



HAL
open science

Valeur diagnostique et pronostique de la mesure du rehaussement tardif par IRM dans une cohorte de patients porteurs d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : cohorte collaG4

Dimitri Stepowski

► **To cite this version:**

Dimitri Stepowski. Valeur diagnostique et pronostique de la mesure du rehaussement tardif par IRM dans une cohorte de patients porteurs d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : cohorte collaG4. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00759966

HAL Id: dumas-00759966

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00759966>

Submitted on 3 Dec 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Dimitri STEPOWSKI

Né 11 avril 1985 à Sainte Adresse

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2012

**VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE LA MESURE DU
REHAUSSEMENT TARDIF PAR IRM DANS UNE COHORTE DE PATIENTS
PORTEURS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FRACTION D'EJECTION
PRESERVEE
COHORTE COLLAG4**

Présidente du jury : Pr Hélène ELTCHANINOFF

Membre du jury : Pr Jean-Nicolas DACHER

Membre du jury : Dr Vincent RICHARD

Membre du jury : Dr Jérôme CAUDRON

Directeur de thèse : Pr Fabrice BAUER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M.-P. AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. FIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L.M. WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

LISTENSEMEDIAPHAR2011-2012

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

LISTESIMMEDIAPAR2011-2012

		3
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

LISTENRIMEDPHAR2011-2012

M. Benoit VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Mamuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

L131108108ML0910A12011-2012

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ

UFR Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

LISTENUM:051AR2011-2012

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
-----------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
---------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Veronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMFR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINCILBER	UFR	Médecine générale
----------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération du jury en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A Mme le Pr Hélène Eltchaninoff

Je te remercie de présider ce jury de thèse.

L'internat de cardiologie de Rouen a grandement bénéficié de tes qualités d'écoute et de ton ouverture d'esprit.

A Mr le Pr Jean –Nicolas Dachet :

Je vous suis très reconnaissant de juger ce travail. Je vous remercie pour vos qualités pédagogiques exceptionnelles et votre modernisme qui permettent aux internes de cardiologie de participer à l'expertise de votre service en imagerie cardiaque.

Je vous remercie d'avoir permis la réalisation du protocole de recherche « CollaG4 ».

A Mr le Dr Vincent Richard

Je vous remercie d'apporter votre vision scientifique à la critique de ce travail.

Je vous remercie d'avoir largement participé à la réalisation du protocole de recherche « CollaG4 »

A Mr le Dr Jérôme Caudron :

Je te remercie pour ta disponibilité et tes qualités pédagogique. La réalisation de ce travail n'aurait jamais pu se concrétiser sans ton investissement illimité et ton efficacité légendaire. Ta vision moderne de la recherche médicale participe à l'excellence de l'unité d'imagerie cardiaque.

A Mr le Pr Fabrice Bauer :

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée pour mener à terme ce travail. Je te remercie de m'avoir ouvert les portes de la recherche en cardiologie et notamment celles du congrès européen d'échographie cardiaque à Copenhague. Enfin je te remercie pour la formation remarquable en cardiologie que tu m'as apportée, et que j'ai l'immense honneur de poursuivre avec ton équipe. J'espère que ta vision moderne de la recherche cardiologique portera ses fruits.

A Charlotte Vallet, ARC, pour son investissement et ses qualités d'organisation rigoureuse qui ont permis de mener à bien ce protocole de recherche « collaG4 ». Je te remercie également pour tes précieux conseils en informatique.

Je remercie toute l'équipe de **l'hôpital de jour** d'insuffisance cardiaque et d'**échographie**, pour avoir permis la réalisation de ce travail. Votre sympathie et votre motivation quotidienne est remarquable.

A Mr le Pr Frédéric Anselme pour son investissement dans l'enseignement aux internes. Je te remercie d'avoir dirigé efficacement mon mémoire de DES.

Au Dr Tron pour ton expérience inégalée dont je commence à comprendre toutes les leçons.

Au Dr Savouré pour tes qualités d'encadrement et de pédagogie.

Au Dr Matthieu Godin pour ta présence et ton enseignement depuis mon externat.

Au Dr Bénédicte Godin pour ta patience à m'expliquer les circuits de réentrée et ton enseignement que je suis également depuis de longues années.

Au Dr Kévin Gardey pour nos futurs matchs de tennis à Wimbledon.

Au Dr Baptiste Kurtz pour ton expérience en échographie cardiaque et ton poste de PH.

Au Dr Alexandre Canville pour ta sympathie quotidienne et tes canulars téléphoniques.

Au Dr Camille Hauville pour ta mauvaise humeur permanente qui n'a d'égale que ta profonde gentillesse.

Au Dr d'Héré pour ton caractère inimitable et ton amitié.

Au Dr Farhat qui me manque depuis son départ « en face ». Au moins je peux faire la sieste dans la chambre de garde.

A Ségolène qui va me manquer. Je te remercie pour ta présence en chirurgie cardiaque et pour avoir attiré toutes les astreintes les plus horribles du stage.

A Caroline pour ta sympathie et tes énervements inoubliables.

A Najime pour son phlegme permanent et pour être le dernier supporter du Club de Reims.

A Romain pour détendre l'atmosphère si naturellement.

A Valentin et Benjamin pour leur accueil en Radiologie.

A tous mes co-internes ; Fanny, Nathanaël, Quentin, Nicolas, Bastien, Marion, Julien et les plus jeunes qui m'ont accompagné pendant ces 4 années incroyables.

Au Dr Cerqueira pour son soutien et sa sympathie.

Au Dr Coutant pour m'avoir encadré dans mes premiers pas en cardiologie.

Aux cardiologues du Havre : Dr Bonnet, Dr Lécluse, Dr Popescu, Dr Favier et Dr Cheradame pour leur gentillesse et leur enseignement.

A tous les médecins de chirurgie et de réanimation cardiaque pour entretenir au quotidien l'ambiance et la qualité du travail de ce service.

Aux réanimateurs d'Elbeuf, Dr Delastre, Dr Bouffandeau, Dr Chauvet, Dr Jusserand et mes co-internes Arnaud, Eugénie et Antoine pour m'avoir permis de passer 6 mois riches en enseignement et en amitié.

A mes parents qui ont toujours cru en moi. Merci pour votre soutien sans limite. Je vous aime.

A ma grand-mère, Monique Stepowski : je suis tellement fier de pouvoir partager cet instant avec toi. Je t'aime fort.

A Grand-Papa, Grand-Maman et Grand-Père : j'aurais aimé vous montrer mon travail. Nous en parlerons plus tard. Je suis fier d'avoir été votre petit-fils.

A Caroline, Anne-Sophie, Julien et leur famille : je vous remercie de m'avoir soutenu dans les bons et les mauvais instants. Je suis fier de vous montrer mon travail, qui m'a souvent éloigné de vous.

A Marc et Monique Marette : pour me considérer comme votre propre fils.

A Vincent : j'ai peu d'amis avec qui je partage autant. Ta présence est importante.

A Maxime et Bénédicte pour leur joie de vivre.

A Côme pour notre amitié fusionnelle. Désolé de te décevoir je ne serais pas neurotransporteur en haute altitude.

A Xavier pour ton amitié et nos souvenirs.

A Laurent qui nous regarde de là-haut.

A Roger, David, Nick et Richard pour m'avoir accompagné durant toutes ces soirées de travail.

A ma formidable épouse Caroline que j'admire tous les jours. Tu m'as donné les clefs pour devenir moi-même. Tout ce travail n'aurait pu être possible sans ta patience, ton amour et ton courage quotidien. Je t'aime.

A Apolline, ma fille chérie. Je t'aime et serai toujours fier de toi. Tu as illuminé ma vie et celle de ta maman.

Table des matières

I.	INTRODUCTION	21
II.	LA DIASTOLE NORMALE	22
III.	L'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FE PRESERVEE.....	22
A.	Signes et symptômes	23
B.	Mesure de la FEVG	24
1.	<i>La scintigraphie isotopique :</i>	24
2.	<i>L'échographie cardiaque</i>	24
3.	<i>L'IRM cardiaque</i>	25
C.	Atteinte structurelle	25
1.	<i>Dysfonction diastolique.</i>	25
2.	<i>La fibrose</i>	31
IV.	INTRODUCTION DE L'ETUDE.....	35
V.	METHODES	35
A.	Population.....	35
1.	<i>Critères d'inclusion</i>	35
2.	<i>Critères d'exclusion</i>	36
B.	Critères d'évaluation.....	36
C.	Déroulement de l'essai.....	36
1.	<i>Visites du patient</i>	37
2.	<i>Examens</i>	37
3.	<i>Analyse statistique.</i>	44
VI.	RESULTATS	46
A.	Description de la cohorte à l'état de stable.....	46
1.	<i>Paramètres conventionnels</i>	46
2.	<i>IRM cardiaque</i>	49
B.	Corrélation de la masse de rehaussement avec les paramètres conventionnels de la dysfonction diastolique	54
C.	Evènements lors du suivi.....	56
D.	Identification des facteurs pronostiques	57
1.	<i>Paramètres conventionnels</i>	57
2.	<i>IRM</i>	60
VII.	Discussion.....	65
A.	Une cohorte comparable aux données de la littérature.....	65
B.	Etude du rehaussement tardif.	66
1.	<i>Analyse de la distribution du RT</i>	66
2.	<i>Analyse pondérale du rehaussement tardif</i>	67

3.	<i>Corrélation entre la masse de rehaussement et la dysfonction diastolique.....</i>	67
C.	Facteurs pronostiques dans l'IC-FEP.	68
1.	<i>Critères pronostics reconnus dans l'IC-FEP.</i>	68
2.	<i>D'un point de vue expérimental, la fibrose dans l'IC-FEP pourrait être liée au pronostic.....</i>	68
3.	<i>D'un point de vue clinique le rehaussement tardif est un moyen reconnu de mesure de la fibrose qui est lié au pronostic.</i>	68
4.	<i>L'IRM dans l'ICFEP.....</i>	69
D.	Les limites et biais de l'étude :	70
VIII.	Conclusion	71
IX.	Perspectives	72

LISTE DES ABREVIATIONS

AC/FA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire
AVC: Accident vasculaire cérébral
BNP: Brain natriuretic Peptide
ECG: Electrocardiogramme
ESC: European Society of Cardiology
FE : Fraction d'éjection
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA : Hypertension artérielle
IBS : Integrated Backscatter
IC : Insuffisance cardiaque
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
ARA 2 : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
IC-FEP : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
IRM : Imagerie par résonance magnétique
NT-Pro BNP: N terminal pro-Brain natriuretic Peptide
OD : Oreillette droite
OG : Oreillette gauche
PTDVG : Pression télé-diastolique du ventricule gauche.
RT : Rehaussement tardif
SRAA : Système-rénine-angiotensine-aldostérone
TGF β : Transforming growth factor
TM: Temps Mouvement.
TNF α : Tumor necrosis factor
VD: Ventricule droit.
VES : Volume d'éjection systolique.
VG : Ventricule gauche

I. INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique. Elle touche 2 à 3% de la population générale et sa mortalité globale est de 50% à 4 ans. [1] Cette pathologie atteint le cœur droit, le cœur gauche ou les deux simultanément. La mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) a rapidement été adoptée comme un marqueur de l'insuffisance cardiaque.

Selon la « Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 », on peut envisager une séparation des patients en deux catégories selon la valeur de leur FEVG : inférieure à 35% et supérieure à 50%. Entre deux, il existe une zone « grise » entre 35 et 50%. [2] Au-delà de 50% la pathologie est appelée Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Préservée (ICFEP).

La prévalence de l'ICFEP varie selon les études entre 40 et 50% de l'ensemble des patients insuffisants cardiaques. [3] Cette variabilité inter-études s'explique, en partie, par la valeur choisie pour définir une FEVG préservée et par le choix des critères d'exclusion [4, 5].

La morbi-mortalité des patients porteurs d'une ICFEP est comparable à ceux ayant une FEVG altérée [3, 6].

Sa physiopathologie est encore mal connue. On l'explique principalement par une altération de la fonction diastolique. (« Insuffisance cardiaque diastolique ») mais une dysfonction systolique partielle peut également être présente ; la définition d' « insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée » n'a donc pas été conservée.

La prévalence et le pronostic de la maladie sont liés à l'âge avancé, l'HTA, la cardiopathie ischémique, le sexe féminin et la présence d'un diabète [3, 7]. Certains de ces facteurs, comme l'âge et l'HTA, laissent penser que l'ICFEP est le résultat de la « senescence myocardique » [7]

Aucune thérapeutique n'a fait la preuve d'une réduction de la mortalité ou de la morbidité comme critère de jugement principal. Les principaux essais se sont basés sur l'hypothèse que la fibrose myocardique était responsable de l'ICFEP par l'activation du système rénine angiotensine. Ainsi une inhibition de ce système hormonal par IEC ou ARA2 pourrait réduire la prolifération de la fibrose. A ce jour aucune étude de ce type n'a été concluante. Seule l'étude *CHARM-Preserved* [4] a montré une diminution du nombre d'hospitalisations dans un sous-groupe d'une étude précédente, en tant que critère de jugement secondaire. La signification statistique de ces conclusions est donc contestable. Actuellement le seul

traitement reconnu reste les diurétiques. On comprend donc que cette pathologie fréquente nécessite des investigations fondamentales, cliniques et thérapeutiques

Ce travail a été conduit afin d'en améliorer la compréhension et d'envisager une prise en charge thérapeutique efficace dans le futur car à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique de cette maladie.

II. LA DIASTOLE NORMALE

La diastole correspond à la phase de remplissage des ventricules. Elle précède la systole qui représente l'éjection du volume sanguin dans les chambres de chasse aortiques et pulmonaires.

La diastole est un phénomène complexe qui fait intervenir la relaxation puis la compliance des ventricules face au remplissage depuis les oreillettes. La relaxation iso-volumétrique est le premier temps de la diastole : la contraction myocytaire se relâche, la pression dans les cavités ventriculaires chute mais le volume ventriculaire reste constant. Cette chute de pression ventriculaire est responsable de la fermeture des valves aortiques et pulmonaires. Le gradient de pression auriculo-ventriculaire ainsi créé déclenche l'ouverture des valves mitrale et tricuspide. La première partie du remplissage ventriculaire s'effectue. La systole atriale survient ensuite sous l'influence de sa dépolarisation par le nœud sinusal. Cette contraction permet la vidange atriale vers les ventricules et l'augmentation de la pression ventriculaire jusqu'à obtention d'un plateau appelé pression télé-diastolique du ventricule (notée PTDVG pour le ventricule gauche) qui marque la fin de la diastole ventriculaire. [8]

III. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FE PRESERVEE

La nouvelle définition de la « Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 » [2] repose sur

1-Présence de symptômes d'insuffisance cardiaque droits ou gauches selon les critères de Framingham [9, 10].

2-Présence de signes physiques d'insuffisance cardiaque

3-FEVG normale ou discrètement altérée

4-Anomalies structurelles cardiaques échographiques : hypertrophie du VG, dilatation de l'OG ou troubles de la fonction diastolique.

Ces 4 points seront détaillés dans les paragraphes suivants. Le rehaussement tardif en IRM, marqueur de fibrose, n'apparaît pas ce jour comme marqueur des anomalies structurelles. C'est la raison pour laquelle nous mèneront en 2^{ème} partie de thèse un travail sur la description et le lien pronostique du rehaussement tardif dans l'IC-FEP. A terme, ce travail pourrait avoir un impact sur les recommandations et la prise en charge thérapeutique en ciblant particulièrement le traitement curatif et préventif du rehaussement tardif par des molécules anti-fibrotiques comme c'est déjà le cas pour les IEC, ARA2, spironolactone par exemple.

L'ICFEP est un diagnostic d'élimination, qui nécessite d'écartier d'autres pathologies présentant, entre autres, des signes d'insuffisance cardiaque et une FEVG préservée :

La constriction péricardique

L'insuffisance ou le rétrécissement mitral

Le rétrécissement aortique

L'hypertension pulmonaire des groupes 1, 3, 4, ou 5 de Danapoint.

L'insuffisance rénale chronique sévère.

L'insuffisance respiratoire chronique.

A. Signes et symptômes

Les critères diagnostiques cliniques de l'insuffisance cardiaque ont été regroupés grâce à la cohorte de Framingham [10]. Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous. Le diagnostic nécessite la présence de 2 critères majeurs ou 1 majeur et 2 mineurs.

Critère majeur	Critères mineurs
Dyspnée paroxystique nocturne	Œdèmes des membres inférieurs
Turgescence jugulaire	Toux nocturne
Cardiomégalie	Dyspnée d'effort
Oedeme pulmonaire	Pleurésie
Bruit B3 de gallo	Diminution de la capacité vitale
Pressions veineuse central > 16cmH2O dans l'OD	Tachycardie >120/min
Reflux hépato-jugulaire	
Oedeme viscéral autopsique	

Cette étude de cohorte qui était basée initialement sur l'étude des facteurs de risque cardiovasculaires a permis dans un second temps d'identifier les facteurs prédictifs pour développer une insuffisance cardiaque. On y retrouve :

- L'âge > 50ans
- La capacité vitale < 424 cl
- La pression artérielle systolique > 120 mmHg
- La fréquence cardiaque de repos > 55bpm
- L'hypertrophie du ventricule gauche électrique
- La cardiopathie ischémique
- Les valvulopathies
- Le diabète
- La cardiomégalie

Les auteurs ont pu établir un score évaluant le risque de développer de l'insuffisance cardiaque à 4 ans en attribuant un certain nombre de points à chaque degré de sévérité de chacun des facteurs sus-cités.

B. Mesure de la FEVG

La fraction d'éjection du ventricule gauche est la différence des volumes télédiastolique et télésystolique rapportée au volume télédiastolique du ventricule gauche. Elle est exprimée en « % » et représente une bonne estimation de la fonction systolique du ventricule gauche. Elle dépend des volumes, de la pré- et la post-charge, du rythme cardiaque et de l'état des valves cardiaques. C'est une mesure facile à réaliser mais dont la reproductibilité varie selon la technique et l'expérience de l'opérateur. La mesure de la FEVG peut être réalisée par plusieurs techniques d'imagerie.

1. La scintigraphie isotopique :

. Cette technique donne de manière fiable les volumes télédiastoliques et télésystoliques. Son désavantage est principalement le caractère irradiant et la durée de l'examen. La FEVG n'est donc pas mesurée en routine et en première intention par scintigraphie.

2. L'échographie cardiaque

Elle permet une évaluation de la FEVG par la méthode de Simpson biplan ou triplan. Elle nécessite le contourage manuel de l'endocarde en télédiastole et en télésystole. Les vues utilisées sont l'apicale 2 cavités et apicale 4 cavités ± apicale 3 cavités.

Un opérateur expérimenté peut également réaliser une évaluation de visu de la FEVG.

La méthode de Teicholtz permet une estimation approximative de la FEVG depuis la mesure des diamètres télédiastoliques et systoliques du ventricule gauche par un tir TM perpendiculaire au septum. Cette méthode n'est plus d'actualité.

L'avènement des échographes ultraportables comme le V-scan® (GE) pourrait apporter une mesure rapide de la FEVG de visu dès les premières heures de prise en charge du patient. Sa place en pratique clinique reste à définir et fait l'objet de travaux de recherches.

3. L'IRM cardiaque

L'IRM est la méthode de référence pour la mesure des volumes et de la fraction d'éjection. La bonne résolution spatiale de l'IRM apporte une mesure fiable des volumes et de la masse myocardique avec une reproductibilité inter et intra-observateurs très satisfaisantes. Elle nécessite le contourage de l'endocarde des coupes « petits axes » du ventricule gauche.

C. Atteinte structurelle

1. Dysfonction diastolique.

a) Définition de la dysfonction diastolique

La dysfonction diastolique est définie par une élévation des pressions de remplissage et plus précisément de la PTDVG, causée par une rigidité myocytaire accrue [11, 12]. Elle est classiquement illustrée grâce à une **courbe pression-volume**. Cette courbe nous indique que l'ICFEP est caractérisée par une conservation des volumes ventriculaires, du volume d'éjection systolique (VES) mais une élévation du régime de pression. La courbe est décalée vers le haut. (A l'opposé, une dysfonction systolique se décrit par un décalage vers la droite dans le graphique, signant une élévation des volumes, accompagnée d'une baisse du VES).

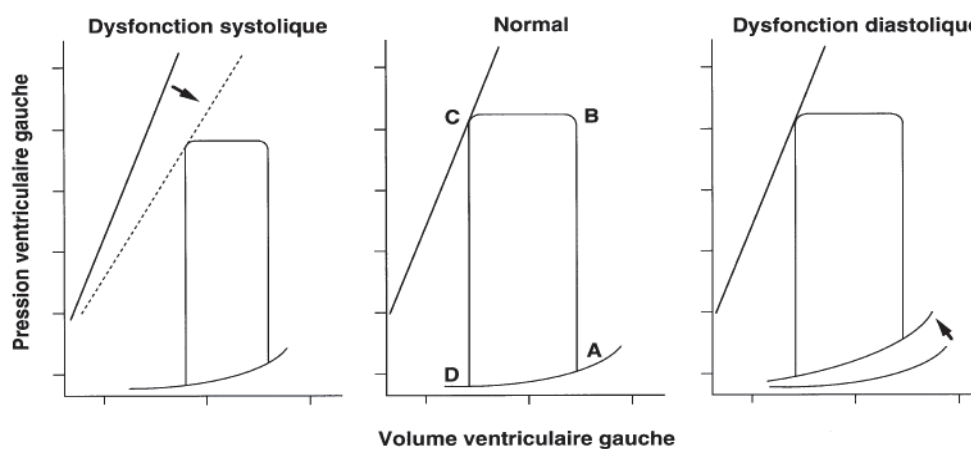


Figure 1: exemples de courbes pression-volume

Légende figure 1 : Courbes pressions volumes d'une dysfonction systolique, d'un cœur normal et d'une dysfonction diastolique. Le point A représente le volume télédiastolique. Cette courbe montre l'évolution des volumes et pressions au cours de la contraction isovolumique (segment A-B), le VES (segment B-C), la relaxation isovolumique (segment C-D) et la diastole (segment D-A)

La méthode de référence pour l'affirmer est invasive, grâce au **cathétérisme cardiaque**. Cette méthode nécessite la mise en place d'une sonde dans le ventricule gauche. Un trouble de la relaxation est mis en évidence par le calcul de **la constante de relaxation τ** grâce à la méthode de Weiss et al [13]. L'élévation de la constante de relaxation signe un ralentissement du temps de relaxation ventriculaire (figure 2).

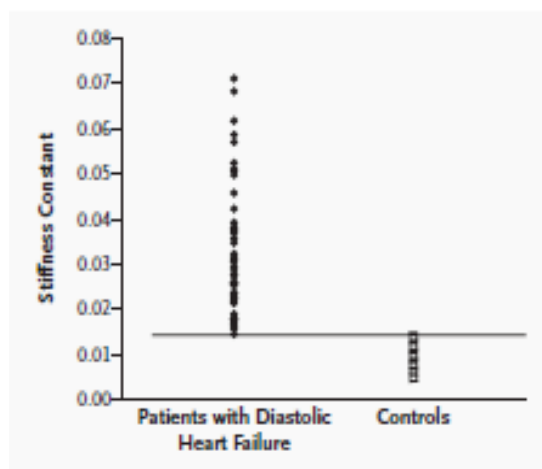


Figure 2: représentation de la constante de relaxation dans l'insuffisance cardiaque diastolique et dans la normale

Les troubles de relaxation peuvent être également mesurés par le pic négatif de dP/dt (normales= 1864 ± 390 mmHg/s)

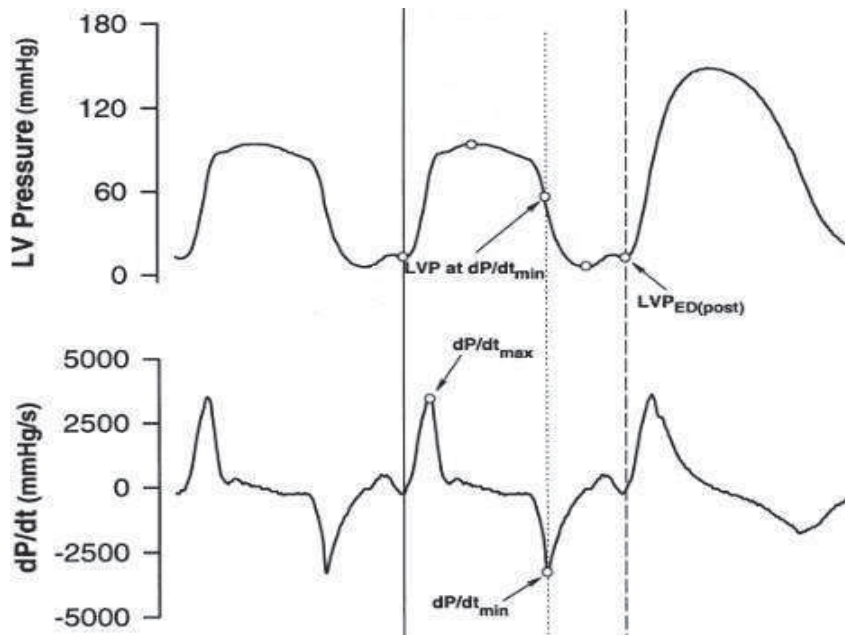


Figure 3: Courbes de cathétérisme représentant la pression ventriculaire gauche en fonction du temps (en haut), la dP/dt en fonction du temps (en bas). La dP/dt minimale est corrélée à la relaxation du ventricule gauche

La rigidité diastolique ventriculaire peut également être calculée à partir des volumes et pressions télédiastoliques, et des volumes et pressions diastoliques minimaux. Cette valeur est augmentée chez les patients porteurs d'une ICFEP.[8]

La mesure non invasive des pressions de remplissage et de la PTDVG est donc un véritable challenge pour les cardiologues. Aucune méthode non invasive n'est à elle seule une estimation exacte et reproductible de la PTDVG. La société européenne de cardiologie recommande une évaluation non invasive multiparamétrique, voire multimodale, des pressions de remplissage.

b) Evaluation de la diastole en échographie cardiaque.

Les mesures recommandées pour la mesure de la diastole en échographie sont résumées dans le tableau issu des recommandations de l'ESC.[2]. La mesure de la dysfonction diastolique est utile mais non indispensable pour affirmer le diagnostic d'insuffisance cardiaque [14]

L'échographie cardiaque est un examen disponible, accessible, non irradiant et rapide pour l'analyse de la diastole. Elle permet à la fois d'objectiver le mécanisme de la dysfonction diastolique (troubles de la relaxation et/ou de la compliance) mais également le retentissement de l'élévation de la PTDVG sur les cavités.

En mode 2D, une élévation du volume et/ou de la surface de l'**oreillette gauche** (OG) est corrélée à l'élévation de la PTDVG [15]. La surface de l'OG se mesure en coupe apicale 4 cavités par le contourage manuel de la cavité atriale en télésystole ventriculaire. Le volume de l'OG se calcule par la formule simplifiée de Simpson grâce à la mesure de la surface et du

diamètre de l'OG en coupe apicale 4 et 2 cavités [16]. On applique ensuite la formule suivante :

$$V = \frac{S1 * S2 * 0.85}{l}$$

Formule 1: Méthode simplifiée de Simpson biplan pour le calcul du volume de l'OG.

V : Volume de l'OG

S1 : surface en 4 cavités

S2 : surface en 2 cavités

l : diamètre le plus petit parmi la mesure en 4 et en 2 cavités.

Les mesures de la surface et du **volume télé-diastolique du ventricule gauche** (VTDVG) obéissent aux mêmes règles.

L'hypertrophie ventriculaire gauche : L'épaisseur des parois ventriculaires gauches définissent l'hypertrophie du ventricule gauche (HVG) au-delà de 12mm en coupe parasternale grand axe. Cette mesure est faite préférentiellement en mode TM (Temps Mouvement) [16]. L'HVG est liée à la présence d'une dysfonction diastolique. [7].

En mode doppler pulsé l'analyse du **flux mitral antérograde** permet de diagnostiquer un trouble de la relaxation ou de la compliance. La manœuvre de Valsalva augmente la valeur discriminative de cette mesure. On mesure ainsi le pic de l'onde E, de l'onde A et le temps de décélération de l'onde E. La variation du profil mitral selon le degré de dysfonction diastolique a été largement décrite dans la littérature [7, 17, 18].

La Dp/dt peut également être mesurée en échographie cardiaque grâce à l'analyse du flux d'insuffisance mitrale.

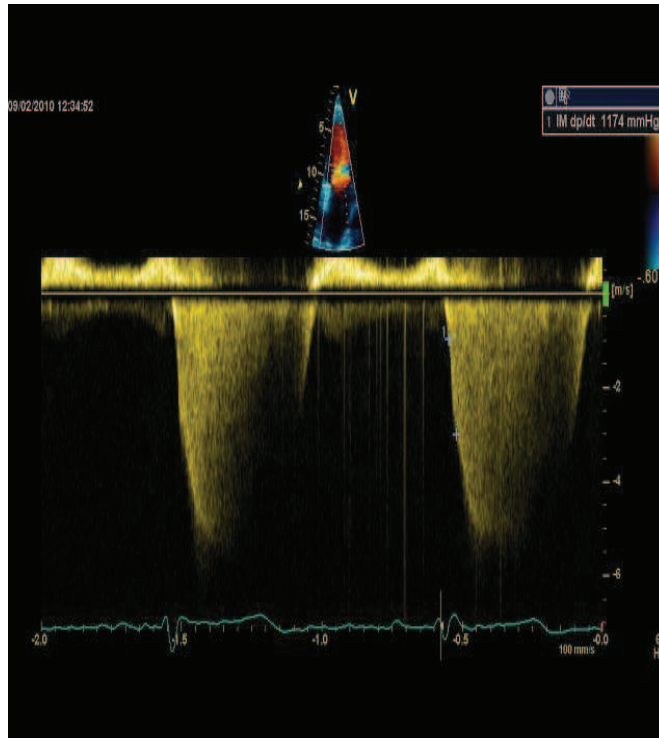


Figure 4: exemple de mesure de Dp/dt sur le flux d'insuffisance mitrale.

Le flux veineux pulmonaire est également analysable. Un rapport $S/D < 1$ accompagné d'une durée de l'onde A pulmonaire supérieure à l'onde A mitrale signe une dysfonction diastolique. La prévalence des troubles de la relaxation augmente avec l'âge. Cette observation est à l'origine de l'hypothèse que la dysfonction diastolique comprend une part de senescence myocardique.

Mode TM couleur : Un ralentissement de la **vitesse de propagation V_p** est en faveur d'un trouble de la relaxation. Un rapport $E/V_p > 2.5$ est en faveur d'une élévation des pressions de remplissage.

Un trouble de la compliance est lié à une morbi-mortalité plus sombre. Ceci a été vérifié autant dans la dysfonction diastolique que dans la dysfonction systolique isolée.

Le doppler tissulaire à l'anneau mitral met en évidence le temps de relaxation isovolumique et le pic de **l'onde e'** à l'anneau mitral. Une valeur de E/e' supérieure à 15 est en faveur d'une élévation de la PTDVG.

Le diagnostic échographique de la dysfonction diastolique est résumé par l'ESC dans ses recommandations [2].

c) Mesure de la diastole en IRM

Les principaux critères échographiques de dysfonction diastolique peuvent être également mesurés en IRM cardiaque.

Le principal intérêt de l'IRM comparé à l'échographie est sa **meilleure reproductibilité** inter et intra observateur [19]. Ceci en a fait une méthode de référence pour la mesure des surfaces et des volumes des cavités cardiaques. L'acquisition de fait par des **séquences SSFP** (Steady State Free Precession), en apnée, en coupe grand axe et petits axes sur les 4 cavités cardiaques avant injection de produit de contraste. Le contourage manuel ou semi-automatique des cavités permet ensuite la mesure automatisée des surfaces, volumes et masses myocardiques, que l'on indexe à la surface corporelle selon les recommandations internationales. Ainsi la variabilité inter-observateur pour la mesure de la FEVG en IRM est de l'ordre de 5%, et de 4% pour le VTDVG. **Le volume de l'OG** peut donc être utilisé de la même manière qu'en ETT pour évaluer une élévation chronique des pressions de remplissage.[20]

La fluximétrie en IRM produit des résultats comparables au doppler échographique (figure 5) [21]. Cette analyse est obtenue grâce aux **séquences de contraste de phase**. Ainsi, il est possible de mesurer le pic de l'onde E, de l'onde A et le temps de décélération mitral avec une variabilité inter-observateur faible, de l'ordre de 1%. [22]

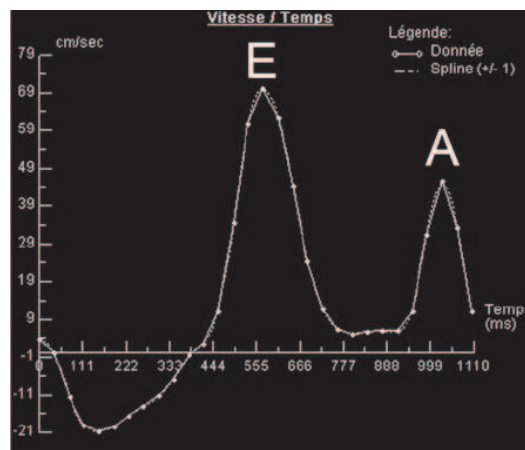


Figure 5: Profil mitral mesuré par IRM cardiaque. [21]

Le pic de l'onde e' peut également être mesuré mais avec une variabilité inter-observateur plus faible, de l'ordre de $4\pm 5\%$. [23]

L'analyse de la rigidité aortique est un domaine de recherche actuel. En effet **la vitesse de propagation de l'onde de pouls (PWV) aortique** peut être analysée en doppler mais également en IRM (figure 6) Il a été démontré récemment qu'une accélération de la vitesse de propagation de PWV est liée à une rigidité artérielle augmentée. D'un point de vue cardiaque une PWV élevée chez les patients porteurs d'ICFEP, accompagne les troubles de la relaxation et de la déformabilité myocardique (« strain ») [24]. Ces observations encouragent les

recherches dans le sens d'une rigidité anormale du système cardiovasculaire pour expliquer le syndrome d'ICFEP.

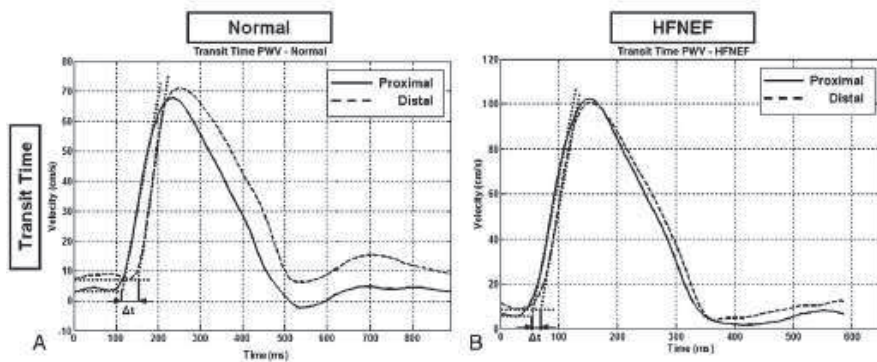


Figure 6: Vitesse de l'onde pouls aortique normale (A) et accélérée chez les patients porteur d'ICFEP (B).

2. La fibrose

a) Bases biologiques

Le collagène est le constituant fondamental des tissus. Le collagène de type I possède des propriétés déterminant la rigidité tissulaire alors que le collagène de type III confère au tissu des propriétés d'élasticité. La fibrose se caractérise par un déséquilibre entre ces 2 fractions (augmentation de la synthèse des collagènes de type I et III et inhibition de leur dégradation par les métalloprotéinases).

Deux voies principales aboutissent à la synthèse de collagène : le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et les médiateurs de l'inflammation (TGF- β 1, TNF α).

L'angiotensine II et l'aldostérone stimulent la synthèse de collagène au niveau fibroblastique tout en inhibant l'activité de la métalloprotéinase.

On distingue deux types de fibrose.

- 1) La fibrose réparatrice ou de remplacement correspond à l'augmentation de la synthèse de collagène en réponse à une agression tissulaire ou une mort cellulaire dans le but de préserver la structure cardiaque. Elle associe une réduction de la masse myocytaire et une hypertrophie myocytaire.
- 2) La fibrose réactionnelle interstitielle péri-vasculaire correspond à l'augmentation des dépôts de collagène liée à une stimulation fibroblastique sans perte ni agression tissulaire.

Le cœur sénescant

Des études ont montré une augmentation de la fibrose avec l'âge.[25]

Il s'agit ici d'une fibrose de remplacement en réponse à la perte cellulaire qui est associée à une hypertrophie compensatrice des myocytes. La fibrose serait plus liée à l'inhibition de la dégradation du collagène (métalloprotéases) qu'à l'augmentation de sa synthèse.

Cardiopathie ischémique

Elle associe une fibrose réparatrice localisée, secondaire à la perte myocytaire à une fibrose interstitielle réactionnelle débordant la zone nécrosée via l'activation du SRAA local.

Surcharge en pression : HTA et valvulopathies

La synthèse de collagène est principalement réactionnelle impliquant l'activation des fibroblastes par les médiateurs de l'inflammation et les catécholamines. La dysfonction diastolique ne serait donc pas la seule conséquence de l'hypertrophie ventriculaire. La fibrose myocardique jouerait un rôle prépondérant.[26]

Dans les formes primitives comme secondaires (HTA, Rao), la fibrose est fréquente (> 50%) et prédictive de survenue d'événements cardio-vasculaires.[27-29]

Séquelle de myocardite

La myocardite aiguë est principalement d'origine virale. Elle peut laisser des séquelles, principalement dans le ventricule gauche, sous la forme d'une dysfonction systolique. De la fibrose peut donc se retrouver dans les suites d'une myocardite aiguë.

b) Caractérisation de la fibrose

(1) La biopsie myocardique

Jusqu'à présent, la seule méthode de quantification fiable de la fibrose était la biopsie. Mais elle présente comme inconvénients son caractère invasif et la difficulté d'estimer le degré de fibrose de la totalité du VG. En effet, la plupart des études ont été menées après biopsie du ventricule droit, dont la teneur en collagène ne reflète pas nécessairement celle du ventricule gauche, notamment en cas de distribution segmentaire ou focale [30, 31]. De ce fait, la biopsie est supplantée par les techniques d'évaluation non invasives (IRM, rétrodiffusion acoustique).

(2) Integrated Backscatter (IBS)

L'IBS est une méthode échographique de pointe. Elle correspond à la rétrodiffusion acoustique du myocarde. L'IBS fournit un moyen objectif de quantifier la fibrose myocardique dans plusieurs pathologies comme le rétrécissement aortique, la CMD ou encore la CMH. Sa mesure doit être réalisée en coupe parasternale grand axe en plaçant la région d'intérêt sur le segment antéro-septal et inférieur du ventricule gauche, puis indexer sa valeur au signal du péricarde Il a été démontré qu'une baisse de la variation de l'IBS est liée à l'augmentation de la concentration de fibrose myocardique. Un précédent travail de notre équipe a confirmé ces résultats dans l'ICFEP.

(3) IRM myocardique

L'IRM myocardique a révolutionné la cardiologie grâce à la mise en évidence du rehaussement tardif (RT) de produit de contraste.

-Principe du rehaussement tardif (RT)

L'IRM est une imagerie de contraste tissulaire. Elle permet de différencier 2 tissus grâce à la différence de leur signal en séquence pondérée T1 ou T2. Mais les séquences actuelles ne permettent pas de différencier facilement une zone de tissu sain d'une zone de tissu fibrotique. L'injection de produit de contraste (Gadolinium) nous apporte cette information. Dans un tissu sain, le lavage (« Wash Out ») du gadolinium se fait normalement, quelques minutes après l'injection. Dans un tissu fibrotique, ce lavage est plus lent du fait d'une diminution de la vascularisation. Le Gadolinium « stagne » dans la zone de fibrose. Une acquisition IRM 10 minutes après injection de gadolinium met donc en évidence un contraste entre la zone saine et la zone fibrotique. Le rehaussement tardif est affirmé s'il est retrouvé sur au moins 2 plans de coupe différents. Il est possible de ne le retrouver que sur un seul segment myocardique. Les séquences PSIR permettent de confirmer la localisation du rehaussement. Il existe plusieurs formes de rehaussement tardif. Sa localisation informe sur le mécanisme physiopathologique de sa formation.

Quantification du rehaussement tardif en IRM

Il existe plusieurs méthodes pour mesurer la quantité de rehaussement tardif au sein du myocarde. Il n'existe pas de consensus à ce sujet.

La méthode qualitative qui consiste à renseigner la présence ou l'absence de rehaussement tardif. Cette méthode est simple mais limitée ; elle ne tient pas compte de la quantité de rehaussement tardif.[32, 33]

Une méthode semi-quantitative qui consiste à attribuer un chiffre à chaque segment myocardique, de 0 à 4, selon l'épaisseur de RT (0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%), et à additionner ces chiffres, pour obtenir un score entre 0 (pas de RT) et 68 (RT ubiquitaire). Cette méthode est un bon compromis de rapidité et de précision. Il existe plusieurs méthodes pour établir un score semi-quantitatif.[34, 35]

Une méthode quantitative par laquelle chaque zone de RT est contourée. La somme de ces zones donne la surface totale de RT. Cette surface multipliée par la densité de surface du collagène myocardique (1.05g/cm²) donne la masse absolue de RT myocardique. On rapporte cette masse à celle du ventricule gauche pour obtenir la masse relative de RT myocardique. [31, 36, 37].

Le rehaussement tardif est utilisé dans plusieurs situations en cardiologie :

-La cardiopathie ischémique :

Le rehaussement tardif ischémique est typiquement sous-endocardique. Il est limité à un territoire de vascularisation coronaire. Son épaisseur rapportée à l'épaisseur du myocarde renseigne sur la viabilité myocardique de ce territoire. Un rehaussement inférieur à 25% est un infarctus avec viabilité myocardique. Au-delà de 75% ce territoire n'est pas viable. Entre 25 et 75%, il faut réaliser un examen de stress pour rechercher la viabilité.

La description d'un infarctus en IRM s'accompagne également d'un amincissement de la paroi nécrosée, d'une hypokinésie, et parfois d'un ralentissement du flux de produit de contraste en séquence de perfusion de premier passage (« low-reflow »). [36]

-Les valvulopathies :

La présence de rehaussement tardif est liée à la fibrose dans le rétrécissement aortique et l'insuffisance aortique.[31, 38] La morbidité et la mortalité sont plus élevées chez les patients présentant un degré de fibrose plus avancé. Le rehaussement est intra-myocardique.

-Cardiopathie hypertrophique et HTA

La quantité et la localisation du rehaussement tardif permet de différencier une CMH d'une cardiopathie hypertensive dans certains cas litigieux.[39] De plus la survenue d'évènements rythmiques est liée à la quantité de fibrose dans la CMH.[34, 40, 41] Le rehaussement est intra-myocardique.

-Autres cardiopathies

Les cardiopathies congénitales de l'adulte (GUCH) tout comme la cardiopathie du post-partum ont un pronostic lié également à la quantité de RT myocardique. Le rehaussement tardif est intra-myocardique.[42, 43]

-La myocardite

La prise de contraste est typiquement sous-épicardique. L'IRM permet souvent de différencier un IDM d'une myocardite dans certains cas litigieux.

-IRM et insuffisance cardiaque

L'apport de l'IRM en cardiologie ne s'arrête pas à la mise en évidence de la fibrose myocardique. L'IRM a également été validée dans la quantification de l'insuffisance aortique, l'insuffisance mitrale, ou encore dans la mesure des surfaces et volumes cavitaires et l'étude de la fonction systolique des ventricules. Cet examen est actuellement présenté comme une possible alternative à la coronarographie pour le diagnostic de cardiopathie dans le cadre d'une première poussée d'insuffisance cardiaque.[32, 44]

IV. INTRODUCTION DE L'ETUDE

L'ICFEP est une pathologie fréquente qui représente environ 50% de la population des insuffisants cardiaques et 2% de la population générale [1, 3]. Son diagnostic repose sur 4 éléments 1) la présence de symptômes d'insuffisance cardiaque droits ou gauches, 2) la présence de signes physiques d'insuffisance cardiaque, 3) une FEVG normale ou discrètement altérée et 4) des anomalies structurelles cardiaques échographiques tels que l'hypertrophie du VG, la dilatation de l'OG ou encore les troubles de la fonction diastolique.

La caractérisation de sa population est imprécise et son mécanisme physiopathologique est discuté. La conséquence directe de ces lacunes scientifiques se concrétise par l'absence de traitement efficace sur la morbidité et la mortalité [4]. Si l'on veut améliorer le pronostic de l'IC-FEP, seule une intervention au niveau structurelle (point numéro 4 de la définition) semble légitime. Plutôt que de travailler sur la fonction diastolique, nous nous intéresserons dans ce travail aux anomalies structurelles tel que le rehaussement tardif en IRM. En effet, le rehaussement tardif, marqueur de fibrose, n'apparaît pas ce jour comme marqueur des anomalies structurelles. C'est la raison pour laquelle nous menons ce travail de thèse sur la description et le lien pronostique du rehaussement tardif dans l'IC-FEP. A terme, ce travail pourrait avoir un impact sur les recommandations et la prise en charge thérapeutique en ciblant particulièrement le traitement curatif et préventif du rehaussement tardif par des molécules anti-fibrotiques comme c'est déjà le cas pour les IEC, ARA2, spironolactone par exemple dans l'IC-FED.

V. METHODES

Il s'agit d'une étude prospective réalisée à partir d'une cohorte rouennaise de patients présentant une insuffisance cardiaque à FE préservée. Le recueil s'est déroulé de septembre 2010 à septembre 2012.

A. Population

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus sont des hommes ou des femmes âgés de 18 et 85 ans, hospitalisés dans le service de cardiologie du CHU de Rouen durant la période d'inclusion pour une décompensation cardiaque (définie selon les critères de Framingham). Ils doivent avoir une FE échographique > 50% dans les 72 heures qui succèdent l'admission et un BNP > 100ng/L

ou un NT-pro BNP > 300ng/L. Enfin, ils doivent avoir signé un consentement libre et éclairé, être coopérants et être affiliés à un régime de sécurité sociale.

2. Critères d'exclusion

Sont exclus :

- les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique, restrictive, infiltrative, ou d'une péricardite constrictive,
- les patients porteurs d'un pace maker bi-ventriculaire,
- les patients ayant une atteinte respiratoire significative,
- les patients ayant une hypertension pulmonaire significative ou un cœur pulmonaire chronique,
- les patients ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine <30ml/min)
- les patients ayant une insuffisance cardiaque à débit élevé, ou une insuffisance cardiaque droite sans lien avec le cœur gauche,
- les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (absence de contraception) ou allaitantes
- les patients majeurs sous tutelle.

B. Critères d'évaluation

Il s'agit d'un critère composite regroupant la mortalité toutes causes confondues OU une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

C. Déroulement de l'essai

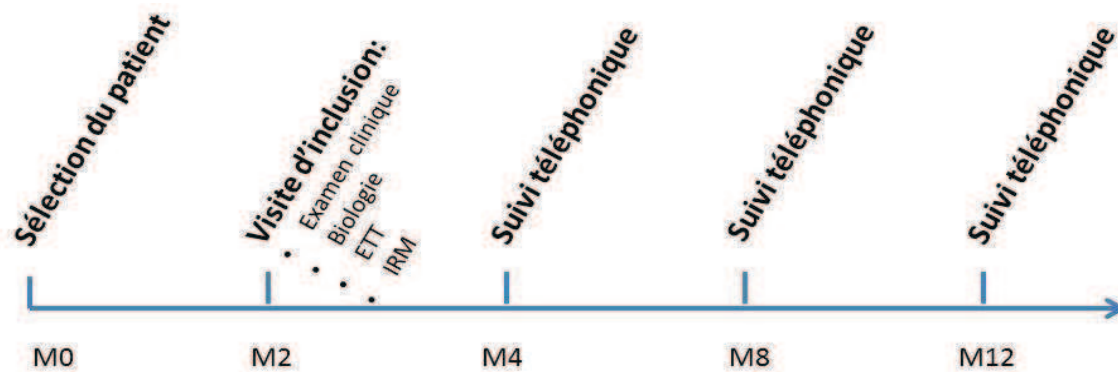


Figure 7: déroulement de l'essai

1. Visites du patient

a) Visite de sélection (« M0 »)

Les patients insuffisants cardiaques ont été recrutés au CHU de Rouen dans le service de Cardiologie lors d'un épisode d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (confirmée par une échographie cardiaque dans les 72 heures qui suivent l'admission).

Le médecin investigateur a vérifié au préalable, les critères d'inclusion et de non inclusion. Puis, il a proposé au patient de participer à l'étude en lui expliquant son déroulement à l'aide de la notice d'information. Le patient a alors signé le formulaire de consentement, et pouvait se désister à tout moment.

b) Visite d'inclusion (« M2 »).

Cette visite a été programmée chez un patient à l'état stable, 1 et 2 mois après la décompensation cardiaque. Lors de cette visite, différents examens ont été réalisés.

Les paramètres cliniques, biologiques, une IRM cardiaque et un examen échographique ont été recueillis.

c) Visites de suivi (« M4, M8, M12 » à 4, 8 et 12 mois)

Les visites de suivi ont eu lieu 4, 8 et 12 mois après la date des examens. Le patient était contacté par téléphone par un des médecins en charge du protocole. Le médecin investigateur posait des questions identiques à chaque sujet selon un protocole écrit afin de rechercher la survenue du critère principal depuis la dernière visite.

2. Examens

a) Recueil des paramètres cliniques et fonctionnels

Chaque sujet a bénéficié d'un examen clinique complet lors de l'hospitalisation et de la visite d'inclusion à 2 mois. L'ensemble des antécédents cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, dilatée, coronaropathie, FA, stimulateur cardiaque) et des FDRCV (hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémies, insuffisance coronarienne familiale, ou un tabagisme) a été recueilli. Les antécédents extra-cardiaques (insuffisance rénale, antécédents respiratoires, néoplasie, terrain polyvasculaire (AVC, AOMI) ont également été recherchés. La dyspnée a été quantifiée selon la classification NYHA.

b) *IRM cardiaque*

(1) Acquisitions

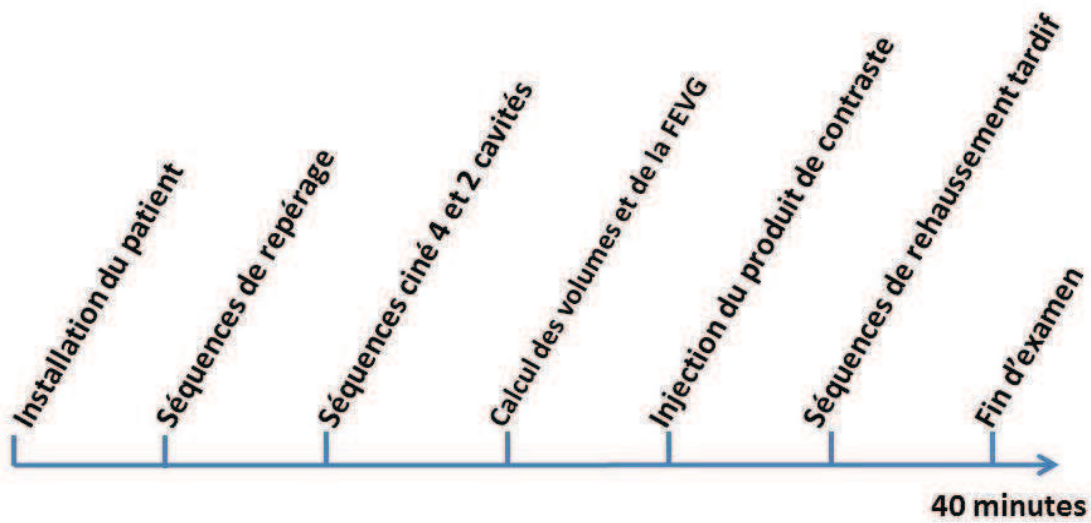


Figure 8: déroulement des acquisitions IRM

Un protocole standardisé d'acquisition a été élaboré par 2 opérateurs expérimentés, en collaboration avec l'investigateur principal. Les acquisitions ont été réalisées par ces 2 opérateurs. Le protocole comprenait des séquences de repérage selon 3 plans orthogonaux, puis des séquences SSFP en apnée selon une coupe apicale 4 cavités puis apicale 2 cavités. Il était ensuite réalisé des coupes jointives en petit axe, en apnée, de la base à l'apex du ventricule gauche. Les séquences suivantes comprenaient une injection de produit de contraste (Gadolinium) après vérification d'une clairance de la créatinine supérieure à 30ml/min. Nous avons réalisé des séquences de perfusion de premier passage suivant 3 plans de coupes orthogonaux (petit axe, 4 cavités et 2 cavités) afin d'apprécier la perfusion myocardique. La recherche du temps d'inversion (T_i) a été réalisée par une séquence de « Tiscout », 10 minutes après l'injection de produit de contraste. Une fois le temps d'inversion optimal choisi, nous avons réalisé des acquisitions en apnée selon les coupes petit axe, 4 cavités et 2 cavités afin de mettre en évidence un éventuel rehaussement tardif. Lorsqu'une zone de rehaussement tardif était trouvée, il était réalisé des coupes supplémentaires dans les 3 plans de l'espace afin de confirmer sa présence, et d'en préciser les contours.

(2) Interprétation des acquisitions IRM

Chaque examen a été relu par un seul opérateur, radiologue, et expérimenté dans l'imagerie cardiaque. La qualité des acquisitions a été quantifiée de 1 à 4 ; 1 étant un examen de bonne qualité et 4 un examen de mauvaise qualité. Les séquences en apnée SSFP ont permis de

mesurer manuellement la surface de l'oreillette gauche en coupe apicale 4 cavités. Le volume de l'oreillette gauche a été calculé par la formule simplifiée de Simpson (formule1) :

$$V = \frac{S1 * S2 * 0.85}{1}$$

(V : volume de l'OG. S1 : surface de l'OG en 4 cavités. S2 : surface de l'OG en 2 cavités. L : plus petit axe de l'OG).

Les volumes et masses du ventricule gauche ont été calculés de manière semi-automatique (système Argus®, GE Healthcare) et indexés à la surface corporelle. La cinétique du ventricule gauche a été évaluée par un score semi-quantitatif

(a) *Analyse de la cinétique segmentaire du VG.*

C'est un score de cinétique segmentaire. Chaque segment du ventricule gauche a été analysé pour sa cinétique en excluant le segment apical (n°17) mal visualisé en IRM lors de la systole.

Description de la cinétique segmentaire	Score du segment
Normale	1
Hypokinétique	2
Akinétique	3
Dyskinétique	4

Tableau 1: description du score de cinétique segmentaire

$$\text{Score de cinétique} = \frac{\sum \text{score de chaque segment}}{16}$$

(b) *Description qualitative du rehaussement tardif :*

Le rehaussement tardif peut être décrit simplement par sa localisation au sein du segment myocardique. Pour cela le segment est divisé en 3 régions : sous-endocardique, intra-murale et sous-épocardique. Le rehaussement est dit sous-endocardique s'il est présent dans la région sous-endocardique du segment. Le rehaussement est dit mixte s'il associe au moins 2 localisations dans le cœur observé. Ci-dessous les représentations schématiques des différentes localisations possibles du rehaussement tardif.





Image IRM	Description du rehaussement
	Sous endocardique
	Intra-mural
	Sous-épocardique
	Mixte

Figure 9: illustration des 4 localisations possibles de rehaussement selon 3 exemples

(c) *Méthode semi-quantitative*

L'analyse du myocarde a été réalisée selon les 17 segments définis par l'ESC. L'épaisseur de chaque segment est divisée en 4 quartiles de 25% chacun. [34, 44]

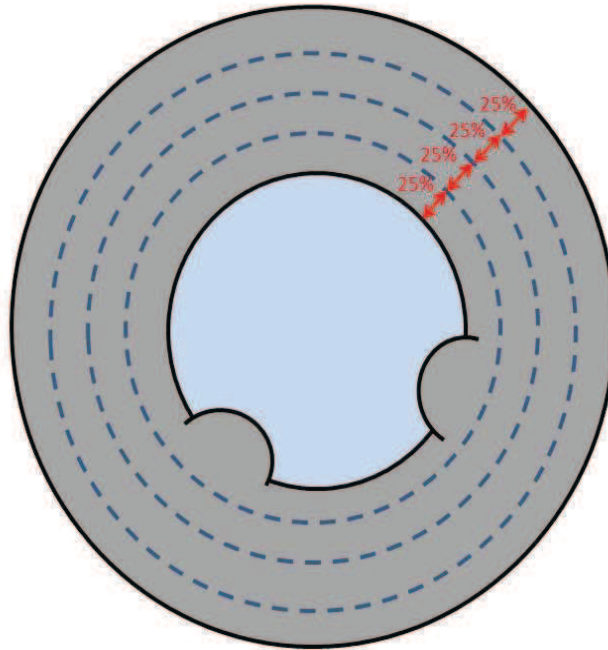


Figure 10: segmentation de l'épaisseur du myocarde en 4 quartiles

Chaque segment a été analysé pour le rehaussement tardif et un chiffre de 0 à 4 lui a été attribué selon l'épaisseur de rehaussement. L'absence de contraste était noté par le chiffre 0. De 0 à 25% on attribuait 1 point. De 26 à 50% on attribuait 2 points. De 51 à 75% on attribuait 3 points et au-delà de 75% on attribuait le chiffre 4.[34, 35]






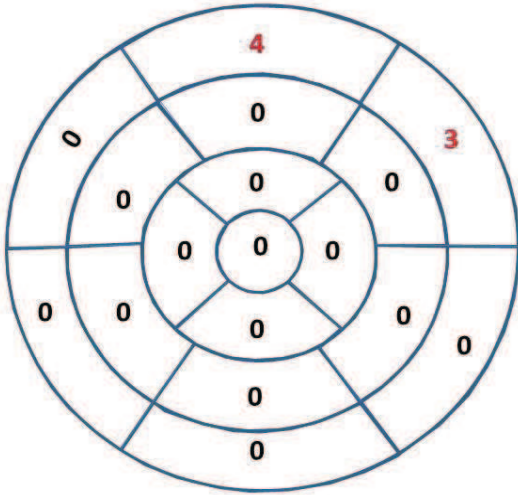
Image IRM	Epaisseur du rehaussement sur le segment étudié	Score pour un segment
	0	0
	1-25%	1
	26-50%	2
	51-75%	3
	>75%	4

Figure 11: score semi-quantitatif pour l'épaisseur du rehaussement

La somme de chaque segment a été réalisée pour obtenir un score semi-quantitatif dont le minimum était 0 et le maximum était 68.

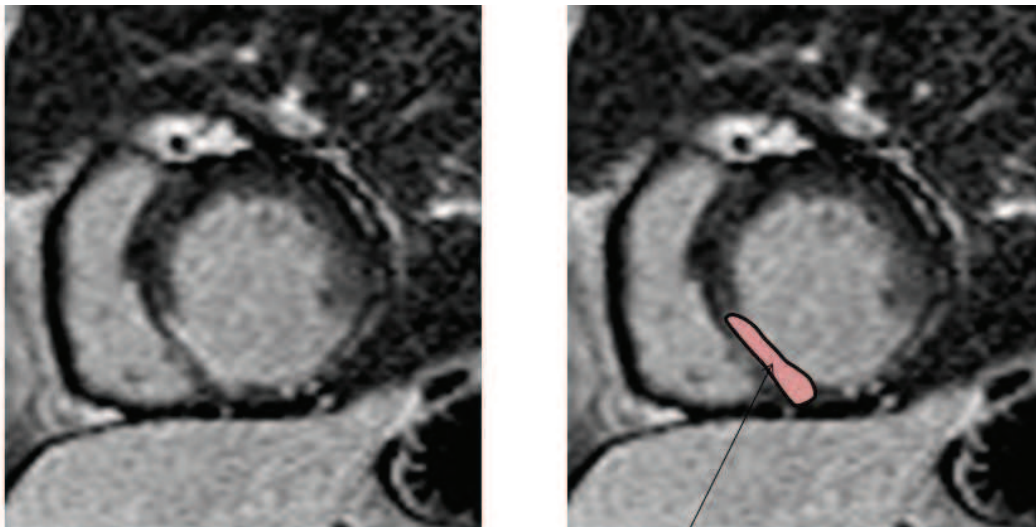


Exemple où le score semi-quantitatif est 4+3=7

Figure 12: exemple où le score est de 4+3=7

(d) *Analyse quantitative du rehaussement tardif*

Nous avons également réalisé une quantification de la masse de rehaussement par contourage manuelle de chaque zone de rehaussement, que nous avons additionnée pour obtenir une surface globale de rehaussement exprimée en cm². La surface globale a été multipliée par l'épaisseur de coupe IRM et par la densité du myocarde (1.05g/cm³) et indexée à la masse myocardique pour obtenir la masse de rehaussement indexée exprimée en %.[36, 37, 44]



Contourage manuel de la surface de rehaussement tardif

$$\text{Masse de rehaussement (\%)} = \frac{\sum \text{Surfaces rehaussées} * \text{épaisseur de coupe} * 1,05 \left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right)}{\text{Masse myocardique (g)}}$$

Formule 2: détermination de la masse de rehaussement

c) *Echographie cardiaque transthoracique*

(1) Acquisition des images échographiques.

Le protocole d'acquisition a été validé par tous les investigateurs de l'étude. La sélection des coupes nécessaires a été faite conformément aux recommandations de l'ESC [16]. L'acquisition des images en échographie transthoracique a été réalisée de manière standardisée par 1 des 3 opérateurs désignés par le protocole. Chaque boucle d'enregistrement comprenait 3 cycles cardiaques et chaque mesure représentait la moyenne des mesures sur 3

cycles. L'appareil utilisé était un Vivid7D mis en service en 2007 (*GE Healthcare*). Nous avons enregistré une boucle en vues parasternale grand axe et petit axe en mode 2D. En petit axe, l'enregistrement a été fait au niveau basal, médian et apical du ventricule gauche. La vue apicale 4 cavités a été enregistrée en mode 2D ainsi qu'en mode doppler tissulaire. Le volume d'échantillonnage du doppler tissulaire a été placé sur la paroi latérale de l'anneau mitral. En mode doppler pulsé, nous avons enregistré le flux mitral antérograde. En mode doppler continu, nous avons obtenu le flux d'insuffisance tricuspide ainsi que le flux aortique. Nous avons complété ces acquisitions par des boucles en mode 2D en vue apicale 2 et 3 cavités. La veine cave a été enregistrée en mode TM par la voie sous-costale. Chaque coupe a permis également l'enregistrement en mode doppler couleur sur les valves visibles.

(2) Mesures échographiques

- Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un logiciel commercialisé (*EchoPAC, GE Healthcare*). Le calcul de la fraction d'éjection du ventricule gauche, des épaisseurs pariétales, des diamètres ventriculaires télésystoliques et télédiastoliques, et des volumes ventriculaires télésystoliques et télédiastoliques est réalisé à partir d'une coupe TM du ventricule gauche. La FEVG est également estimée par la méthode de Simpson biplan en coupes 4 et 2 cavités. L'analyse du remplissage ventriculaire gauche est effectuée en mode Doppler pulsé, en incidence 4 cavités apicale afin de mesurer l'onde E, le rapport E/A et le temps de décélération. L'acquisition d'une boucle de 3 cycles cardiaques en vue apicale 4 cavités selon le mode doppler tissulaire a permis de mesurer l'onde e' à l'anneau mitral latéral. L'échelle de vitesse Doppler est choisie de façon à obtenir les vitesses les plus basses possibles sans apparition d'aliasing. Le rapport E/e' était alors calculé. Enfin, nous avons estimé la PAPS par la Vmax de l'insuffisance tricuspide, en vue apicale 4 cavités ou parasternale petit axe. Une hypertension pulmonaire était affirmée si la Vmax de l'IT était supérieure à 3m/s. La recherche de valvulopathies a été réalisée de manière multiparamétrique selon les recommandations de l'ESC.

3. Analyse statistique.

Les données quantitatives sont exprimées par leur moyenne et leur écart type. La comparaison des moyennes entre les groupes non appariés a été réalisée grâce au test non paramétrique de Mann et Whitney. Les valeurs qualitatives ont été exprimées par leur proportion au sein de leur groupe. La comparaison des proportions entre groupes non appariés a été réalisée par le test du Chi², modifié par la correction de Yates si au moins un des effectifs théoriques attendus était compris entre 3 et 5. Si un effectif attendu du tableau de contingence était

inférieur à 3, le test exact de Fisher était utilisé. La comparaison des proportions sur séries appariées a été faite selon le test de McNemar. Les différents tests statistiques ont été réalisés grâce à un logiciel statistique disponible sur internet (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>). Chaque test a été choisi de manière appropriée en collaboration avec le service de biostatistiques du CHU de Rouen.

VI. RESULTATS

A. Description de la cohorte à l'état de stable

Chaque paramètre a été calculé pour l'échantillon total.

1. Paramètres conventionnels

a) Clinique

Les symptômes ressentis à l'admission lors de l'hospitalisation, les observations cliniques et les antécédents des patients sont regroupés dans les tableaux 2 et 3. L'échantillon est composé principalement de femmes âgées de 73ans en moyenne souffrant de diabète d'HTA et de surpoids. La cardiopathie ischémique représente 25% des patients et pour 74% de l'échantillon il n'y a pas de cause apparente. Les antécédents sont fréquemment l'insuffisance rénale et l'hypercholestérolémie. Environ un patient sur deux est en AC/FA. Les patients symptomatiques d'insuffisance cardiaque (classe III et IV) sont largement majoritaires. On remarque que contrairement aux diurétiques de l'anse, les β -bloquants et les modulateurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) sont peu prescrits.

Paramètres	Echantillon
	N = 68
Femmes % (n)	51% (35)
Age (années)	73 ± 10
Classe NYHA %(n)	
I/II	22% (15)
III/IV	78% (53)
BMI (kg/m ²)	30.3 ± 5.6
PAS (mmHg)	143 ± 26
PAD (mmHg)	76 ± 17
Fréquence cardiaque (bpm)	86 ± 25
Rythme	
Sinusal %(n)	53% (36)
AC/FA %(n)	47% (33)
Antécédents %(n)	
Pacemaker	1% (1)
Diabète	42% (29)
Tabac actif	6% (4)
HTA	78% (53)
Hypercholestérolémie	53% (36)
AVC	7% (5)
BPCO	4% (3)
Insuffisance rénale	26% (18)
Cardiopathie	
Ischémique	25% (17)
Chirurgie valvulaire	3% (2)
Sans cause apparente	74% (50)

Tableau 2: paramètres cliniques et démographiques

Traitements	Echantillon
	N = 68
B bloquant	60% (41)
IEC	38% (26)
ARA II	19% (13)
Anti-aldostérone	6% (4)
Diurétiques de l'anse	78% (53)
Diurétiques thiazidiques	13% (9)
Antiagrégants	41% (28)
Anticoagulants	54% (37)

Tableau 3: traitements à l'état de base

b) Biologie

Les valeurs normales retenues sont celles du laboratoire de biologie du CHU de Rouen.

Les 2 éléments biologiques remarquables sont une anémie modérée et une élévation franche du NT-proBNP

Paramètres	Echantillon	Valeurs normales
	N =68	
Hb (g/dl)	12.5 ± 2.0	13.5-17.5
Leucocytes (g/l)	9.8 ± 3.6	4-10
Créatinine (µmol/l)	115 ± 50	65-120
Natrémie (mmol/l)	138 ± 4	135-145
Kaliémie (mmol/l)	4.1 ± 0.6	3.6-4.6
NT-proBNP (pg/ml)	4289 ± 5380	<300
TSH (UI/l)	2.1 ± 2.3	0.27-4.2

Tableau 4: paramètres biologiques

c) Echographie

Les données échographiques sont résumées dans le tableau 5. Les valeurs normales sont celles retenues par l'ESC [16]. Les valeurs normales du flux mitral varient selon l'âge et le contexte clinique [45]. La FEVG est en moyenne à 59%. Dans la totalité de l'échantillon, on remarque que l'oreillette gauche est dilatée et que le profil mitral est pathologique, compte tenu de l'âge moyen de la population, avec un rapport E/A proche de 1.5 (valeur normale attendue < 1). Le rapport E/e' est également pathologique avec une valeur de 19 en moyenne.

Paramètres	Echantillon. N = 68	Valeurs normales
Mode TM		
SIV (mm)	10±2	< 11 mm
DTDVG (mm)	53±6	<56 mm
DTSVG (mm)	34±6	<35 mm
PPVG (mm)	10±2	< 11 mm
Aorte (mm)	29±5	<35 mm
OG (mm)	48±7	<38 mm
Surface de l'OG <u>non indexée</u> (cm ²)	27±6	<20 cm ²
Mode Doppler		
Pic de l'onde E (cm/s)	93±26	*
Rapport E/A	1.5±1.2	*
Temps de décélération onde E (ms)	204±82	*
PAPs (mmHg)	38 ± 11	< 35mmHg
Vmax IT (m/s)	2.8 ± 0.5	< 3 m/s
e' (cm/s)	6.4±3.3	*
E/e'	19.1±12.4	<10
FEVG biplan (%)	59±8	>60

Tableau 5: paramètres échographiques

* : Les valeurs normales du flux mitral varient selon l'âge et le contexte clinique [45]

2. IRM cardiaque

a) Analyse morphologique

Les valeurs normales sont celles fournies par le logiciel embarqué sur la console de post-traitement de l'IRM utilisée. Les paramètres morphologiques en IRM montrent que le ventricule gauche a des proportions normales tant en masse qu'en épaisseur de paroi. La FEVG est conservée à 56%. On remarque tout comme en échographie que l'OG est dilatée.

Paramètres	Echantillon. N = 68	Valeurs normales
Qualité de l'examen	2±1	1
Masse ventriculaire gauche indexée (g/m ²)	68±19	63-95
VTDVG indexé (ml/m ²)	78±22	41-81
VTSVG indexé (ml/m ²)	37±20	12-21
FEVG Simpson sommation (%)	56±13	>60
Surface OG non indexée (cm ²)	30±7	<20 cm ²
Volume OG non indexé (ml)	116±41	<53 ml
ETD du septum (mm)	11±3	<14 mm
ETD paroi antérieure (mm)	9±3	<14 mm
ETD paroi latérale (mm)	9±2	<14 mm
ETD paroi inférieure (mm)	9±3	<14 mm
Score de cinétique	1.21±0.39	1.00
Anomalie perfusion de premier passage % (n)	12%(8)	0

Tableau 6: paramètres morphologiques IRM

VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche, VTSVG : volume télésystolique du ventricule gauche, OG : oreillette gauche, ETD : épaisseur télédiastolique

b) Analyse du rehaussement tardif

L'analyse de cette séquence nécessite un examen de bonne qualité. Au total 68 patients ont eu une IRM mais 63 ont pu bénéficier d'une analyse complète, car 5 patients n'ont pas d'analyse du rehaussement tardif (artefacts).

(1) Analyse qualitative

Caractéristiques	Echantillon.
	N =63
Localisation du RT	
Absent % (n)	46%(29)
Présent % (n)	54% (34)
Sous-endocardique pur % (n)	19%(12)
Intramural pur % (n)	27%(17)
Sous-endocardique et intra-mural % (n)	8%(5)
Sous-épicardique % (n)	0%(0)

RT : rehaussement tardif.

Tableau 7: analyse qualitative du rehaussement

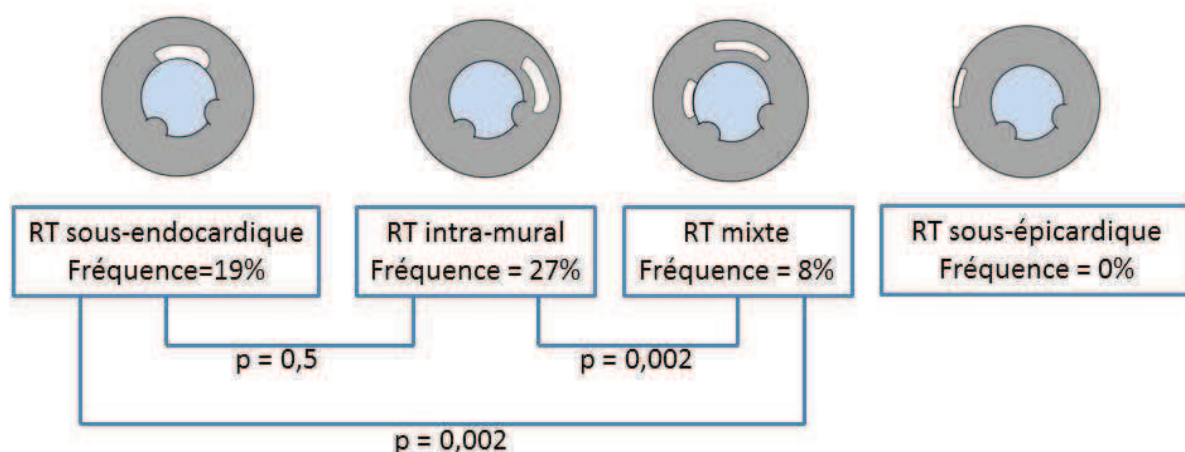


Figure 13: schéma de la distribution de rehaussement dans l'échantillon

La distribution sous-endocardique correspond aux patients porteurs d'une cardiopathie ischémique.

La distribution sous-épicardique était absente de l'échantillon.

(2) Distribution segmentaire

La distribution segmentaire du rehaussement tardif est représentée selon une vue en œil de bœuf en 17 segments. La figure 14 fait référence à la répartition du rehaussement intra-murale tandis que la répartition du rehaussement sous-endocardique est schématisée par la figure 15. Chaque chiffre correspond au nombre de patient présentant du rehaussement dans le segment concerné. Le nombre de patients présentant du rehaussement dans chaque segment est

représenté par un code couleur, dont l'établissement est purement arbitraire dans un esprit de clarté et de synthèse.

En ce qui concerne le RT intra-mural on constate qu'il se localise préférentiellement dans les parois basales et médiales inférieures.

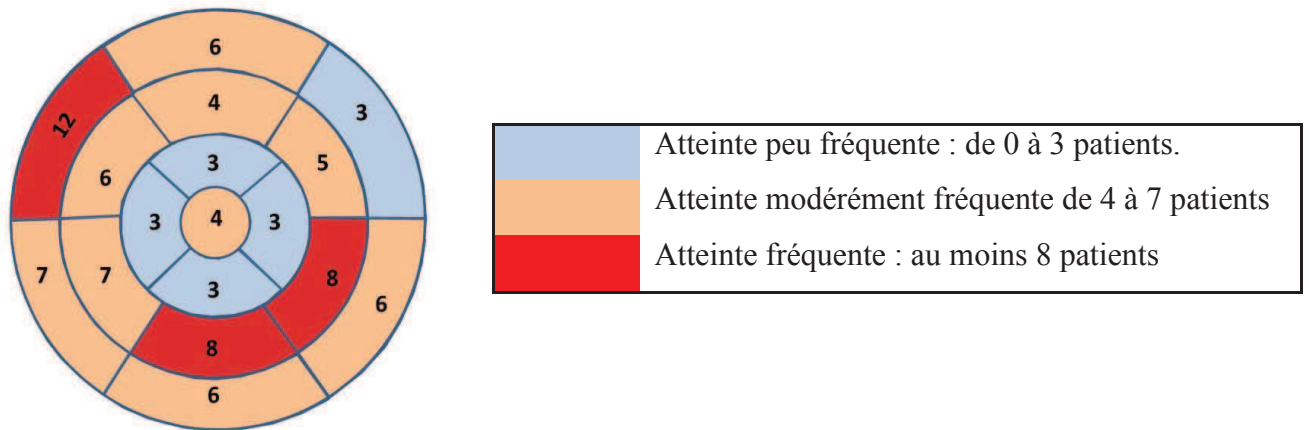


Figure 14: répartition du rehaussement intra-mural.

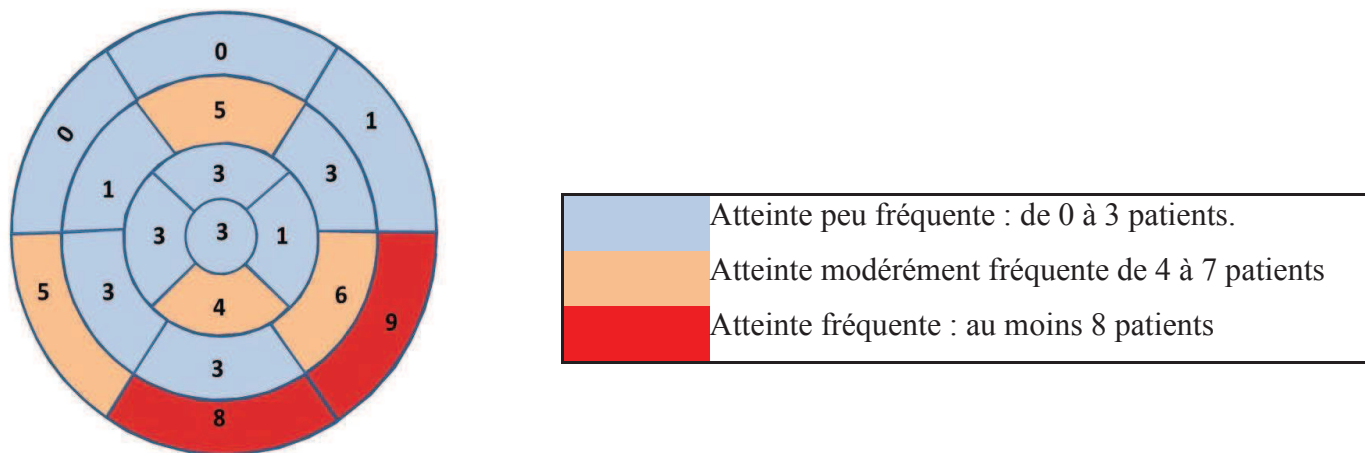


Figure 15: répartition du rehaussement sous-endocardique.

La combinaison des 2 bull's eyes donne une répartition préférentielle du RT dans la partie médiale et basale inférieure du cœur.

(3) Analyse semi-quantitative

Les résultats du score semi-quantitatif sont représentés par la figure 16. La moyenne du score semi-quantitatif est 5. On remarque la majorité de scores faibles : 65% des patients présentent un score inférieur ou égal à 5.

La médiane du score de l'échantillon est de 1.

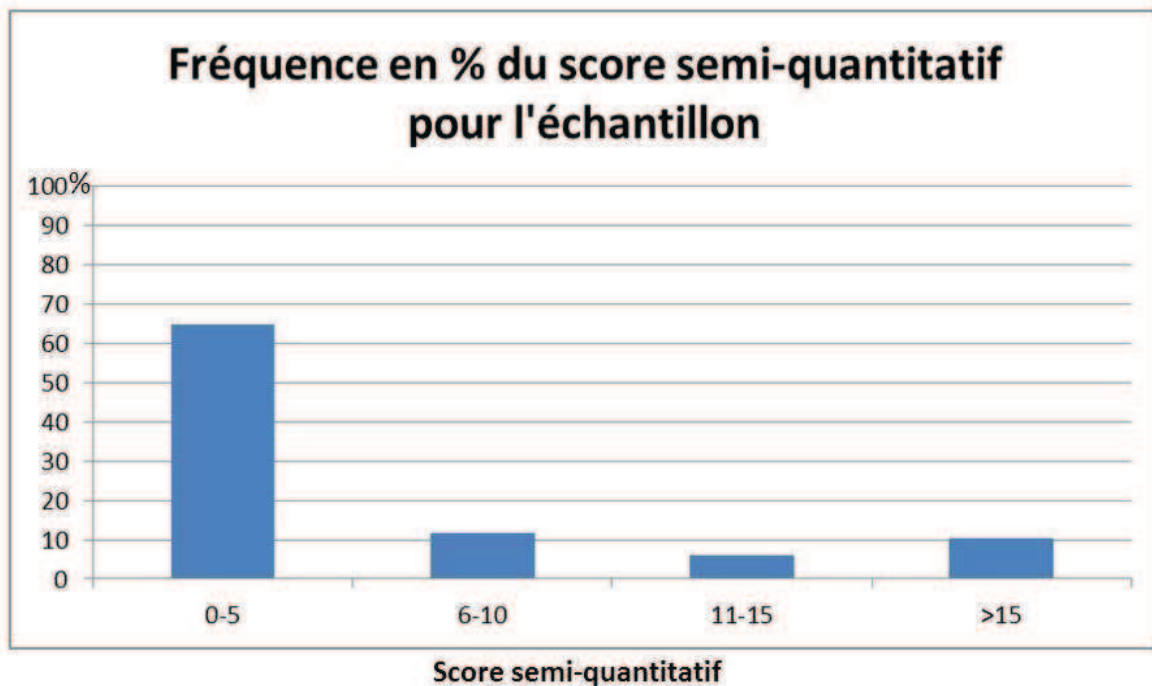


Figure 16: Distribution du score semi-quantitatif dans l'échantillon.

(4) Analyse quantitative

La masse de rehaussement indexée, exprimée en %, est faible dans notre échantillon comme l'illustre la figure 17. La moyenne de l'échantillon est 5%. La médiane pour l'échantillon est de 0.48%

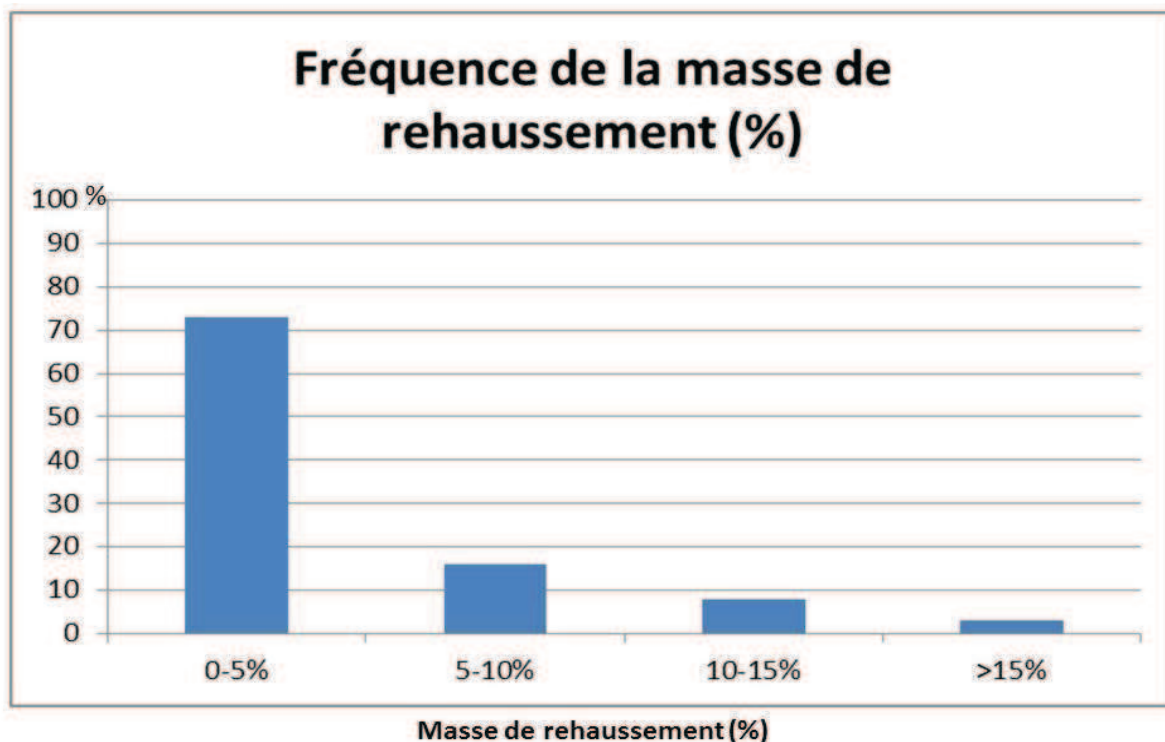


Figure 17: Distribution de la masse de rehaussement indexée.

B. Corrélation de la masse de rehaussement avec les paramètres conventionnels de la dysfonction diastolique

La masse indexée de rehaussement tardif est significativement corrélée positivement aux 2 principaux paramètres échographiques de dysfonction diastolique : le rapport E/A et le rapport E/e'. (Figures 18 et 19)

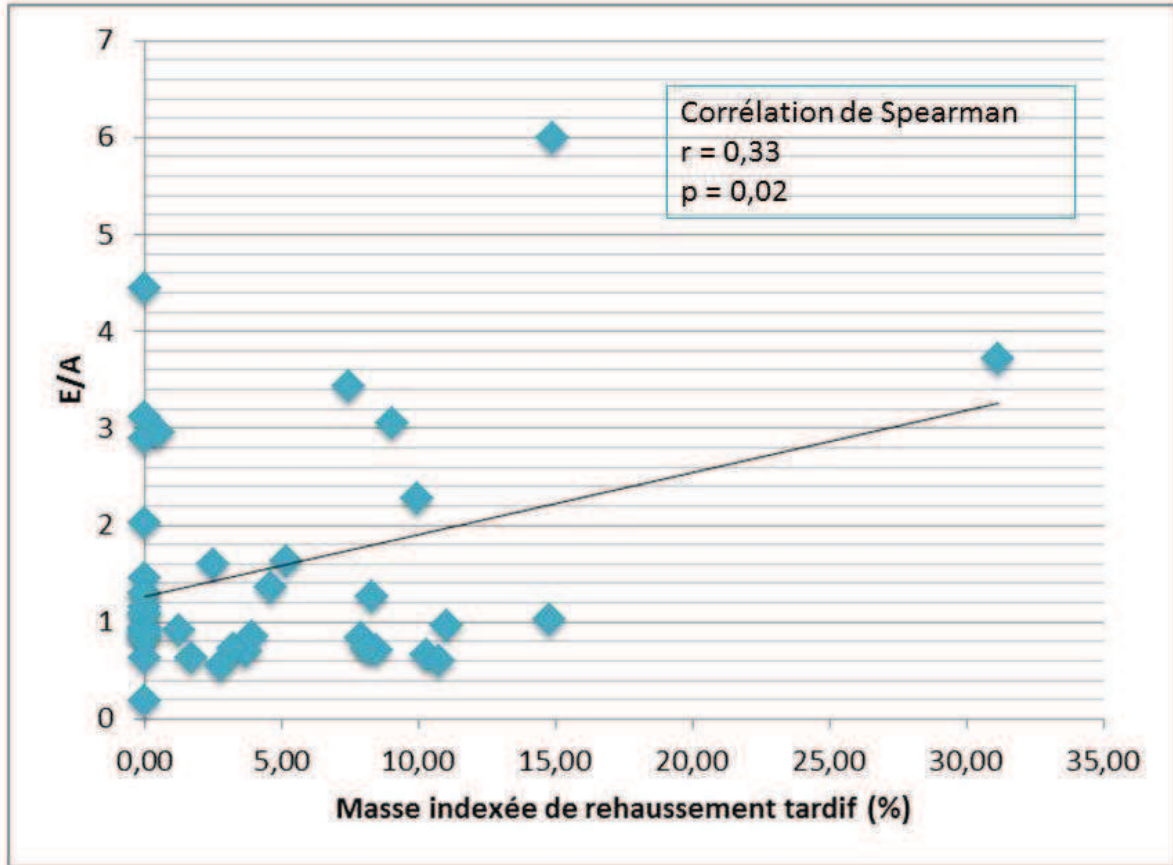


Figure 18: Corrélation de Spearman entre le rapport E/A échographique et la masse de rehaussement tardif indexée.

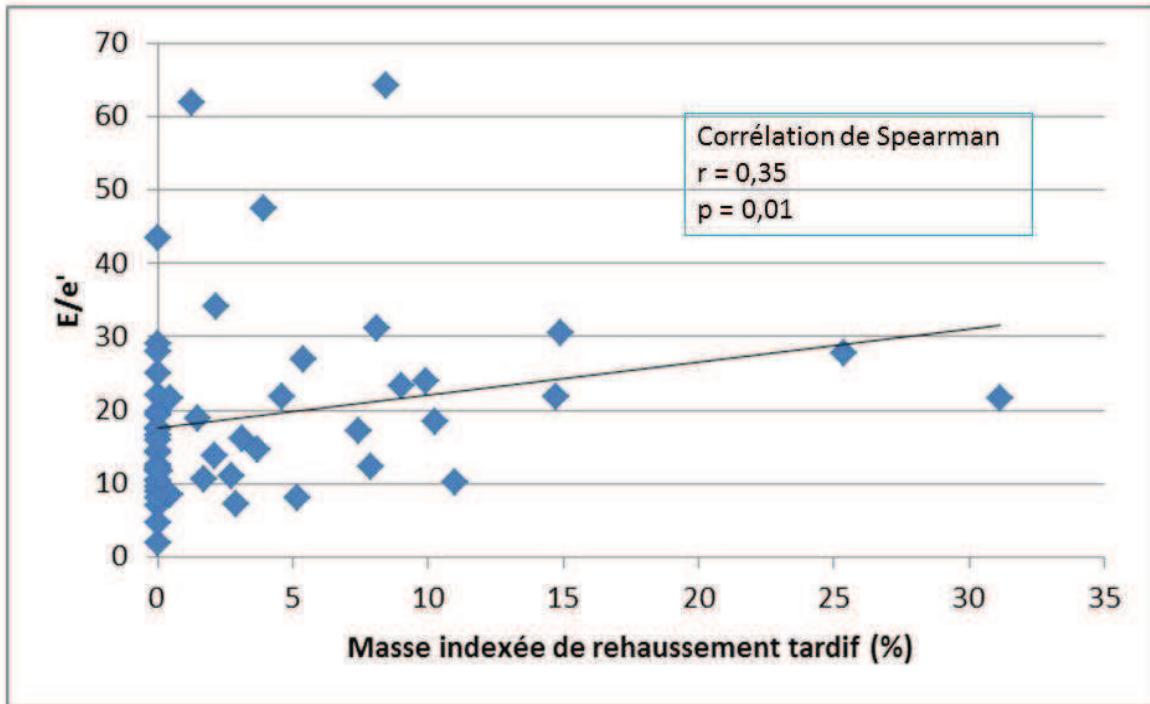


Figure 19: Corrélation de Spearman entre le rapport E/e' échographique et la masse de rehaussement tardif indexée.

En revanche, les paramètres morphologiques comme le volume de l'OG mesuré à l'IRM et la masse indexée à la surface corporelle, ne sont pas corrélés à la masse indexée de rehaussement. (Figures 20 et 21)

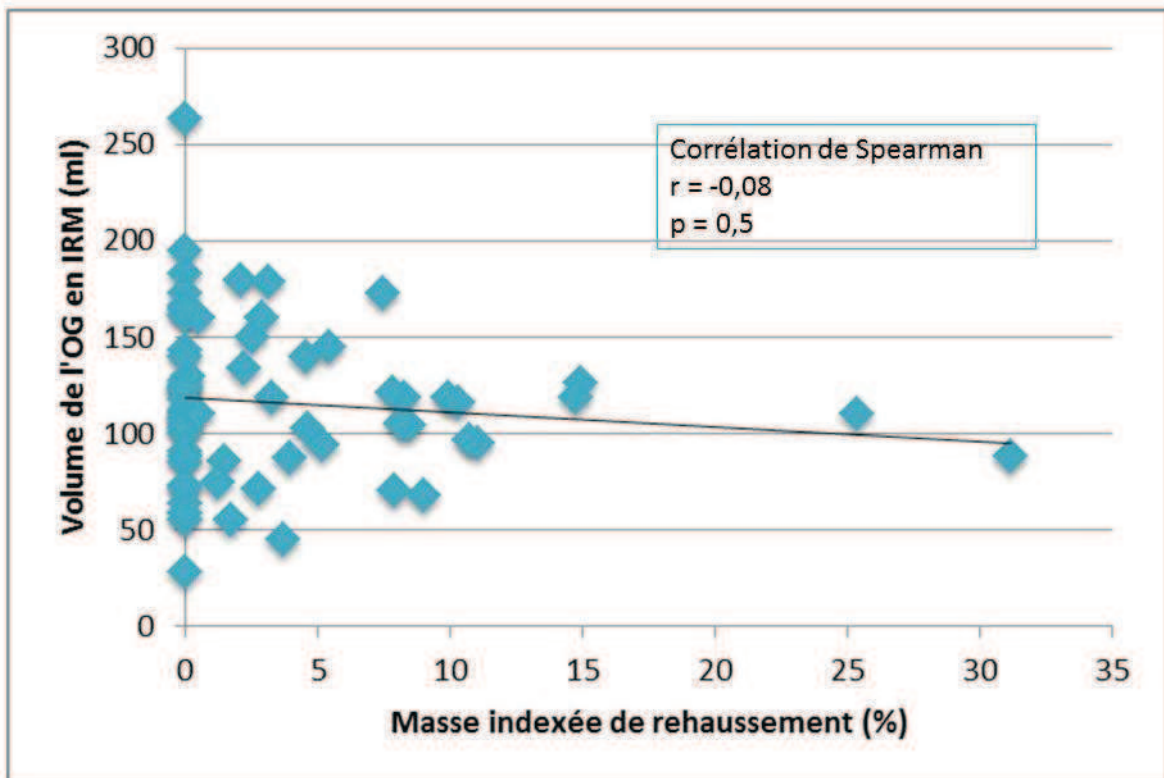


Figure 20: Corrélation de Spearman entre le volume de l'OG en IRM et la masse de rehaussement tardif indexée.

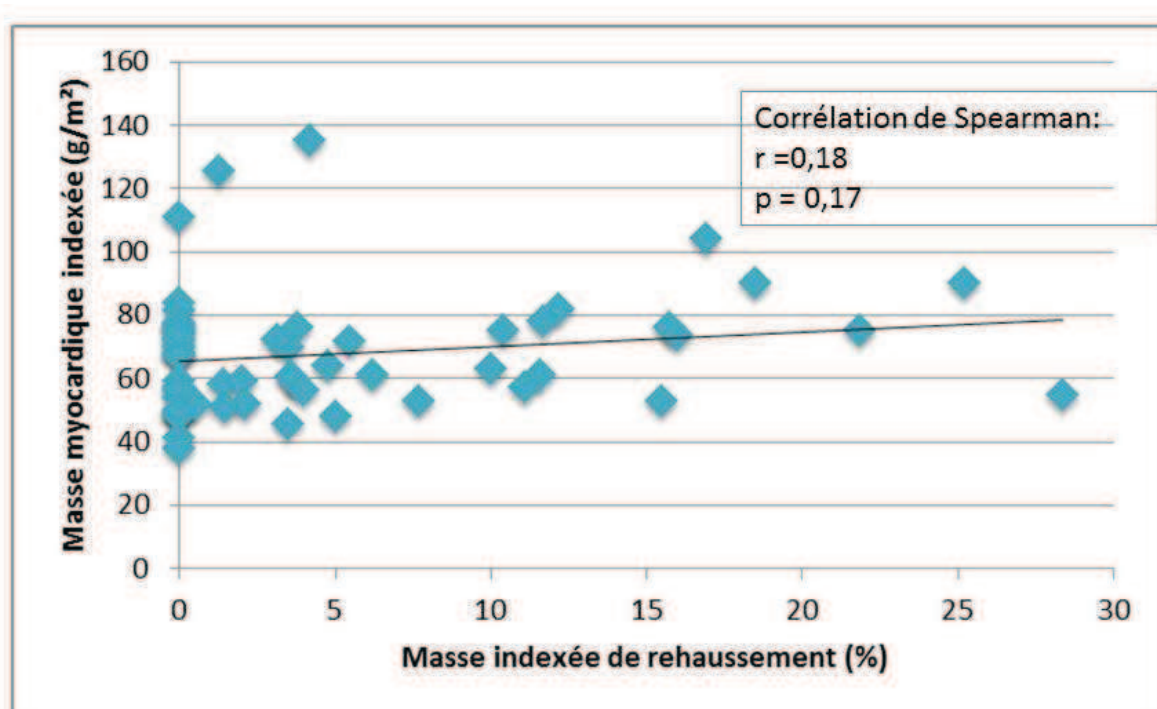


Figure 21: Corrélation de Spearman entre la masse indexée à la surface corporelle du ventricule gauche, en IRM, et la masse de rehaussement tardif indexée.

C. Evènements lors du suivi

Les patients ont tous été suivis pendant 12 mois sauf 23 patients dont l'inclusion est survenue dans les 12 mois qui précèdent la date de gel de la base de données (01/07/2012). Le critère de jugement principal était la survenue de décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Nous avons colligé un total de 17 évènements soit 25% de la population. Ces évènements sont listés dans le tableau 8. Les réadmissions pour insuffisance cardiaque sont fréquentes et la mortalité non négligeable compte-tenu de la courte période de suivi.

Evènement	Nombre	Proportion de l'échantillon (%)
		N = 68
Décès	2	3%
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	15	22%

Tableau 8: Synthèse des évènements lors du suivi

D. Identification des facteurs pronostiques

Dans ce chapitre, les patients ont été dichotomisés en 2 groupes avec ou sans évènements

1. Paramètres conventionnels

a) Clinique

L'âge et le sexe ne sont pas des facteurs discriminants. En revanche le BMI est significativement plus faible chez les patients avec évènement. De manière très significative, les patients du groupe avec évènement souffrent plus souvent de BPCO et d'insuffisance rénale que les patients du groupe sans évènement.

Paramètres	Groupe sans évènements N =51	Groupe avec évènements N = 17	p
Femmes % (n)	49% (25)	59% (10)	0.58
Age (années)	71.8±10.7	75.4±7.3	0.29
Classe NYHA			
I/II	21%(11)	29%(5)	0.74
III/IV	78%(40)	76%(13)	0.80
BMI (kg/m ²)	31.3±5.8	27.7±3.8	0.01
PAS (mmHg)	143±26	144±26	0.89
PAD (mmHg)	77±17	74±16	0.40
Fréquence cardiaque (bpm)	85±26	87±29	0.60
Rythme			
Sinusal	49% (25)	65% (11)	0.40
AC/FA	51% (26)	35% (6)	0.40
Antécédents			
Pacemaker	2% (1)	0%(0)	1.00
Diabète	37%(19)	59% (10)	0.16
Tabac actif	8% (4)	0% (0)	0.57
HTA	73% (37)	94% (16)	0.09
Hypercholestérolémie	55% (28)	47% (8)	0.57
AVC	10% (5)	0% (0)	0.57
BPCO	0% (0)	18% (3)	0.008
Insuffisance rénale	19% (10)	47% (8)	0.056
Cardiopathie			
Ischémique	22% (11)	35% (6)	0.41
Chirurgie valvulaire	4% (2)	0% (0)	1.00
Sans cause apparente	76% (39)	65% (11)	0.40

Tableau 9: comparaison des paramètres démographiques pour les 2 groupes à l'état de base

Traitements	Groupe sans évènements N =51	Groupe avec évènements N = 17	p
B bloquant	61% (31)	59% (10)	0.88
IEC	41% (21)	29% (5)	0.39
ARA II	18% (9)	24% (4)	0.85
Anti-aldostérone	6% (3)	6% (1)	1.00
Diurétiques de l'anse	75% (38)	88% (15)	0.40
Diurétiques thiazidiques	14% (7)	11% (2)	1.00
Antiagrégants	37% (19)	53% (9)	0.25
Anticoagulants	59% (30)	41% (7)	0.21

Tableau 10 : comparaison des traitements entre les 2 groupes à l'état de base.

b) Biologie

Les données biologiques sont résumées dans le tableau 11. Les chiffres de créatinine sont plus élevés dans le groupe avec évènement, tout comme le taux de NT-proBNP, de manière significative. Par ailleurs, il existe une augmentation statistiquement significative de la kaliémie chez les patients avec évènement. Les autres paramètres biologiques n'ont pas permis de différencier les 2 groupes.

Paramètres	Groupe sans évènements. N =51	Groupe avec évènements. N = 17	p
Hb (g/dl)	12.7±2	12±2	0.46
Leucocytes (g/l)	9.7±3.8	10.2±3	0.24
Créatinine (µmol/l)	106±37.5	141.8±71.6	0.04
Natrémie (mmol/l)	138±4	137±5	0.32
Kaliémie (mmol/l)	4.1±0.7	4.3±0.5	0.04
NT-proBNP (pg/ml)	3420±4008	6894±7834	0.02
TSH (UI/l)	1.90±1.77	2.67±3.39	0.51

Tableau 11: comparaison des paramètres biologiques pour les 2 groupes

c) *Echographie*

Il existe une augmentation significative du diamètre de l'aorte ascendante chez les patients du groupe « évènement ». Il n'existe aucune autre différence significative dans les paramètres échographiques standards permettant de différencier les 2 groupes. La FEVG tend à être inférieure chez les patients avec évènement.

Paramètres	Groupe sans évènements. N = 51	Groupe avec évènements. N = 17	p
Mode TM			
SIV (mm)	10±2	10±2	0.73
DTDVG (mm)	53±5	53±10	1.00
DTSVG (mm)	34±5	33±10	1.00
PPVG (mm)	10±2	11±3	0.50
Aorte (mm)	29±5	31±4	0.02
OG (mm)	48±7	47±7	0.58
Surface de l'OG non indexée (cm ²)	28±6	25±5	0.07
Mode Doppler			
Pic de l'onde E (cm/s)	92±28	101±15	0.27
Rapport E/A	1.5±1.1	1.6±1.2	1.00
Temps de décélération onde E (ms)	218±82	198±82	0.90
e' (cm/s)	6.2±3.5	7±2.2	0.25
E/e'	19.7±13.2	15.5±5.9	0.46
FEVG biplan (%)	60±9	56±8	0.07

Tableau 12: comparaison des paramètres échographiques pour les 2 groupes

2. IRM

a) *Analyse morphologique*

On remarque que les patients du groupe avec évènements présentent une tendance à la détérioration de la cinétique segmentaire du VG visible par la baisse du score de cinétique segmentaire.

Paramètre	Groupe sans évènement. N = 51	Groupe avec évènement. N = 17	p
Qualité de l'examen	2±1	2±1	
Masse ventriculaire gauche (g/m ²)	68±20	65±16	0.38
VTDVG (ml/m ²)	79±23	73±19	0.72
VTSVG (ml/m ²)	37±19	36±23	0.88
FEVG (%)	57±14	57±12	1.00
Surface OG non indexée (cm ²)	29±7	31±6	0.50
Volume OG non indexée (ml)	118±43	108±33	0.39
ETD du septum	11±3	11±3	1.00
ETD paroi antérieure	9±3	9±2	1.00
ETD paroi latérale	9±2	9±2	1.00
ETD paroi inférieure	9±3	8±2	1.00
Score de cinétique	1.2±0.4	1.3±0.4	0.09
Anomalie perfusion de premier passage % (n).	14% (7)	6% (1)	0.38

Tableau 13: comparaison des paramètres morphologiques IRM pour les 2 groupes

b) Analyse qualitative du rehaussement

Aucune localisation de rehaussement n'est statistiquement liée à la survenue d'évènements.

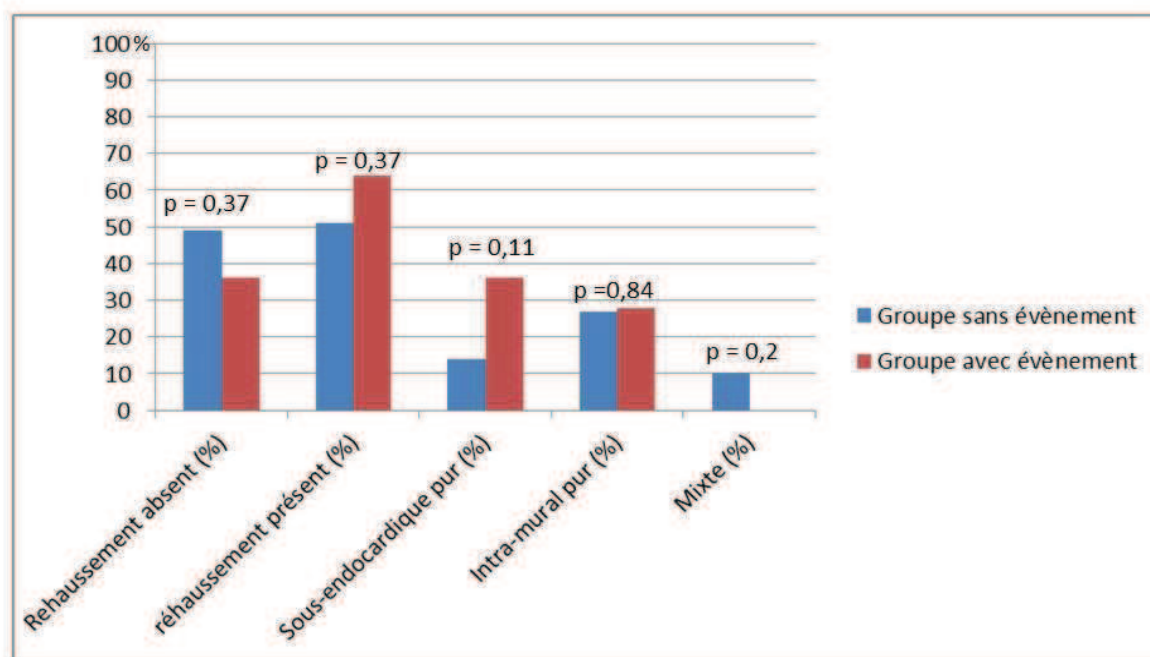


Figure 22: Comparaison de la distribution de rehaussement dans les 2 groupes

c) *Analyse semi-quantitative du rehaussement*

La valeur du score semi-quantitatif ne permet pas de différencier les deux groupes. Cependant on remarque une tendance chez les patients avec évènements à présenter un score plus élevé.

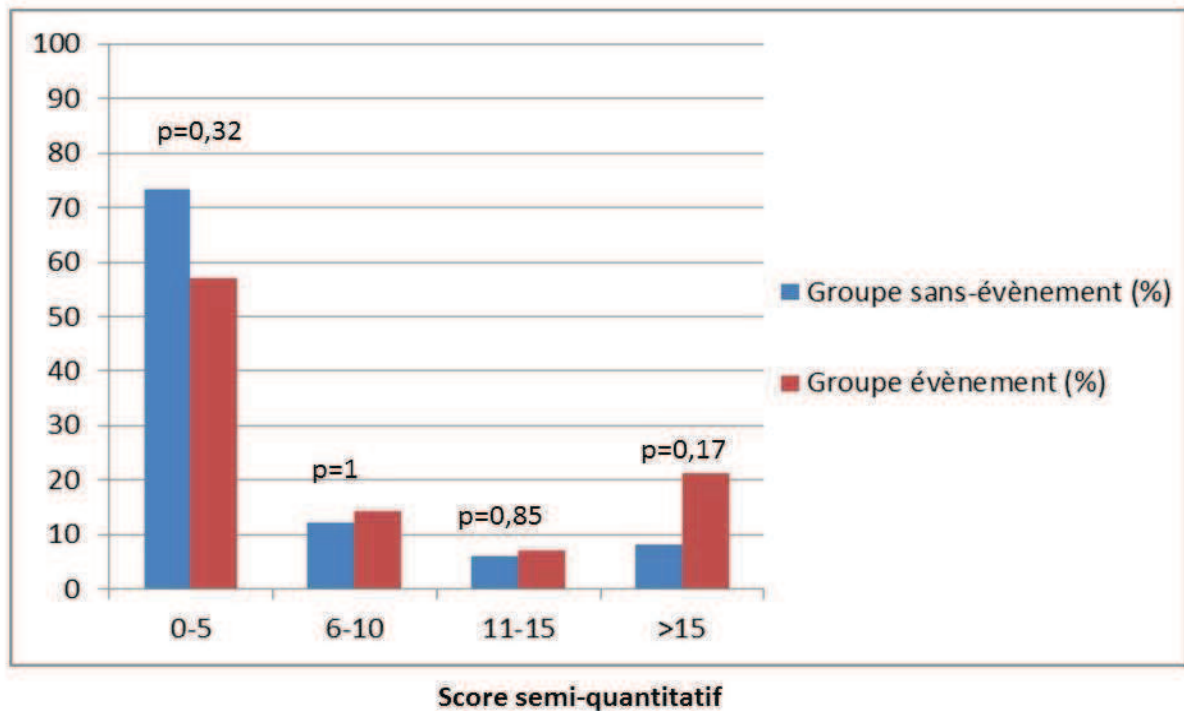


Figure 23: comparaison du score de rehaussement dans les 2 groupes

On rappelle que la médiane du score semi-quantitatif pour l'échantillon est de 1. En divisant l'échantillon en deux groupes selon cette médiane, les courbes de survie sans évènements se séparent mais sans différence significative.

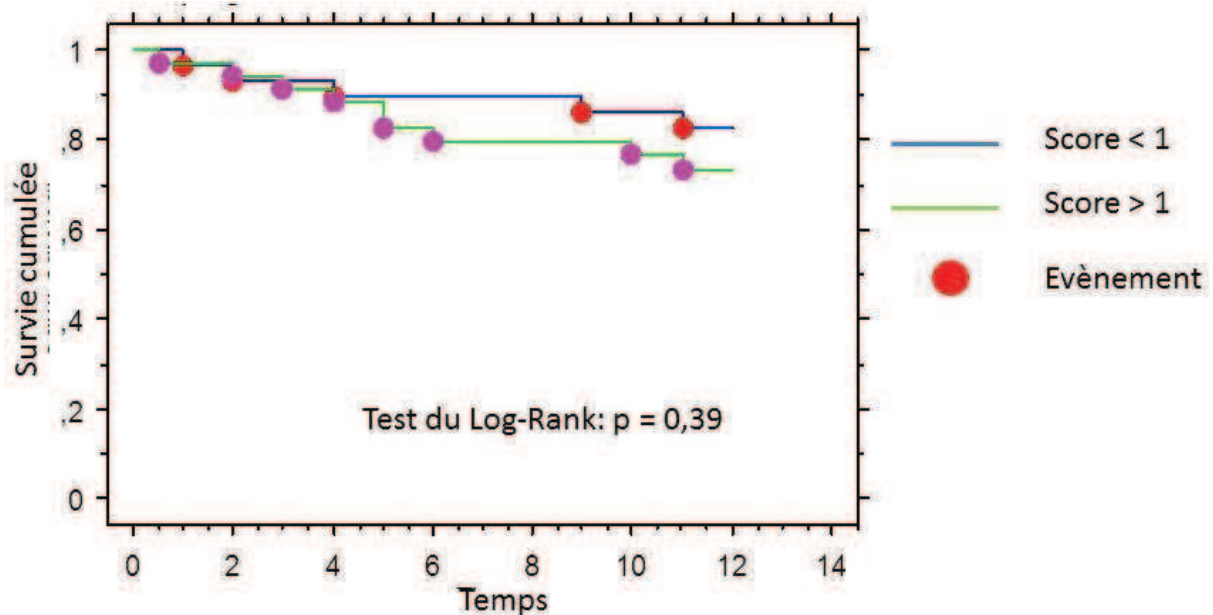


Figure 24: Représentation de Kaplan-Meier pour la survie de l'échantillon, divisé en deux groupes selon la médiane du score semi-quantitatif de l'échantillon

d) Analyse quantitative du rehaussement

Tout comme le score semi-quantitatif, la masse de rehaussement ne différencie pas les deux groupes mais on observe la même tendance à une élévation de la masse de rehaussement chez les patients avec évènements.

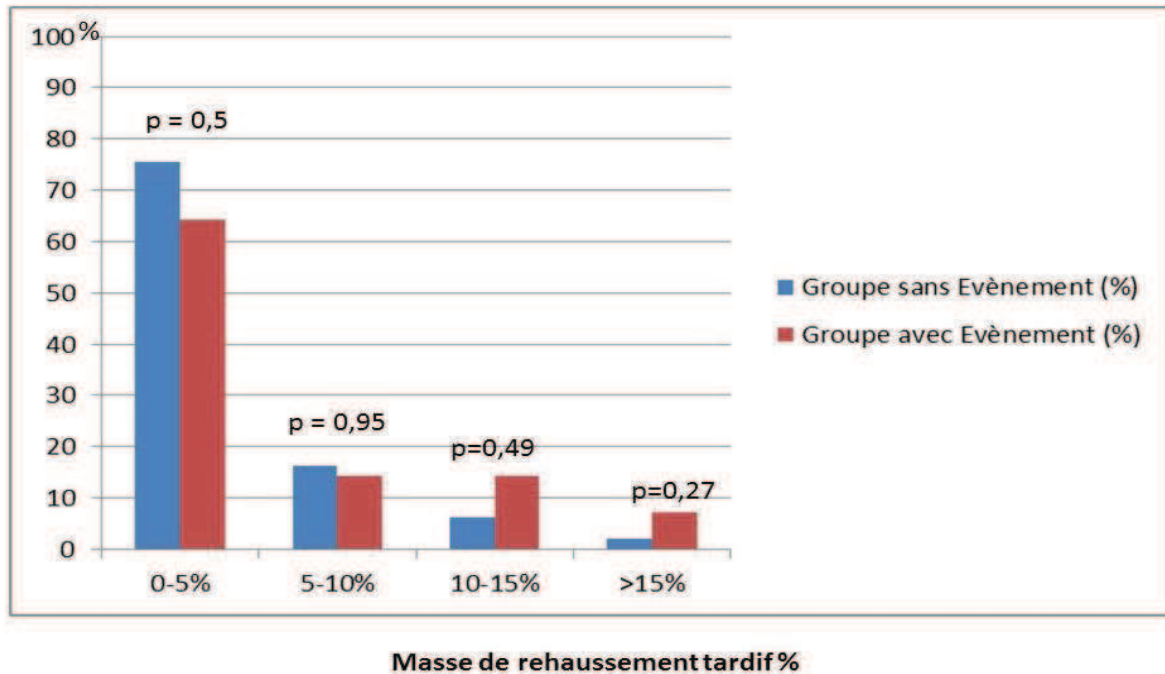


Figure 25: comparaison de la masse de rehaussement dans les 2 groupes

On rappelle que la médiane de la masse de rehaussement tardif indexée pour l'échantillon est de 0.48%. Pour l'analyse de survie représentée selon-Kaplan-Meier, la population a été divisée en deux groupes selon la médiane de l'échantillon. Les deux courbes ne se détachent pas de manière significative.

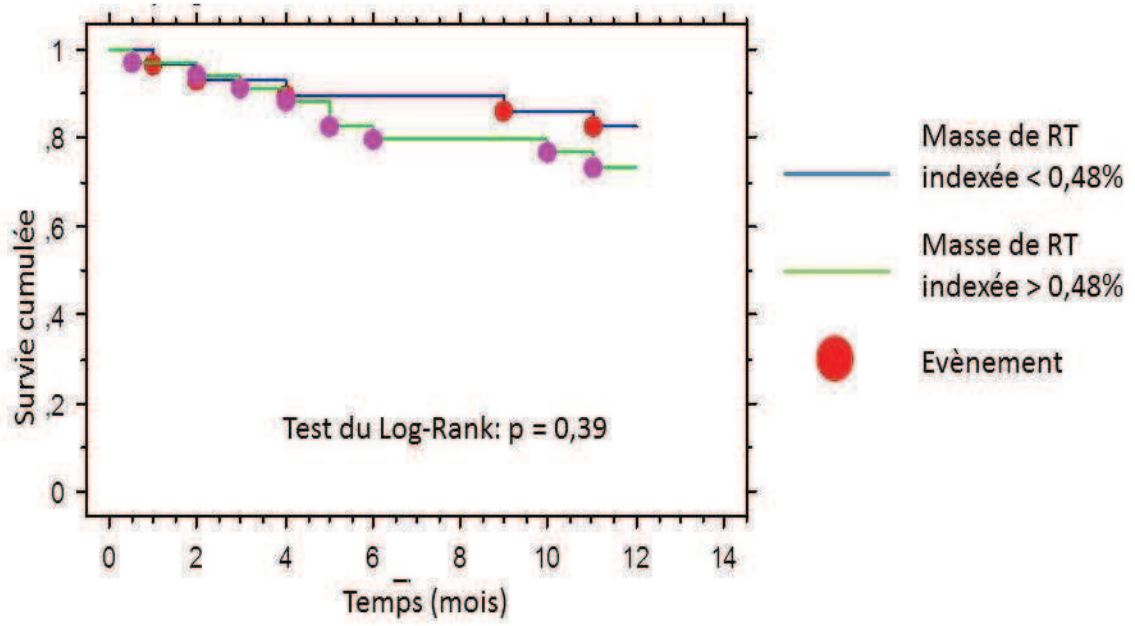


Figure 26: Représentation de Kaplan-Meier pour la survie de l'échantillon divisée en deux groupes selon la médiane de la masse de rehaussement indexée.

VII. Discussion

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est une maladie chronique grevée d'un pronostic sombre à long terme. Il n'existe pas de traitement spécifique permettant de diminuer la morbidité et la mortalité. Notre travail est basé sur l'hypothèse que la fibrose jouerait un rôle prépondérant dans la physiopathologie de l'ICFEP. La caractérisation du rehaussement tardif au sein de cette population permettrait de stratifier les patients selon leur risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Dans ce contexte, nous avons donc envisagé que la quantification du rehaussement tardif par IRM cardiaque synchronisée serait un outil intéressant.

A. Une cohorte comparable aux données de la littérature

Notre échantillon de patients était majoritairement constitué de femmes âgées de 72 ans environ, souffrant de diabète, d'HTA et d'hypercholestérolémie et d'obésité modérée. Cette constatation est conforme aux observations de la littérature [3, 5, 7, 45]. La sénescence pourrait être alors la principale explication de la dysfonction diastolique par une diminution de la compliance et de la relaxation myocardique [46, 47] et tout particulièrement chez les femmes [46]. La fibrose prendrait toute sa place dans l'explication de la maladie puisqu'elle est un acteur important du vieillissement. La présence des facteurs de risque cardiovasculaire de notre échantillon se retrouve dans des proportions très comparables aux données de la littérature, y compris dans des populations non occidentales [5]. Il existe une grande proportion de nos patients présentant une fibrillation auriculaire. Ce taux est bien plus important que celui retrouvé dans de précédentes études qui évaluaient la prévalence de l'AC/FA aux alentours de 30% [4]. Cette différence pourrait être expliquée par une divergence de définition puisque ces dernières études ne précisent pas comment le diagnostic d'AC/FA a été posé. Certains travaux excluaient même les patients en AC/FA [47]. Nous avons considéré les AC/FA paroxystiques et permanentes comme une même entité.

Le paradoxe des obèses est confirmé dans l'ICFEP.

Nous avons mis en évidence un BMI significativement plus faible chez les patients présentant un évènement principal. Cette observation a déjà été décrite dans de précédents travaux et nommée comme « la paradoxe des obèses âgés. » [48, 49]. La principale hypothèse serait un

meilleur statut nutritionnel de ces patients dans le cadre d'une obésité modérée. En effet un BMI faible ou très élevé serait lié à une hausse des évènements.[50]

L'insuffisance rénale et la BPCO comme facteurs pronostiques.

L'insuffisance rénale est prévalente dans notre échantillon. Sa représentation dans la littérature est extrêmement variable, puis qu'on la retrouve de 11% [3] jusqu'à 90% de l'échantillon [47]. Cette constatation met en lumière le problème de définition de l'ICFEP qui semble parfois être confondue avec d'autres pathologies comme l'insuffisance rénale. Nous avons choisi comme limite une clairance de la créatinine de 30ml/min en considérant qu'au-delà, la surcharge était liée à la néphropathie. Ce paramètre reste néanmoins pronostique dans notre échantillon.

La BPCO était observée à un stade modéré, sans insuffisance respiratoire, dans notre échantillon. Son caractère pronostique est probablement lié à l'atteinte multi-organes du tabagisme.

B. Etude du rehaussement tardif.

Le rehaussement tardif n'a jamais été exploré dans l'IC FEP.

1. Analyse de la distribution du RT

Notre travail souligne l'intérêt de l'IRM pour caractériser la cardiopathie. En effet l'ICFEP semble être une mosaïque regroupant plusieurs sous-groupes de patients.

On peut donc dégager 3 sous-groupes grâce à l'analyse du rehaussement tardif par IRM :

1. Les patients sans RT (46% de l'échantillon)
2. Les patients avec rehaussement sous-endocardique (19% de l'échantillon)
3. Les patients avec rehaussement intra-mural. (27%de l'échantillon)

Il existe des patients présentant une cardiopathie mixte, avec du RT intra-mural et ischémique, mais ces patients sont minoritaires.

La répartition dans le myocarde du rehaussement diffère selon sa description (figures 14 et 15). Les infarctus se situent plutôt en inférolatéral dans les segments basaux. Le segment n°2 est très représenté probablement parce qu'il est à l'insertion du VD qui est souvent associée à une plage de rehaussement.

Il est intéressant de noter la découverte d'une distribution intra-murale du RT chez 22 patients (17 intra-muraux purs et 5 mixtes). A ce jour, il n'y a pas d'explication à cette prédominance dans les segments basaux et médio-ventriculaires de la paroi inférieure. Une des hypothèses

est serait le rôle de l'alignement des fibres myocardiques dont on sait qu'elles sont longitudinales à cet endroit. Ces résultats sont concordants avec les données fonctionnelles du 2D strain soutenues par le Dr B. D'Héré en octobre 2011. Ceci a été vérifié par Ghio et al [51], où une contractilité réduite était corrélée avec le rehaussement tardif dans la cardiopathie hypertrophique (CMH)

2. Analyse pondérale du rehaussement tardif

Dans notre échantillon la masse de rehaussement retrouvée est peu importante comme le montre la figure 17. Ces chiffres correspondent tout à fait à l'étude de Dweck et al qui ont étudié la fibrose interstitielle dans l'insuffisance aortique avec un taux de masse de rehaussement indexé à 5% [31]. Ces patients avaient une FEVG préservée. En revanche Bello et al ont quantifié par la même méthode la masse de rehaussement de patients atteints de cardiopathie ischémique à 19% [36]. Ceci s'explique par la plus grande facilité de contourner un infarctus qu'un rehaussement diffus.

Il faut reconnaître que notre travail s'est intéressé au rehaussement segmentaire et non diffus. Il n'est pas impossible qu'en IRM, il existe une sous-estimation du collagène dont la distribution pourrait être beaucoup plus diffuse comme en témoigne les études animales ou histologique chez l'homme [29, 52]

3. Corrélation entre la masse de rehaussement et la dysfonction diastolique

Notre travail montre une association statistique entre masse de rehaussement et dysfonction diastolique. Plus la fibrose est importante, plus le profil transmitral est restrictif et donc plus les pressions de remplissage du ventricule gauche sont élevées. Ce résultat confirme probablement le rôle de la fibrose dans la dysfonction diastolique qui est le mécanisme physiopathologique majeur de l'IC-FEP. Le ventricule devient plus rigide. Il semblerait donc logique qu'une dysfonction diastolique sévère soit liée à la présence de fibrose en quantité importante, qui elle-même se manifesterait pas la présence de rehaussement tardif en quantité importante.

C. Facteurs pronostiques dans l'IC-FEP.

L'objectif principal de notre étude était de rechercher un lien entre le rehaussement tardif et la survenue d'évènements dans l'ICFEP. Notre étude ne trouve pas de précédent dans la littérature sur cette association.

1. Critères pronostics reconnus dans l'IC-FEP.

La mortalité de cette pathologie est proche d'un patient sur deux à 4 ans[1]. Elle est comparable à la mortalité de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée[3]. C'est 4 fois plus que celle d'une population saine ajustée selon l'âge et le sexe.

Les facteurs pronostiques reconnus de l'IC-FEP sont l'âge [6], l'HTA [5], l'insuffisance rénale [6], la dysfonction diastolique évaluée par échographie cardiaque[7, 53], et le NT-proBNP [54]. L'AC/FA et l'anémie pourraient être également liés au pronostic.[3]

Nous nous sommes intéressés au rehaussement tardif, marqueur de fibrose, pour son lien pronostique dans d'autres pathologies car :

2. D'un point de vue expérimental, la fibrose dans l'IC-FEP pourrait être liée au pronostic.

Peu de travaux sont disponibles à ce sujet.

Une étude japonaise récente a montré le lien entre la quantité de fibrose myocardique mesurée par biopsie du VD et le pronostic des patients porteurs d'insuffisance cardiaque à FE altérée. [30]. Cette étude a montré que la fraction volumique de collagène était comparable dans l'IC-FEP et l'IC à FE altérée, mais la fibrose n'est pas sortie comme prédictive des évènements dans l'IC-FEP.

L'étude *I-Preserve* [55] a retrouvé une valeur pronostique des marqueurs biologiques du collagène (procollagène type I, type III et osteopontine) en uni-varié mais cet effet disparaît dans l'analyse multi-variée.

3. D'un point de vue clinique le rehaussement tardif est un moyen reconnu de mesure de la fibrose qui est lié au pronostic.

a) La cardiopathie ischémique.

La taille de l'infarctus mesurée est directement liée au pronostic [36].

b) Rétrécissement aortique et insuffisance aortique.

La simple présence de rehaussement tardif est liée à la fibrose dans le rétrécissement aortique.[31] La morbidité et la mortalité sont plus élevées chez les patients présentant un degré de fibrose plus avancé. Le rehaussement est intra-myocardique.

Dans l'insuffisance aortique, la fibrose a été quantifiée par T1 mapping et non par rehaussement tardif. Il n'a pas été montrée de différence significative mais un possible lien entre les anomalies de la relaxation et la quantité de fibrose chez les patients porteur d'une insuffisance aortique [38].

c) Cardiopathie hypertrophique et HTA

La quantité et la localisation du rehaussement tardif permet de différencier une CMH d'une cardiopathie hypertensive dans certains cas litigieux.[39] De plus la survenue d'évènements rythmiques est liée à la quantité de rehaussement tardif dans la CMH.[34, 40, 41] Le rehaussement est intra-myocardique.

d) Autres cardiopathies

Les cardiopathies congénitales de l'adulte (GUCH) tout comme la cardiopathie du post-partum ont un pronostic lié également à la quantité de rehaussement tardif. Le rehaussement est intra-myocardique.[42, 43]

4. L'IRM dans l'ICFEP

Au moment de la soutenance de ce travail, aucune étude n'a été publiée sur l'intérêt pronostique de l'IRM dans l'IC-FEP.

Nos résultats ne retrouvent pas de lien pronostique du rehaussement tardif dans l'IC-FEP. Il faut toutefois remarquer que les courbes de survie sont cohérentes bien que non significatives. On explique actuellement cette absence de significativité par le nombre insuffisant et le suivi incomplet des malades.

L'analyse des IRM a été rendue difficile dans certains cas notamment à cause de la fibrillation auriculaire qui est prévalente dans notre cohorte. L'irrégularité du rythme cardiaque produit beaucoup d'artéfacts. En conséquence 5 examens n'ont pas pu être interprétés pour le rehaussement tardif. Ceci peut être à l'origine d'une perte de puissance de l'étude.

Il est important de noter que la technique du rehaussement tardif est limitée dans la situation de rehaussement diffus. En effet, dans cette situation il est difficile de différencier le myocarde sain du myocarde rehaussé (figure 27). Il est donc possible que la quantité de rehaussement tardif ait été sous-estimée dans notre travail.

Limiter la réalisation d'IRM aux patients en rythme sinusal et l'utilisation des séquences de T1 mapping pourraient permettre d'améliorer les performances diagnostiques de l'IRM dans l'IC-FEP [56].

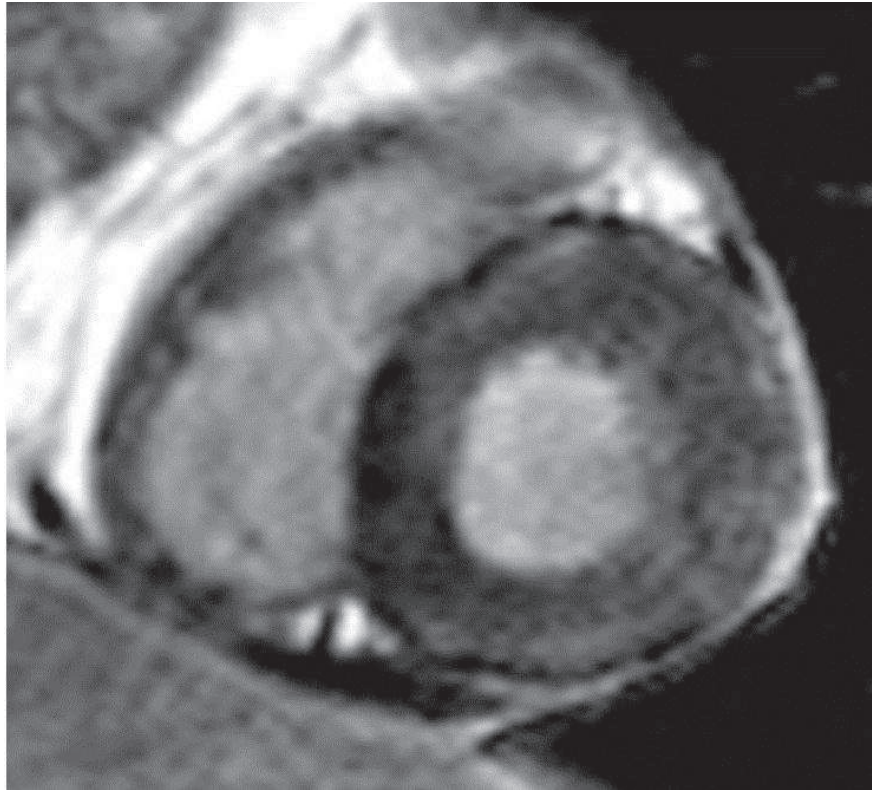


Figure 27: exemple de fibrose diffuse du myocarde : le cœur a un aspect hétérogène sans plage de rehaussement individualisable.

D. Les limites et biais de l'étude :

Notre échantillon est de taille relativement faible ce qui a obligé l'utilisation de tests non paramétriques ; il en résulte une possible perte de puissance statistique.

Le recueil des données a été monocentrique. L'échantillon est donc possiblement peu représentatif de la population étudiée.

La mesure de la fibrose a été réalisée par la méthode du rehaussement tardif. Cette méthode trouve sa limite dans des cas de fibrose diffuse puisqu'il est alors difficile de différencier le myocarde sain de la fibrose. Plusieurs études ont montré l'intérêt du T1 mapping afin de quantifier de manière fiable la fibrose diffuse [38, 56]. Malheureusement ces séquences d'acquisitions n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction du protocole de recherche.

VIII. Conclusion

Ce travail montre la prévalence de la distribution intra-murale du rehaussement tardif dans l'IC-FEP. Sa topographie est préférentiellement médio-basale dans la paroi inféro-latérale. Malheureusement, nous n'avons pas montré de lien entre le rehaussement tardif et la survenue d'évènements, probablement en raison du manque de puissance statistique.

IX. Perspectives

La fibrose joue probablement un rôle dans l'IC-FEP et sa caractérisation doit être multimodale. Deux éléments innovants sont l'analyse structurelle du T1 mapping comme marqueur de la fibrose diffuse, et l'analyse fonctionnelle par onde de cisaillement comme marqueur de rigidité ventriculaire

REFERENCES

1. Hogg, K., K. Swedberg, and J. McMurray, *Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(3): p. 317-27.
2. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
3. Tsutsui, H., M. Tsuchihashi-Makaya, and S. Kinugawa, *Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: lessons from epidemiological studies*. J Cardiol. **55**(1): p. 13-22.
4. Yusuf, S., et al., *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial*. Lancet, 2003. **362**(9386): p. 777-81.
5. Magana-Serrano, J.A., et al., *Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study)*. Am J Cardiol, 2011. **108**(9): p. 1289-96.
6. Bhatia, R.S., et al., *Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study*. N Engl J Med, 2006. **355**(3): p. 260-9.
7. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic*. Jama, 2003. **289**(2): p. 194-202.
8. Zile, M.R., C.F. Baicu, and W.H. Gaasch, *Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1953-9.
9. Kannel, W.B., et al., *Profile for estimating risk of heart failure*. Arch Intern Med, 1999. **159**(11): p. 1197-204.
10. Ho, K.K., et al., *The epidemiology of heart failure: the Framingham Study*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(4 Suppl A): p. 6A-13A.

11. Borbely, A., et al., *Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction*. Pharmacol Rep, 2009. **61**(1): p. 139-45.
12. van Heerebeek, L., et al., *Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure*. Circulation, 2006. **113**(16): p. 1966-73.
13. Weiss, J.L., J.W. Frederiksen, and M.L. Weisfeldt, *Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure*. J Clin Invest, 1976. **58**(3): p. 751-60.
14. Zile, M.R., et al., *Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure?* Circulation, 2001. **104**(7): p. 779-82.
15. Aurigemma, G.P., et al., *Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(4): p. 1042-8.
16. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification*. Eur J Echocardiogr, 2006. **7**(2): p. 79-108.
17. Appleton, C.P., L.K. Hatle, and R.L. Popp, *Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(2): p. 426-40.
18. Nishimura, R.A. and A.J. Tajik, *Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(1): p. 8-18.
19. Grothues, F., et al., *Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy*. Am J Cardiol, 2002. **90**(1): p. 29-34.
20. Arques, S., et al., *Usefulness of left atrial volume for the diagnosis of diastolic heart failure: an echocardiographic-catheterization study*. Int J Cardiol. **144**(2): p. 317-9.
21. Caudron, J., et al., *Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging*. Radiographics, 2011. **31**(1): p. 239-59.
22. Rathi, V.K., et al., *Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach*. J Cardiovasc Magn Reson, 2008. **10**: p. 36.

23. Bollache, E., et al., *Automated left ventricular diastolic function evaluation from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance and comparison with Doppler echocardiography*. J Cardiovasc Magn Reson. **12**: p. 63.
24. Ibrahim el, S.H., A.B. Miller, and R.D. White, *The relationship between aortic stiffness and E/A filling ratio and myocardial strain in the context of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: insights from magnetic resonance imaging*. Magn Reson Imaging, 2011. **29**(9): p. 1222-34.
25. Biernacka, A. and N.G. Frangogiannis, *Aging and Cardiac Fibrosis*. Aging Dis, 2011. **2**(2): p. 158-173.
26. Koh, Y.S., et al., *Comparison of Left Ventricular Hypertrophy, Fibrosis and Dysfunction According to Various Disease Mechanisms such as Hypertension, Diabetes Mellitus and Chronic Renal Failure*. J Cardiovasc Ultrasound, 2009. **17**(4): p. 127-34.
27. Barasch, E., et al., *Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study*. Circ Heart Fail, 2009. **2**(4): p. 303-10.
28. O'Hanlon, R., et al., *Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(11): p. 867-74.
29. Derumeaux, G., et al., *Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats*. Circulation, 2002. **105**(13): p. 1602-8.
30. Aoki, T., et al., *Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. -Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure*. Circ J. **75**(11): p. 2605-13.
31. Dweck, M.R., et al., *Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol. **58**(12): p. 1271-9.
32. Assomull, R.G., et al., *Role of cardiovascular magnetic resonance as a gatekeeper to invasive coronary angiography in patients presenting with heart failure of unknown etiology*. Circulation. **124**(12): p. 1351-60.
33. Kwong, R.Y., et al., *Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction*. Circulation, 2008. **118**(10): p. 1011-20.
34. Nojiri, A., et al., *Scoring of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance imaging can predict cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. J Cardiol. **58**(3): p. 253-60.

35. Cerqueira, M.D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. *Circulation*, 2002. **105**(4): p. 539-42.
36. Bello, D., et al., *Cardiac magnetic resonance imaging: infarct size is an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease*. *Magn Reson Imaging*. **29**(1): p. 50-6.
37. Henkel, D.M., J. Glockner, and W.L. Miller, *Association of myocardial fibrosis, B-type natriuretic peptide, and cardiac magnetic resonance parameters of remodeling in chronic ischemic cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*. **109**(3): p. 390-4.
38. Sparrow, P., et al., *Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study*. *AJR Am J Roentgenol*, 2006. **187**(6): p. W630-5.
39. Puntmann, V.O., et al., *Usefulness of magnetic resonance imaging to distinguish hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*. **106**(7): p. 1016-22.
40. Bruder, O., et al., *Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*. **56**(11): p. 875-87.
41. Harrigan, C.J., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging*. *Radiology*. **258**(1): p. 128-33.
42. Broberg, C.S., et al., *Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease*. *Circ Cardiovasc Imaging*. **3**(6): p. 727-34.
43. Marmursztejn, J., et al., *Delayed-enhanced cardiac magnetic resonance imaging features in peripartum cardiomyopathy*. *Int J Cardiol*, 2009. **137**(3): p. e63-4.
44. Valle-Munoz, A., et al., *Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance identifies coronary artery disease as the aetiology of left ventricular dysfunction in acute new-onset congestive heart failure*. *Eur J Echocardiogr*, 2009. **10**(8): p. 968-74.
45. Klein, A.L., et al., *Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons*. *Mayo Clin Proc*, 1994. **69**(3): p. 212-24.
46. Leibowitz, D., et al., *Cardiac structure and function in persons 85 years of age*. *Am J Cardiol*. **108**(3): p. 465-70.

47. Prasad, A., et al., *Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction*. *Circ Heart Fail*. **3**(5): p. 617-26.
48. Casas-Vara, A., et al., *The obesity paradox in elderly patients with heart failure: analysis of nutritional status*. *Nutrition*, 2012. **28**(6): p. 616-22.
49. Komukai, K., et al., *Impact of body mass index on clinical outcome in patients hospitalized with congestive heart failure*. *Circ J*, 2012. **76**(1): p. 145-51.
50. Haass, M., et al., *Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial*. *Circ Heart Fail*, 2011. **4**(3): p. 324-31.
51. Ghio, S., et al., *Regional abnormalities of myocardial deformation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlations with delayed enhancement in cardiac magnetic resonance*. *Eur J Heart Fail*, 2009. **11**(10): p. 952-7.
52. Di Bello, V., et al., *Severe aortic stenosis and myocardial function: diagnostic and prognostic usefulness of ultrasonic integrated backscatter analysis*. *Circulation*, 2004. **110**(7): p. 849-55.
53. *Independence of restrictive filling pattern and LV ejection fraction with mortality in heart failure: an individual patient meta-analysis*. *Eur J Heart Fail*, 2008. **10**(8): p. 786-92.
54. Anand, I.S., et al., *Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial*. *Circ Heart Fail*, 2011. **4**(5): p. 569-77.
55. Krum, H., et al., *Relation of peripheral collagen markers to death and hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: results of the I-PRESERVE collagen substudy*. *Circ Heart Fail*, 2011. **4**(5): p. 561-8.
56. Iles, L., et al., *Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(19): p. 1574-80.

Résumé

Introduction : L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) est une pathologie fréquente dont le pronostic est sévère. La caractérisation de sa population est imprécise et son mécanisme physiopathologique est discuté. La fibrose myocardique pourrait jouer un rôle dans cette maladie. Nous avons supposé que le rehaussement tardif en IRM, marqueur de fibrose, pourrait être corrélé au pronostic des patients porteurs d'ICFEP.

Méthodes : Nous avons inclus prospectivement 68 patients entre février 2009 et juillet 2012, admis dans notre service de cardiologie pour une insuffisance cardiaque. Les critères d'inclusion étaient la présence des critères cliniques d'insuffisance cardiaque de Framingham, associés à un dosage de NT-ProBNP > 300 ng/ml et une fraction d'éjection du ventricule gauche échographique > 50%. Une exploration complète comprenant un examen clinique, une échographie cardiaque standard, une IRM cardiaque avec séquences de rehaussement tardif (Gadolinium), a été réalisée à l'état stable, 2 mois après l'inclusion. Le rehaussement tardif était décrit de manière qualitative (localisation), semi-quantitative (score), et quantitative (masse de rehaussement). Le critère de jugement était le décès ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le suivi a été de 12 mois.

Résultats : L'échantillon était principalement composé de femmes, âgées de 73 ans en moyenne, symptomatiques d'insuffisance cardiaque, hypertendus, diabétiques et en surpoids. La moitié de l'échantillon présentait une fibrillation auriculaire et 25% des patients ont une cardiopathie ischémique. Au total 63 IRM de rehaussement tardif ont pu être interprétées. Un patient sur deux présente du rehaussement tardif. Le rehaussement se concentre principalement dans les segments médio-basaux de la paroi inférieure, avec une localisation intra-murale ou sous-endocardique. Il existe une corrélation significative entre la masse de rehaussement et la dysfonction diastolique. Le taux d'évènements est de 25%. Il existe une tendance entre la masse de rehaussement et la survenue d'évènement mais sans lien significatif.

Conclusion : Le rehaussement tardif est localisé aux parois inférieures du cœur. Sa masse est corrélée à la dysfonction diastolique et tend à être liée à la survenue de décès ou d'insuffisance cardiaque.

Mots clefs : insuffisance cardiaque, fraction d'éjection préservée, IRM, rehaussement tardif, pronostic.