al., Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J*, 2016. **37**(10): p. 811-6.
168. Mignot, A., et al., Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. **23**(10): p. 1019-24.
169. Namazi, F., et al., Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2020. **75**(7): p. 750-758.
170. Pu, D., et al., LEFT VENTRICULAR GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN PREDICTS ALL-CAUSE MORTALITY IN PATIENTS WITH MITRAL REGURGITATION AND ISCHEMIC HEART DISEASE BUT NOT IN NONISCHEMIC MITRAL REGURGITATION. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(11\_Supplement): p. 1537-1537.
171. Thomas, J.D. and M. Kinno, The Prognostic Role of Global Longitudinal Strain in Severe Primary Mitral Regurgitation: Moving Past the Proof-of-Concept Era: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep;11(9):1245-1247. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.011. Epub 2018 May 16.
172. Santoro, C., et al., Global longitudinal strain is a hallmark of cardiac damage in mitral regurgitation: the Italian arm of the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Cardiovasc Ultrasound*, 2019. **17**(1): p. 019-0178.
173. Cimino, S., et al., 2D/3D echocardiographic determinants of left ventricular reverse remodelling after MitraClip implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019. **20**(5): p. 558-564.
174. De Luca, A., et al., Prognostic Value of Global Longitudinal Strain-Based Left Ventricular Contractile Reserve in Candidates for Percutaneous Correction of Functional Mitral Regurgitation: Implications for Patient Selection. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019. **32**(11): p. 1436-1443.
175. Papadopoulos, K., et al., MitraClip and left ventricular reverse remodelling: a strain imaging study. *ESC Heart Fail*, 2020. **7**(4): p. 1409-1418.
176. Tigen, K., et al., The importance of papillary muscle dyssynchrony in predicting the severity of functional mitral regurgitation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur J Echocardiogr*, 2010. **11**(8): p. 671-6.
177. Ng, A.C.T., V. Delgado, and J.J. Bax, Application of left ventricular strain in patients with aortic and mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol*, 2018. **33**(5): p. 470-478.

178. Cameli, M., E. Incampo, and S. Mondillo, Left atrial deformation: Useful index for early detection of cardiac damage in chronic mitral regurgitation. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 2017. **17**: p. 17-22.
179. Cameli, M., et al., Left heart longitudinal deformation analysis in mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018. **34**(11): p. 1741-1751.
180. Vitarelli, A., et al., VALUE OF CONVENTIONAL AND SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF BIVENTRICULAR FUNCTION IN SECONDARY MITRAL REGURGITATION AFTER REPAIR WITH THE MITRACLIP SYSTEM. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(13\_Supplement): p. 1780-1780.
181. Gelsomino, S., et al., Left ventricular strain in chronic ischemic mitral regurgitation in relation to mitral tethering pattern. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013. **26**(4): p. 370-380.
182. Di Franco, A., et al., Multiplanar strain quantification for assessment of right ventricular dysfunction and non-ischemic fibrosis among patients with ischemic mitral regurgitation. *PLoS One*, 2017. **12**(9).
183. Rosa, I., et al., Mechanical dyssynchrony and deformation imaging in patients with functional mitral regurgitation. *World J Cardiol*, 2016. **8**(2): p. 146-62.
184. Kim, H.M., et al., Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018. **11**(9): p. 1235-1244.
185. Kinova, E., et al., Torsion Mechanics as an Indicator of More Advanced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Secondary Mitral Regurgitation in Patients with Dilated Cardiomyopathy: A 2D Speckle-Tracking Analysis. *Cardiology*, 2018. **139**(3): p. 187-196.
186. van Garsse, L., et al., Left atrial strain and strain rate before and following restrictive annuloplasty for ischaemic mitral regurgitation evaluated by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. **14**(6): p. 534-43.
187. Tang, Z., et al., Mitral Annular and Left Ventricular Dynamics in Atrial Functional Mitral Regurgitation: A Three-Dimensional and Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019. **32**(4): p. 503-513.
188. Mentias, A., et al., Exercise capacity in asymptomatic patients with significant primary mitral regurgitation: independent effect of global longitudinal left ventricular strain. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018. **8**(4): p. 460-468.
189. Klein, A.L., T.K.M. Wang, and Z.B. Popović, Put a Strain on Secondary Mitral Regurgitation: Functional or Dysfunctional?: *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 25;75(7):759-762.
190. Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, Conrad N, Tran J, et al. (2017) Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: A longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. *PLOS Medicine* 14(10): e1002404.
191. Inciardi RM, Benfari G, Bergamini C, Ribichini FL, Cicoira M, Rossi A. Mitral regurgitation and dyspnoea: the expanding role of mitral effective regurgitant orifice among un-selected patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020 Jul;21(7):503-509.
192. Breithardt, Ole A et al. "Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 41,5 (2003): 765-70.
193. Alvarez López, M et al. "Utilidad del índice Doppler delta P/delta t en la evaluación de la disfunción sistólica ventricular izquierda" [Usefulness of the Doppler index delta P/delta t in the evaluation of left ventricular systolic dysfunction]. *Revista española de cardiología* vol. 50,2 (1997): 105-10.
194. Yildirim, Aydin et al. "Correlation between Doppler derived dP/dt and left ventricular asynchrony in patients with dilated cardiomyopathy: A combined study using strain rate imaging and conventional Doppler echocardiography." *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* vol. 24,5 (2007): 508-14.
195. Leśniak-Sobelga, Agata et al. "Ocena rokowania u chorych z zastoinowa niewydolnością serca na podstawie echokardiograficznego wskaźnika dP/dt" [Echocardiographic prediction of

- outcome in patients with congestive heart failure and mitral regurgitation]. *Przegląd lekarski* vol. 61,6 (2004): 656-9
196. Koliass, T J et al. "Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 36,5 (2000): 1594-9.
  197. Alhabib, Khalid F; Gamra, Habib; Almahmeed, Wael; Hammoudeh, Ayman; Benkhedda Salim; Al Jarallah, Mohammad; Al-Motarreb, Ahmed; Alquraishi, Mothanna; Sobhy, Mohamed; Yousif, Magdi G; ,Acute myocardial infarction and acute heart failure in the Middle East and North Africa: Study design and pilot phase study results from the PEACE MENA registry,*PloS one*,15,7,e0236292,2020,""Public Library of Science San Francisco, CA USA.
  198. Djouhri, M; Harbi, F; Menzou, F; Talbi, L; Chibane, A; Latreche, S; Benkhedda, S; ,Epidemiology and one-year outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. About a series of 252 patients,*Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*,13,1,45,2021,Elsevier Masson.
  199. Djouhri, M; Chibane, A; Djermane, D; Talbi, L; Benkhedda, S; ,Prognostic impact of a therapeutic strategy using BNP to optimize ambulatory patient management with heart failure and reduced ejection fraction,*Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*,12,1,35,2020,Elsevier Masson.
  200. Djermane, D; Djouhri, Messaouda; Amorouayeche, Ferial Ziana; Azzouz, A; Ouabdeslem, S; Harbi, F; Seddiki, S; Kara, Maamar; Azzaza, A; Bengherbi, N; ,Intra-hospital prognosis of acute heart failure: Preliminary results in an Algerian population,*Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*,11,1,40,2019,Elsevier.
  201. Benkhedda, S; Chibane, A; Temmar, M; Attif, L; Aicheur, T; Abbou, A; ,Prevalence of cardiovascular risk factors associated to hypertension in the Algerian population. Report SAHA,*J Hypertens*,23,Suppl. 2,,2005.
  202. Benkhedda, S; Chibane, A; Temmar, M; Latreche, S; Ziari, DM; ,HYPERTENSION IN ALGERIA: AN EPIDEMIOLOGICAL OVERVIEW: P3. 377,*Journal of Hypertension*,22,,S396,2004,LWW.
  203. Benkhedda, S; Chibane, A; Atif, A; Temmer, M; Aicheur, T; Bendaoud, N; Latreche, S; Abbou, J; Ziari, J; Merad, K; ,Prevalence of cardiovascular risk factors associated to hypertension in the Algerian population. A national survey,*JOURNAL OF HYPERTENSION*,23,,S188-S189,2005,""LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3261 USA.
  204. Bachir cherif "Temmar, M; Labat, C; Atif, L; Chibane, A; Benkhedda, S; Taleb, A; Benfenatki, N; Benetos, A; Bouafia, MT; ,Cardiovascular morbimortality after a follow-up of six years in black hypertensive in South Algeria,*Annales de Cardiologie et D'angiologie*,63,3,168-175,2014.
  205. Soufi Taleb Bendiab, Nabila; Ouabdesselam, Souhila; Henaoui, Latefa; Lopez-Sublet, Marilucy; Monsuez, Jean-Jacques; Benkhedda, Salim; ,Impact of Diabetes on Cardiac Function in Patients with High Blood Pressure,*International Journal of Environmental Research and Public Health*,18,12,6553,2021,Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
  206. Soufi Taleb Bendiab, Nabila; Meziane-Tani, Abderrahim; Ouabdesselam, Souhila; Methia, Nadera; Latreche, Samia; Henaoui, Latefa; Monsuez, Jean-Jacques; Benkhedda, Salim; ,Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction,*European journal of preventive cardiology*,24,14,1463-1472,2017,Oxford University Press.
  207. Taleb-Bendiab, N; Benkhedda, S; Henaoui, L; Meziane-Tani, A; ,Assessment of the study of longitudinal systolic function by 2D strain in hypertensive patients with preserved LVEF,*Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*,10,1,109,2018,Elsevier.
  208. Bendiab, Nabila Soufi Taleb; Benkhedda, Salim; Henaoui, Latifa; Tani, Abderrahim Meziane; ,The Impact of Uncontrolled Hypertension on the Longitudinal Systolic Function of the Left Ventricle.,*Current Hypertension Reviews*,,,,2021.
  209. Bendiab N., Taleb; S., Benkhedda; Tani A., Meziane; ,Assessment of the study of longitudinal systolic function by 2D strain in hypertensive patients, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2021,22,,,2021.

210. Lee DS, Massaro JM, Wang TJ, et al. Antecedent blood pressure, body mass index, and the risk of incident heart failure in later life. *Hypertension*. 2007 Nov;50(5):869-76.
211. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 937 – 952.
212. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *European Heart Journal* 2018;39:39–46. doi:10.1093/eurheartj/ehx402.
213. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 681-9
214. Doppler-derived dP/dt and –dP/dt predict survival in congestive heart failure. Kolais TJ, Aaronson KD, Armstrong WF ! *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 1594-9.
215. Greene JS, Butler J, M Albert NM , DeVore AD, Sharma PP et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018 Jul 24;72(4):351-366.doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
216. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos G, Mengelle B et al. Physicians' adherence to guideline recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *European Journal of Heart Failure* (2016) 18, 514–522 RESEARCH ARTICLE doi:10.1002/ejhf.510.
217. Acker MA et al. Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation *N Engl J Med* 2015 ; 370 :23-32.
218. Praz F, Grasso C, Taramasso M, Baumbach A, Piazza N, Tamburino C, et al. Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. *European Heart Journal* 2019;40:2189–93.
219. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91.
220. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, Stellato S, D’Orazio S, D’Angeli I, et al. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1 févr 2006;27(2):268-75.
221. Delgado V, Tops LF, Bommel V, J R, van der Kley F, Marsan NA, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 1 déc 2009;30(24):3037-47.
222. De Groot P, Lamblin N, Mouquet F et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 656-62.
223. Van den Berge JC, Akkerhuis MK, Constantinescu AA, Kors JA, van Domburg RT, Deckers JW. Temporal trends in long-term mortality of patients with acute heart failure: Data from 1985-2008. *Int J Cardiol*.2016;224:456-60. 33.
224. Goda A, Yamashita T, Suzuki S, Ohtsuka T, Uejima T, Oikawa Y, et al. Heart failure with preserved versus reduced left ventricular systolic function: a prospective cohort of Shinken Database 2004-2005. *J Cardiol*. 2010;55(1):108-16.
225. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > or = 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997;79(2):216-219.
226. Mc Clellan WM. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul;13(7):1928-36.
227. Schueler, R. et al. Predictors for short-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve interventions: analysis of 778 prospective patients from the German TRAMI registry focusing on baseline renal function. *EuroIntervention* 12, 508–514 (2016).
228. Damman, K. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J*. 35, 455–469 (2014).

229. *Damy T, Viallet C, Lairez O, Deswarte G, Paulino A, Maison P, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2009;11(9):818-24.*
230. *Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CSP, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. J Am Coll Cardiol. 2012;59(3):222-31.*

## Liste des Tableaux

- Tableau 1 : prévalence de l'IM ischémique à partir des séries publiées basées sur l'échocardiographie.
- Tableau 2 : prévalence de l'IMs dans l'insuffisance cardiaque chronique en dysfonction VG.
- Tableau 3 : classification pathoanatomique de l'IMs
- Tableau 4 : gestion pathoanatomique de l'IMs.
- Tableau 5 : les déterminants de la sévérité d'IMs et la traction des muscles papillaires.
- Tableau 6 : différences entre l'IM symétrique et Asymétriques dans des paramètres sélectionnés.
- Tableau 7 : critères quantitatifs de l'IM sévère.
- Tableau 8 : critères et caractéristiques de l'IM symétrique et asymétrique.
- Tableau 9 : grades de l'IM secondaire.
- Tableau 10 : Principales études évaluant la sévérité de l'IMs et le pronostic.
- Tableau 11 : Principales étude évaluant l'effet de traitement médical sur l'IMs.
- Tableau 12 : Recommandations pour le traitement chirurgical de l'IMs ESC 2017- ACC/AHA 2014/2017.
- Tableau 13 : Principales études faites et en cours sur les Mitra Clips dans l'IMs.
- Tableau 14.a.b.c. Principales différence entre les études randomisées évaluant la réparation mitrale percutané dans l'IMs
- Tableau 15 : l'utilisation de déformation myocardique dans l'évaluation de l'IC.
- Tableau 16 : signification de GLS dans des populations différentes.
- Tableau 17 : Caractéristiques générales de la population d'étude
- Tableau 18 : Paramètres du Profil lipidique de la population générale
- Tableau 19 : bilan rénal clairance de la créatinine plasmatique .
- Tableau 20 : la surface sous la tente ou tenting.
- Tableau 21 : la hauteur de coaptation.
- Tableau 22 : le diamètre antéro-postérieur de l'anneau Mitral.
- Tableau 23 : Les angles antérieur et postérieur des feuillets Mitrals.
- Tableau 24 : La Surface de jet régurgité.
- Tableau 25 : Rapport Surface de jet régurgité/ surface de l'OG.
- Tableau 26 : La vitesse de l'onde E mitrale.
- Tableau 27 : Le Profil de remplissage E/A.
- Tableau 28 : mesure du rapport E/E'.
- Tableau 29 : La Vena Contracta.
- Tableau 30 : La SOR.
- Tableau 31 : La FEVG.
- Tableau 32 : Le VTDVGI.
- Tableau 33 : Le VTSVGI.
- Tableau 34 : index de sphéricité.
- Tableau 35 : dp/dt
- Tableau 36 : volR en (ml/bat)
- Tableau 37 : FR (%)
- Tableau 38 : Surface de l'OG
- Tableau 39 : Surface de l'OD.
- Tableau 40 : PAPS.
- Tableau 41 : SaVD.
- Tableau 42 : TAPSE.
- Tableau 43 : strain longitudinal global GLS.
- Tableau 44 : Caractéristiques échographiques de la population d'étude.
- Tableau 45 : comparaison de l'âge moyen entre les deux groupes.
- Tableau 46 : Sexe/GLS analyse bivariée.
- Tableau 47 : Tabagisme/GLS analyse bivariée.
- Tableau 48 : diabète/GLS analyse bivariée.
- Tableau 49 : HTA/GLS analyse bivariée.
- Tableau 50 : insuffisance rénale/GLS analyse bivariée.
- Tableau 51 : obésité/GLS analyse bivariée.

Tableau 52 : dyslipidémie/GLS analyse bivariée.

Tableau 53 : Dyspné classes NYHA/GLS analyse bivariée.

Tableau 54 : étiologie ischémique/GLS analyse bivariée.

Tableau 55 : Traitement médical/GLS analyse bivariée.

Tableau 56 : BBG/GLS analyse bivariée.

Tableau 57 : comparaison de la surface moyenne sous la tente entre les deux groupes.

Tableau 58 : tenting /GLS analyse bivariée.

Tableau 59 : comparaison de la Hauteur moyenne de coaptation entre les deux groupes.

Tableau 60 : La hauteur de coaptation/GLS analyse bivariée.

Tableau 61 : comparaison du diamètre moyen de l'anneau entre les deux groupes.

Tableau 62 : diamètre de l'anneau /GLS analyse bivariée.

Tableau 63 : comparaison du rapport moyen angle ant/post entre les deux groupes.

Tableau 64 : angles antérieur et postérieur /GLS analyse bivariée.

Tableau 65 : comparaison de la surface moyenne de jet régurgité entre les deux groupes.

Tableau 66 : Surface de jet régurgité /GLS analyse bivariée.

Tableau 67 : comparaison du rapport moyen surface de jet/OG entre les deux groupes

Tableau 68 : Rapport Surface de jet-OG /GLS analyse bivariée.

Tableau 69 : comparaison de la vitess moyenne de l'onde E entre les deux groupes.

Tableau 70 : Vitess de l'onde E mitrale /GLS analyse bivariée.

Tableau 71 : comparaison du rapport moyen E/A et E/E' entre les deux groupes.

Tableau 72 : PRVG /GLS analyse bivariée.

Tableau 73 : comparaison du diamètre moyen de la VC entre les deux groupes.

Tableau 74 : Vena contracta /GLS analyse bivariée.

Tableau 75 : comparaison de la SOR moyenne entre les deux groupes.

Tableau 76 : surface de l'orifice régurgitant (SOR)/GLS analyse bivariée.

Tableau 77 : comparaison de la FEVG moyenne entre les deux groupes.

Tableau 78 : Fraction d'éjection (FEVG)/GLS analyse bivariée.

Tableau 79 : comparaison du volume ventriculaires moyen entre les deux groupes.

Tableau 80 : comparaison du l'index de sphéricité moyen entre les deux groupes.

Tableau 81 : index de sphéricité /GLS analyse bivariée.

Tableau 82 : comparaison du VolR moyen entre les deux groupes

Tableau 83 : VolR /GLS analyse bivariée.

Tableau 84 : comparaison de la FR moyenne entre les deux groupes.

Tableau 85 : FR /GLS analyse bivariée.

Tableau 86 : comparaison de la surface moyenne OG/OD entre les deux groupes.

Tableau 87 : comparaison de la PAPS moyenne entre les deux groupes.

Tableau 88 : HTP /GLS analyse bivariée.

Tableau 89 : comparaison de la vitess moyenne SaVD entre les deux groupes.

Tableau 90 : comparaison de TAPSE entre les deux groupes.

Tableau 91 : dysfonction VD /GLS analyse bivariée.

Tableau 92 : association GLS/paramètres cliniques.

Tableau 93 : association GLS/paramètres écho cardiographiques.

Tableau 94 : corrélation GLS/paramètres écho cardiographiques : Quantitatif Qualitatifs

Tableau 95 : La moyenne de la FEVG dans les études ayant analysé le SLG dans l'IM secondaire en dysfonction VG.

Tableau 96 : la répartition de notre population en fonction de la sévérité de l'IM secondaire selon les recommandations

Tableau 97 : Principales études sur le GLS et l'Insuffisance mitrale secondaire (IMs)

Tableau 98 : Les valeurs de la moyenne du strain GLS chez les patients porteurs de fuite mitrale secondaire avec FEVG basse.

Tableau 99 : Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires dans l'étude de Namazi F et al.

Tableau 100 : Répartition des paramètres échographiques dans l'étude de Namazi F et al.

## Liste des Figures

- Figure 1 : Classification de Carpentier de l'IM.
- Figure 2 : IM secondaire à la dilatation VG.
- Figure 3 : valeur pronostic de degré de l'insuffisance mitrale secondaire chez les patients avec cardiopathie ischémique et non ischémique.
- Figure 4 : mesure schématique de la valve mitrale par l'échocardiographie 3D.
- Figure 5 : grades pathoanatomiques de l'IMs sévère.
- Figure 6 : IMs dans l'insuffisance cardiaque interaction entre l'étiologie de l'IM et le succès chirurgicale et des mitra Clips dans l'étude randomisée EVREST II.
- Figure 7 : comparaison écho cardiographique entre l'IMs à une maladie de VG et l'IM fonctionnelle atriale
- Figure 8 : valeur pronostic de l'IM dans l'IC à FEVG préservée.
- Figure 9 : comparaison entre l'IMs et l'IM fonctionnelle atriale
- Figure 10 : mouvement schématique de l'anneau mitral.
- Figure 11 : mécanisme et influence de remodelage VG sur la traction des feuillets mitraux.
- Figure 12 : cas présentatifs de l'influence de remodelage VG sur la traction des feuillets mitraux.
- Figure 13 : Corrélation entre les paramètres de traction, de sévérité d'IMs et de remodelage VG
- Figure 14 : Un Model des forces de traction et de fermeture de la valve mitrale.
- Figure 15 : Un Model des phénotypes symétrique et asymétrique de l'IMs.
- Figure 16 : mesures représentatives des angles, tenting et hauteur de coaptation.
- Figure 17 : Algorithme proposé pour la prise en charge chirurgicale de l'IMs
- Figure 18 : VC par reconstruction 3D.
- Figure 19 : relation entre le grade d'IM par SOR PISA et VC 3D.
- Figure 20 : limitations de la méthode PISA.
- Figure 21 : Algorithme de L'ASE pour évaluer la sévérité de l'IM secondaire.
- Figure 22 : Cas illustre le caractère dynamique d'une IMs
- Figure 23 : Comparaison entre la réparation mitrale plus traitement médical versus traitement médical seul.
- Figure 24 : relation entre SOR, VoIR et VTDVG.
- Figure 25 : Corrélation entre SOR et le rapport E/E'
- Figure 26 : les facteurs de confusion entre les événements indésirables et l'IMs
- Figure 27 : Différences de mortalité à long terme entre l'IM stable et progressive
- Figure 28 : Cercle vicieux dans l'IMs
- Figure 29 : Pathophysiologie et traitement de l'IMs.
- Figure 30 : Critères de Faisabilité anatomique de la réparation mitrale percutanée par Mitra Clip.
- Figure 31 : suivie de la Fonction (FE) et des volumes (VTD+VTS) VG dans l'étude COAPT.
- Figure 32 : Analyse de la Fonction (FE) et des volumes (VTD+VTS) VG dans l'étude COAPT.
- Figure 33 : Inutilité et utilité de Mitra Clip dans l'IMs.
- Figure 34 : relation entre la SOR et de volume VTDVG à FE 30% et FR à 50%
- Figure 35 : analyse d'un sous-groupe COAPT sur l'impact de SOR et VTDVG sur toutes causes de mortalité et l'Hospitalisation pour IC
- Figure 36 : Algorithme Multiparamétrique utilisé dans l'étude COAPT pour évaluer la sévérité de l'IM.
- Figure 37 : le bénéfice du traitement médical en fonction de volume VG dans l'IMs.
- Figure 38 : Estimation du nombre des patients traités pour prévenir un décès durant 5ans.
- Figure 39 : Rapport SOR/VTDVG et VoIR/VTDVG dans les études COAPT et MITRA FR.
- Figure 40 : Sévérité de l'IM en fonction de VTDVG.
- Figure 41 : Physiopathologie de l'IM proportionnée vs disproportionnée et dysfonction systolique VG.
- Figure 42 : différence de bénéfice des trois procédures interventionnelles sur la valve mitrale en cas d'IMs proportionnée ou disproportionnée.
- Figure 43 : Algorithme pour la décision thérapeutique en cas d'IMs et FEVG < 50% ACC 2020

Figure 44 : L'expression du Strain ou déformation du myocarde.

Figure 45 : Le concept de Speckle Tracking

Figure 46 : Utilité clinique et futures direction de Strain

Figure 47 : définitions des pics strain

Figure 48 : sources de variabilité de mesure de strain.

Figure 49 : modalité de mesure performante de strain longitudinal global GLS.

Figure 50 : Mesure de strain OG.

Figure 51 : Reclassification de dysfonction VG basée sur le GLS.

Figure 52 : Association de la mortalité au GLS

Figure 53 : cas d'altération de GLS avec FE réduite.

Figure 54 : Implication pronostic et de gestion de strain pathologique dans des contextes cliniques fréquents

Figure 55 : Une formule simplifiée pour l'estimation de la fraction d'éjection à partir du GLS.

Figure 56 : Comparaison entre expert et débutant dans la mesure du GLS et les différents paramètres écho cardiographiques

Figure 57 : changement des différents paramètres de fonction VG en cas de FE normale et altérée Après infarctus de myocarde (Suivie de 12mois)

Figure 58 : valeur prédictive de GLS sur la taille tardive de l'infarctus

Figure 59 : GLS et prédiction des évènements indésirable et de pronostic

Figure 60 : GLS et prédiction de l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque

Figure 61 : Corrélation entre GLS et paramètres cardio-respiratoire d'effort en cas d'IC avancés

Figure 62 : Courbe ROC montre le seuil de GLS pour prédire les critères de transplantation cardiaque

Figure 63 : Rôle de GLS comme prédicteur des taux de NTproBNP chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée.

Figure 64 : corrélation entre les paramètres écho cardiographiques conventionnels de la fonction systolique ventriculaire et le GLS chez les patients atteints de CMD sévère.

Figure 65 : Modèle de déformation myocardique dans la cardiomyopathie dilatée ischémique et non ischémique

Figure 66 : amélioration de GLS après 1 an de traitement par sacubitril / valsartan en cas d'IC à FE réduite.

Figure 67 : Exemple représentatif de GLS chez deux patients avec cardiomyopathie non ischémique

Figure 68 : Corrélations entre la surface de l'orifice régurgitant et le GLS

Figure 69 : Courbes de Kaplan–Meier montrent la différence de mortalité en utilisant un seuil de GLS (-9.25) après l'implantation de MitraClip.

Figure 70 : Courbes de Kaplan–Meier montrent la différence de mortalité en utilisant un seuil de GLS (-14.3) dans l'IM sévère asymptomatique

Figure 71 : la valeur de GLS après l'implantation des MitraClips chez trois groupes des patients

Figure 72 : mesure de diamètre de l'anneau, tenting, la hauteur de coaptation et les angles antérieur et postérieur.

Figure 73 : durée du jet mitrale

Figure 74 : profile de remplissage mitral

Figure 75 : mesure de la vena contracta

Figure 76 : mesure de la SOR

Figure 77 : mesure de la FEVG biplan

Figure 78 : mesure du dp/dt

Figure 79 : mesure des dimensions ventriculaire gauche mode TM

Figure 80 : mesure automatique des dimensions ventriculaire gauche

Figure 81 : mesure GLS exemple 1

Figure 82 : mesure GLS exemple 2.

Figure 83 : mesure GLS exemple 3.

Figure 84 : mesure GLS exemple 4

Figure 85 : mesure GLS avec les courbes segmentaires exemple 5  
 Figure 86 : mesure GLS avec les courbes segmentaires exemple 6.  
 Figure 87 : mesure GLS La segmentation en « œil de bœuf » exemple 7.  
 Figure 88 : L'échographe l'ACUSON SC2000TM (Siemens, Munich, Allemagne).  
 Figure 89 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe  
 Figure 90 : Répartition de la population d'étude en fonction du stade fonctionnel selon la classification NYHA  
 Figure 91 : Répartition de la population d'étude en fonction du Dyspnée sévère.  
 Figure 92 : Répartition de la population d'étude en fonction de l'étiologie ischémique et non ischémique de l'IMs .  
 Figure 93 : Répartition de la population d'étude en fonction du traitement médical.  
 Figure 94 : Répartition de la population d'étude en fonction de la présence de BBG  
 Figure 95 : Répartition de la population d'étude en fonction de la surface sous la tentete ou tenting  
 Figure 96 : Répartition de la population d'étude en fonction de la hauteur de coaptation  
 Figure 97 : Répartition de la population d'étude en fonction du diamètre antéro-postérieur de l'anneau Mitral.  
 Figure 98 : Répartition de la population d'étude en fonction du rapport angle ant/post en symétrique et Asymétrique  
 Figure 99 : Répartition de la population d'étude en fonction de la surface de jet  
 Figure 100 : Répartition de la population d'étude en fonction du Rapport Surface de jet régurgité/surface de l'OG.  
 Figure 101 : Répartition de la population d'étude en fonction de la vitesse de l'onde E mitrale.  
 Figure 102 : Répartition de la population d'étude en fonction du profil de remplissage.  
 Figure 103 : Répartition de la population d'étude en fonction du rapport E/E'  
 Figure 104 : Répartition de la population d'étude en fonction des PRVG.  
 Figure 105 : Répartition de la population d'étude en fonction de la vena contracta.  
 Figure 106 : Répartition de la population d'étude en fonction de la SOR.  
 Figure 107 : Répartition de la population d'étude en fonction de la sévérité de L'IMs  
 Figure 108 : Répartition de la population d'étude en fonction de la FEVG.  
 Figure 109 : Répartition de la population d'étude en fonction de la valeur du dp/dt.  
 Figure 110 : Répartition de la population d'étude en fonction du volR.  
 Figure 111 : Répartition de la population d'étude en fonction de la FR.  
 Figure 112 : Répartition de la population d'étude en fonction de l'HTP  
 Figure 113 : Répartition de la population d'étude en fonction de la dysfonction VD.  
 Figure 114 : Répartition de la population d'étude en fonction du GLS.  
 Figure 115 : Spectrum IMs et GLS.

**Questionnaire: insuffisance mitrale secondaire-GLS****Demographics**

First Name

Last Name

Age

**Facteur de risque cardio-vasculaire :**

sexe masculin

dyslipédemie

obésité

hypertension artérielle

ancienneté de l'HTA ans

diabète

ancienneté du diabète

tabagisme

intoxication tabac PA

**Données de l'interrogatoire :**

douleur thoracique

dyspnée

NYHA III ou IV

palpitations

**syndrome coronaire chronique****cardiopathie ishémique****syndrome coronaire aigue****cardiopathie non ishémique****Données de l'examen clinique :**

pression artérielle systolique

pression artérielle diastolique

**bilan biologique**

glycémie à jeun

Hb A1c

Hb

cholestérol total

TG

LDL cholestérol

urée

**insuffisance rénale****créatinine**

HDL cholestérol

**ELECTROCARDIOGRAMME**

rythme

fréquence/min

BBG

BBD

durée QRS

intervalle PR sec

sous décalage ST

onde T négative

onde Q pathologique

BB

IEC ou ARAII

diurétique de l'anse

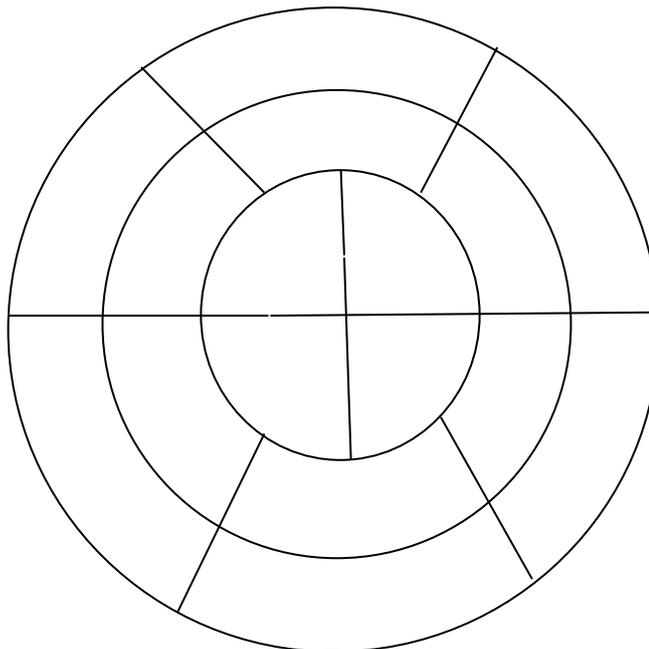
antialdostérone

## Paramètres Échocardiographiques :

<b>1-Paramètres qualitatifs :</b>									
tenting (surface sous la tente) cm2		tenting sup=1.5cm2		hauteur de coaptation mm		coap sup=6			
diamètre de l'anneau mm		angle antérieur (degré)		rapport A/P		IM symétrique			
anneau dilaté		angle postérieur (degré)		jet/OG %					
jet régurgité cm2		jet sup=6		jet/OG sup=40					
<b>Paramètres quantitatifs</b>									
VC mm		SOR (cm2)		sup=02		VoIR ml		FR %	
VC sup ou=5		SOR sup ou=0.3		sup=04		VoIR sup=45		FR sup=40	
FEVG %		SOR grades		hypokénésie globale					
FEVG inférieur à 30%		index de sphéricité		index de sph sup=04		hypokénésie locale			
VTSVGi		dp/dt		dp/dt sup=600		FVP inversé			
VTDVGI		surface OG		E/A 123		E/A		E/E'	
VOGI		surface OD		E/E'123		PRVG élevées			
PAPS		HTAP		E m/s		E sup 1,5			
SaVD		TAPS		dysfonction VD					
<b>étude de VG par 2D speckle tracking</b>									
<b>strain longitudinal globale GLS - GLS valeur absolu inf 7</b>									

### étude de VG par 2D speckle tracking

Recueil des données sous forme d'œil de bœuf des valeurs de strain régional et Valeur de strain longitudinal globale GLS :



**Annexe n2**

**FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRE**

*(Fait en 2 exemplaires : un exemplaire est remis aupatient, l'autre est conservé à notre niveau)*

**De :** M., Mme, Mlle

Nom :

.....

Prénom :

.....

Adresse :

.....

.....

**Le Docteur**..... [Nom, prénom, cachet, signature], m'a

proposé de participer à une étude intitulée : **Paramètres cliniques et écho-**

**cardiographiques associés à l'altération de strain longitudinal global dans l'insuffisance mitrale secondaire.**

dont le promoteur est le **Professeur Benkhedda Salim** **Chef de service de cardiologie**

**A2. CHU Mustapha Bacha, Alger**..... (Coordonnées)

J'ai reçu **oralement et par écrit** toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant entre les informations reçues et ce consentement avant de prendre ma décision.

**Signature du patient :**

### Résumé :

**INTRODUCTION :** La fonction systolique ventriculaire gauche peut être surestimée chez les patients présentant une insuffisance mitrale secondaire (IMs) lors de l'utilisation de la fraction d'éjection VG. Le strain longitudinale globale (GLS) est une mesure moins dépendante de la charge VG. Cependant, les paramètres cliniques et échocardiographique associés à l'altération de GLS dans l'IM secondaire n'ont pas été évalués.

**OBJECTIFS :** Évaluer les caractères cliniques et calculer les paramètres écho cardiographiques associe à l'altération significative de GLS dans l'insuffisance mitrale secondaire avec une FEVG basse.

**MÉTHODES :** Un total de 96 patients (moyenne  $62.35 \pm 12.13$  ans, 59,38% d'hommes) avec IM secondaire et FEVG basse  $< 50\%$  ont été inclus. La population étudiée a été subdivisée en fonction de la valeur GLS à laquelle un risque accru de mortalité toutes causes confondues était associé (GLS  $< 7,0\%$ , fonction systolique VG altérée par rapport à GLS  $\geq 7,0\%$ , en valeur absolue). Les critères d'évaluation cliniques et échocardiographiques sont analysés dans les deux groupes de patients.

**RÉSULTATS :** La forte et une nette corrélation entre le GLS (moyenne $\pm$  SD= $7,22 \pm 2,73$ ) et les paramètres de fonction systolique FEVG (moyenne $\pm$ SD= $32,43 \pm 8,02\%$ ) et de contractilité dp/dt (moyenne $\pm$ SD= $682,50 \pm 204,72$  mmHg/s). la moyenne de FEVG= $26,46 \pm 5,38\%$  dans le groupe GLS $<7$ , et l'étude bivarié on utilisant le seuil de 30% montre que le groupe GLS  $< 7$  présente une FEVG plus altérée avec odds ratio= $12,5$ (IC : 4,73-33,03)  $p < 0,00$ . Dans l'analyse multi varié des paramètres échographique et la régression linéaire montre une corrélation significative entre le GLS et la FEVG ( $p < 0,000$ ). L'analyse de dp/dt trouve une moyenne de  $509,39 \pm 99,14$  mmHg/s dans le groupe GLS  $< 7$  et de  $822,94 \pm 154,11$  dans le groupe GLS  $\geq 7$  avec différence significative ( $p < 0,00$ ). Dans l'analyse bivariée et multivarié l'altération de GLS est associe à un dp/dt plus faible de manière significative  $p < 0,00$ .

Le lien très significatif entre les paramètres échocardiographies de l'IMs sévère (tenting, VC, SOR) et un GLS plus altéré. Nous avons trouvé une différence significative entre les deux groupes dans l'évaluation de la sévérité de l'IMs par mesure de SOR ( $p = 0,002$ ), et l'analyse bivriée faite pour les valeurs seuils de l'ESC ( $> 0,2 \text{cm}^2$ ), l'étude COAPT ( $> 0,3 \text{cm}^2$ ) et les sociétés Américaines ACC/AHA ( $> 0,4 \text{cm}^2$ ). Et nous avons considéré que la différence est significative entre les deux groupes ( $p < 0,000$ ) si on utilise le seuil de l'étude COAPT avec odds ratio= $4,94$  (IC:1,98-12,31) mais ce n'est pas le cas si nous utilisons les seuils de l'ESC et de l'ACC/AHA. Nous avons constaté qu'un GLS plus altéré  $< 7$  est associe à des symptômes plus sévères chez des patients souvent sous traités (absence de BB et d'anti aldostérone).

**CONCLUSIONS :** Un GLS  $< 7$  (en valeur absolue) traduit une altération sévère de la fonction VG. Par ailleurs plusieurs paramètres ont associés à cette altération sévère du GLS à savoir une FE plus basse, un dp/dt plus bas et des symptome plus sévères permatant de caractérisé ce groupe de patient en plus une intégration dans une évaluation multiparamétrique de l'insuffisance mitrale secondaire.

### Abstract :

**INTRODUCTION:** Left ventricular systolic function may be overestimated in patients with secondary mitral regurgitation (SMR) when using LV ejection fraction. The overall longitudinal strain (GLS) is a measure less dependent on LV load. However, the clinical and echocardiographic parameters associated with the alteration of GLS in secondary MR have not been evaluated.

**OBJECTIVES:** To assess the clinical features and calculate the echocardiographic parameters associated with the significant alteration of GLS in secondary mitral regurgitation with low LVEF.

**METHODS:** A total of 96 patients (mean  $62.35 \pm 12.13$  years, 59.38% male) with secondary MR and low LVEF  $< 50\%$  were included. The study population was subdivided according to the GLS value with which an increased risk of all-cause mortality was associated (GLS  $< 7.0\%$ , LV systolic function impaired compared to GLS  $\geq 7.0\%$ , in absolute value). The clinical and echocardiographic endpoints are analyzed in both groups of patients.

**RESULTS:** The strong and clear correlation between GLS ( $7.22 \pm 2.73$ ) and parameters of systolic function LVEF ( $32.43 \pm 8.02\%$ ) and contractility  $dp / dt$  ( $682.50 \pm 204.72$  mmHg/s). the mean LVEF =  $26.46 \pm 5.38\%$  in the GLS  $< 7$  group, and the bivariate study using the 30% threshold shows that the GLS  $< 7$  group presents a more altered LVEF with odds ratio = 12, 5 (CI: 4.73-33.03)  $p < 0.00$ . In multivariate analysis of ultrasound parameters and linear regression shows a significant correlation between GLS and LVEF ( $p < 0.000$ ). The  $dp / dt$  analysis found a mean of  $509.39 \pm 99.14$  mmHg / s in the GLS  $< 7$  group and of  $822.94 \pm 154.11$  in the GLS  $\geq 7$  group with significant difference ( $p < 0, 00$ ). In bivariate and multivariate analysis the alteration of GLS is associated with a significantly lower  $dp / dt$   $p < 0.00$ .

The very significant link between echocardiography parameters of severe MI (tenting, VC, SOR) and more impaired GLS. We found a significant difference between the two groups in the evaluation of the severity of the MR by measurement of EROA ( $p = 0.002$ ), and the bivariate analysis made for the threshold values of the ESC ( $> 0.2 \text{ cm}^2$ ), the COAPT study ( $> 0.3 \text{ cm}^2$ ) and the American companies ACC / AHA ( $> 0.4 \text{ cm}^2$ ). And we considered that the difference is significant between the two groups ( $p < 0.000$ ) if we use the threshold of the COAPT study with odds ratio = 4.94 (CI: 1.98-12.31) but this is not the case if we use the thresholds of ESC and ACC / AHA. We have found that a more impaired GLS  $< 7$  is associated with more severe symptoms in patients often on treatment (absence of BB and anti aldosterone).

**CONCLUSIONS:** A GLS  $< 7$  (in absolute value) reflects a severe impairment of LV function. In addition, several parameters were associated with this severe alteration of the GLS, namely a lower EF, a lower  $dp / dt$  and more severe symptoms permitting to characterized this group of patients in addition to an integration in a multiparametric evaluation of the secondary mitral regurgitation.

## ملخص :

### مقدمة :

قد يتم المبالغة في تقدير وظيفة انقباض البطين الأيسر عند المرضى الذين يعانون من قصور ثانوي في الصمام التاجي عند استخدام FEVG . القياس بالإعتماد على GLS يعتبر أقل تأثراً بوضعية الضغط. ومع ذلك لم يتم تقييم المعايير السريرية والإكوغرافية المصاحبة لتدهور GLS عند المصابين بقصور ثانوي في الصمام التاجي.

### الأهداف:

تقييم الخصائص السريرية و حساب المعايير الإيكوغرافية المصاحبة للإنخفاض الحاد في GLS في حالة قصور ثانوي الصمام التاجي وانخفاض FEVG.

**الطريقة:** تم تضمين ما مجموعه 96 مريض متوسط العمر  $62.35 \pm 12.13$  سنة 59.38% ذكور مصابين بقصور ثانوي في الصمام التاجي وانخفاض FEVG أقل من 50% . قمنا بتقسيم المرضى وفقاً لقيمة GLS المصاحبة لنسبة وفيات عالية إلى مجموعتين قصور حاد في GLS أقل من 7 < قيمة مطلقة والمجموعة الثانية 7 وما فوق وقمنا بمقارنة المعطيات السريرية والإكوغرافية بينهما.

### النتائج:

الإرتباط القوي والواضح بين  $(7,22 \pm 2,73)$  GLS أو الوظيفة الإنقباضية الطولية و متوسط  $dp/dt(682,50 \pm 204,72 \text{ mmHg/s})$  و  $FEVG(32,43 \pm 8,02\%)$  . متوسط FEVG يعادل  $5.38 \pm 26.46$  في مجموعة GLS أقل من 7 وفي التحليل الثنائي باستعمال عتبة 30% FEVG يظهر أن هذه المجموعة تعرف تدهور أكبر في قيمة FEVG بالمقارنة مع المجموعة الثانية (Odds ratio=  $12.5 > 0.000$  ) (IC: 4,73-33,03) p في مجموعة  $GLS > 7$  و معدل  $822.94 \pm 154.11$  في مجموعة  $GLS < 7$  مع اختلاف ملحوظ ( $p > 0.000$ ).

يوجد رابط مهم بين معايير الإكوغرافية للقصور الثانوي في الصمام التاجي و الوظيفة الإنقباضية الطولية GLS. ولقد وجدنا فرق واضح بين المجموعتين من ناحية شدة قصور الصمام إذا استعملنا المقاييس المعتمدة في الدراسة COAPT بحيث مساحة ثقب التسرب SOR تفوق 0.3 سم مربع (odds ratio=4.94) نسبة أرجحية (IC: 1.98-12.31) مجال الثقة ولكن هذا ليس هو الحال إذا استخدمنا العتبات الأوروبية ESC 0.2 والأمريكية ACC/AHA 0.4 . وجدنا أن المجموعة  $GLS > 7$  تتميز بأعراض أكثر حدة مع نقص في العلاج بمضادات الألدوستيرون والمستقبلات بيتا BB.

### الإستنتاجات:

الوظيفة الإنقباضية الطولية  $GLS > 7$  تعكس ضعف شديد في وظيفة البطين الأيسر. بالإضافة إلى عدة اختلالات في معايير أخرى مثل FEVG و  $dp/dt$  مع أعراض أكثر حدة مما يمكن من تمييز هذه الفئة من المرضى وتقييم متعدد المعايير للقصور الثانوي في الصمام التاجي.