



HAL
open science

Impact du strain atrial sur le pronostic d'une hypertension pulmonaire

Lolita Jaunay

► **To cite this version:**

Lolita Jaunay. Impact du strain atrial sur le pronostic d'une hypertension pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03019922

HAL Id: dumas-03019922

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019922>

Submitted on 23 Nov 2020

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.

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

IMPACT DU STRAIN ATRIAL SUR LE PRONOSTIC D'UNE HYPERTENSION PULMONAIRE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue le 06.10.2020 à la faculté de Médecine de Nice par :

JAUNAY Lolita

Née le 26.02.1993 à Aix-en-Provence (13)

DIRECTEURS DE THESE:

Dr Aude MISSANA CHU de Nice, Cardiologie

Dr Pamela MOCERI CHU de Nice, Cardiologie

MEMBRES DU JURY:

Pr Emile FERRARI CHU de Nice, Cardiologie Président du jury

Dr Fabien SQUARA CHU de Nice, Cardiologie Assesseur

Dr Nathalie BERKANE CH de Cannes, Cardiologie Assesseur

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

DOYEN

Pr. BAQUÉ Patrick

VICE-DOYENS

Pédagogie	Pr. ALUNNI Véronique
Recherche	Pr. DELLAMONICA Jean
Etudiants	M. JOUAN Robin
Chargé de mission projet Campus	Pr. PAQUIS Philippe

CONSERVATEUR DE LA BIBLIOTHEQUE Mme AMSELLE Danièle

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE DES SERVICES Mme CALLEA Isabelle

DOYENS HONORAIRES

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémi., Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUERIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (49.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine, interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostat. et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie, Chir. Ortho. et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrino., Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésie-réa ; Méd. D'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ- POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactério-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4^{ème} membre

PROFESSEURS HONORAIRES

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-Patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. HONORAIRES

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	Gynécologie-Obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	Uro-Gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Pr FERRARI Emile, vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse, vous avez participé de façon bienveillante à ma progression au cours de mon internat, je vous remercie pour les cours et conseils que vous avez pu me donner tout au long de ma formation.

Dr MOCERI Pamela, tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail, je te remercie pour le temps que tu y as consacré, mais aussi pour m'avoir fait progresser en échographie et en physiopathologie au cours mon stage de pédiatrie et pendant des gardes parfois difficiles.

Dr MISSANA Aude, je te suis très reconnaissante pour l'aide que tu m'as apportée dans mes travaux de fin d'internat, j'ai passé d'excellents moments avec toi à l'hôpital comme en dehors (notamment à Paris, Toulouse et Montpellier pour ce DIU qui m'aura appris à mieux te connaître) et je vous souhaite beaucoup de bonheur avec Medhi et l'heureux événement que vous attendez.

Dr BERKANE Nathalie, ta simplicité, ton calme et ton sourire à toute épreuve m'ont permis de passer un excellent semestre dans ton service, j'ai particulièrement apprécié ta disponibilité et ton aide les fins de journées où mes cheveux se dressaient sur la tête.

Dr SQUARA Fabien, tu as encadré mes premiers pas au CHU, telle une boussole dans le secteur B, ta bonne humeur et tes avis toujours éclairés ont été d'un grand réconfort tout au long de mon internat. Je suis heureuse que tu fasses partie de mon jury de thèse.

Au CHU de Nice :

Dr BAUDOUY Delphine, tu as toujours gardé ton calme dans les situations qui m'angoissaient. En partageant tes cheminements de pensée, tu m'as permis de progresser au cours des gardes que nous avons passées ensemble.

Dr BERTORA David, je te remercie pour m'avoir ouvert la porte de ta salle d'écho au cours de mon semestre au A, toujours disponible, toujours bienveillant, ç'a été un bonheur de travailler avec toi.

Dr BUN Sithi, tu as toujours trouvé le temps de répondre à mes questions, tu fais attention au moral des troupes et c'est un plaisir de travailler avec toi.

Dr CHICHE Olivier, même si je n'ai jamais été interne dans ton unité, tu t'es toujours rendu disponible dans les situations difficiles.

Dr DAVID Charlotte, merci pour les nuits calmes (même si je doute encore de leur effet) et ton aide pendant les gardes.

Dr REDJIMI Nassim, je te remercie de m'avoir laissé mettre des mots pendant les visites même si ça te faisait bouillir, ton rire inimitable va me manquer.

Dr SARTRE Benjamin, merci pour tout, pour ces visites aux soins, toujours dans la bonne humeur, pour ces défilés de chaussettes, pour les débriefings dans ton bureau, pour les ETO sans échec, pour les avis illustrés par des graphiques d'une précision mathématique. Pitié, viens me voir à Toulon !

Dr SCARLATTI Didier, merci pour tous ces sushis engloutis en garde, pour les petits cours dans ton bureau, pour ta bonne humeur et pour ta classe en toute circonstance.

Dr SCHOUVER Dan, tu m'as initiée aux échographies de stress en partageant les dernières rumeurs ce qui était toujours très plaisant.

Dr THEODORE Guillaume, merci pour tes avis éclairés et ton humour caustique.

Dr THIRY Michel, merci pour ta bonne humeur inégalable, même la nuit où on n'avait jamais l'impression de te déranger.

Dr WEHRLIN Camille, tu es toujours disponible, pour des coro, des petites pauses nécessaires, ou Uber-Merco, je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille.

Dr LEPORATI Julien, tu m'as permis de me familiariser à la cardiologie pédiatrique avec beaucoup de patience et ta gentillesse est un exemple à suivre.

Au CH de Cannes :

Dr BALI Laurent, merci pour toutes les connaissances et théories que tu as partagées avec moi, pour ta bonne humeur même la nuit (même si mon étude reste incomplète, RDV à 4h !)

Dr ESSAYAGH Benjamin, c'est très facile de travailler avec toi, tu te rends toujours disponible pour donner les dernières nouvelles de la littérature.

Dr GARRET Gauthier, toujours agréable, c'est tellement bien d'avoir un paratonnerre sur les gardes !

Dr LAMMENS Edouard, merci pour ta bonne humeur et tes conseils.

Dr LIPRANDI Laurent, ton humeur constante, ton intérêt pour les cas difficiles et pour le café font que c'est un plaisir de travailler avec toi.

Dr LOZBA Andrei, merci pour toute l'aide que tu m'as apportée au cours de mon semestre à Cannes.

Dr TALBODEC Anne, merci pour toutes les ETO que tu m'as faites faire.

Dr ZEMOUR Gilles, merci pour ta disponibilité et pour m'avoir fait suivre cette saison de foot avec humour (il faudra que je te donne les résultats de la cartographie de la terrasse de Cannes).

A l'équipe du CH de Fréjus :

Dr Lamit, Dr Alary, Dr Dancea, Dr Ray, Dr Zettelmaier, mon premier semestre passé dans votre service m'a permis d'acquérir les bases de la cardiologie et d'arriver au CHU avec les connaissances nécessaires à ma survie (et à celle de mes patients).

A l'équipe de réanimation de Cannes :

Dr Bertrand, Dr Chambon, Dr Clement, Dr Soler, Dr Winter, merci pour l'infinie patience dont vous avez fait preuve face à l'étendue de mon ignorance de votre spécialité. Je garde un excellent souvenir de mon semestre chez vous (pas que pour les cafés et les M&M's) car j'ai pu en ressortir avec un bagage précieux pour les situations délicates.

A l'institut Arnault Tzanck :

Je remercie l'équipe d'anesthésie-réanimation : **Dr Cady, Dr Camarasa, Dr Causeret, Dr Delachapelle, Dr Lena, Dr Maccario**, pour m'avoir initiée aux spécificités de la réanimation cardiaque.

Dr Elbeze et Dr Mihoubi, merci pour tout ce que vous m'avez appris en salle d'échographie.

Dr Drogoul, Dr Durand, Dr Mariottini, Dr Meyer, vous m'avez permis d'assister à de nombreuses procédures et d'étoffer mon bagage cardiologique.

Dr Lopez, Dr Tapia, Dr Teboul, merci pour votre accueil au bloc opératoire.

Aux équipes paramédicales, vous avez été d'une aide précieuse dans mes premiers pas d'interne, vous restez indispensables au quotidien. J'ai toujours travaillé avec vous dans la bonne ambiance de jour comme de nuit et je garde beaucoup de bons souvenirs dans tous les centres où je suis passée.

A mes co – internes :

Alexandre, de notre premier semestre ensemble où tu m'as aidée sans compter ton temps jusqu'à mon dernier semestre à Cannes où on a plutôt bu des cafés, je garde d'excellents souvenirs avec toi.

Mohamed, le Sang, notre modèle à tous pour les avis téléphoniques, c'est tellement agréable de travailler avec quelqu'un d'aussi jovial (et de sortir boire des Gin To !)

Maria, j'admire la facilité avec laquelle tu as concilié cet internat et ta vie de famille, j'ai passé un excellent semestre avec toi avec plein de bons moments.

Etienne, tu as rendu mon semestre aux soins intensifs plus facile avec toutes ces petites pauses café dans mon bureau.

Clara, belle Boubouline marseillaise, avec tes montages photos, ton sens aiguisé du jeu de mots (et les capucc' à la française bien sûr !) tu m'as permis d'atteindre mon objectif de ne faire que rire !

Stéphane, on a fait nos premiers pas d'internes ensemble au CHU et les derniers à Cannes, toujours dans la rigolade, ç'a été un plaisir de travailler, boire des cafés, des Perrier... avec toi.

Julie, te voir devenir un « gros chat » en cardiologie a été un plaisir, j'apprécie toujours une oreille pour les discussions girly au CHU !

Jules, on s'est pas trop vus pendant le travail, mais je garde de bons souvenirs avec toi, aux Chineurs et ailleurs.

Baptiste, ta bonne humeur constante en dépit de cet enchaînement de CHU force l'admiration, je te souhaite un rythme un peu plus cool à La Réunion. Les pauses électro au CCT vont me manquer.

Marie, nos internats ont fait qu'on ne s'est pas beaucoup croisées, je te souhaite le meilleur.

Nathan, toujours enthousiaste, tu m'as fait profiter de ton karma de chat blanc pendant quelques gardes et c'était non négligeable !

Florian, c'était un plaisir de partager ce semestre avec toi !

Alexandre Rodiere, tu t'es bien adapté à la cardio et c'était toujours une bonne surprise de te voir arriver en avance aux trans.

Marine, merci pour l'ambiance et les sonorités belges que tu as instillées à l'USIC pendant ton petit passage.

François, toujours prêt à aider, tu as rendu mon premier semestre à Fréjus plus facile.

Léonore, intournable copine de capuccino puis de café noisette, tu as rendu la réanimation plus fun !

Audrey, toutes ces punch lines géniales me resteront en mémoire, je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille.

Julia, avec toutes tes « névroses », on aura bien rigolé ce semestre passé ensemble.

Jimmy, « ninja de néphrologie », j'ai passé un bon semestre avec toi, mais calme toi avec les iono U !

A mes amis :

Juliette, sans qui cette thèse n'aurait probablement jamais existé, tu as toujours été de bon conseil et d'un soutien sans faille. On a partagé tellement de choses pendant ces études, des soirées improbables, des sous-colles infernales, et même un gros chat pendant tes vacances ! Je te souhaite énormément de bonheur avec **Fabien**.

Adri et **Seb**, mes alcolocs à mi-temps, et **Alexia**, merci pour votre accueil toujours chaleureux à Marseille comme à Toulon et pour avoir su faire descendre la pression au cours de ces 10 années d'études. J'ai hâte d'être votre nouvelle voisine !

A ma famille :

Natacha, ma sœur, du plus loin que je me souviens, tu as toujours rendu ma vie plus facile. Je me suis beaucoup reposée sur toi et ton incroyable cerveau, tu m'as souvent manqué pendant ces quelques années à Nice, j'espère que tu viendras plus souvent dans le Var (j'essaierai de t'appâter avec une piscine !)

Maman, je te remercie de m'avoir poussée dans ces études qui me faisaient peur. Merci aussi pour les corrections que tu as apportées à ce travail. Tes conseils sont toujours justes et tu sais trouver les mots pour dédramatiser toutes les situations, tu es un exemple pour moi.

Papa, je te remercie pour la confiance que tu m'as toujours portée, ton soutien pendant ces longues études a été très précieux pour moi.

A mes grands-parents, vous avez porté un regard encourageant à tous mes projets, j'ai passé de merveilleux moments chez vous, et vous voir fiers m'a toujours incitée à travailler plus.

Cédric, tu m'as supportée pendant toutes ces années d'études avec bienveillance et tendresse, tu as toujours été là pour moi, tu m'as soutenue pendant les moments difficiles, tu as participé au développement de mes « super pouvoirs ». Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté et je suis impatiente de continuer l'aventure avec toi à Toulon. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

<i>RÉSUMÉ</i>	17
<i>TABLE DES ILLUSTRATIONS</i>	19
<i>TABLE DES ABREVIATIONS</i>	20
<i>INTRODUCTION</i>	21
I. Hypertension pulmonaire	22
II. Ventricule droit	27
III. Strain	28
IV. Oreillette droite	29
<i>OBJECTIFS</i>	31
<i>MATÉRIEL ET MÉTHODES</i>	33
I. Design et population de l'étude	34
II. Echocardiographie 2D : acquisitions et mesures	34
III. Analyse statistique	35
<i>RÉSULTATS</i>	37
I. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population	38
II. Critère de jugement principal : décès ou transplantation	40
III. Critère de jugement secondaire : décès, transplantation ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque droite	48
IV. Variabilité inter-observateurs	51
<i>DISCUSSION</i>	52
I. Fonction réservoir de l'OD	54
II. Fonction conduit de l'OD	55
III. Fonction contractile de l'OD	55
IV. Limites	56
<i>CONCLUSION</i>	57
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	59
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	64

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : L'hypertension pulmonaire (HTP) est une pathologie mortelle. On sait que la dilatation de l'oreillette droite (OD) est un paramètre prédictif d'évolution défavorable. Nous proposons d'étudier le lien entre la fonction atriale et la survie des patients.

METHODES ET RESULTATS : 81 patients présentant une HTP pré-capillaire suivis au centre de compétence pour l'HTP du CHU de Nice ont été inclus dans notre cohorte pour une étude prospective. Ils ont bénéficié d'un examen clinique, d'une mesure du taux de Brain Natriuretic Peptid (BNP), d'un test de marche de 6 minutes (6MWT) et d'une échocardiographie transthoracique (ETT). A l'aide de l'imagerie par speckle-tracking 2D, nous avons mesuré le strain longitudinal de l'OD (RALS) incluant l'analyse des phases réservoir (RARLS), conduit (RAcLS) et contractile (RAcLS) de l'OD, le strain longitudinal de l'OG ainsi que les volumes et les surfaces de l'OD et de l'OG. L'âge médian des patients était de 70,4 ans [66,7 - 72,0] et 57 % étaient des femmes. Après un suivi médian de 19 mois, 25 patients (31 %) sont décédés ou ont été transplantés. Les RARLS, et RAcLS étaient réduits dans ce groupe de patients (respectivement $p=0,003$; et $0,008$). Après ajustement sur l'âge, la classe de dyspnée NYHA et le taux de BNP, la surface de l'OD (HR=1.15 ; [IC95% 1.07 à 1.23]), la surface de l'OG (HR=1.07 ; [IC95% 1.04 à 1.11]), le RAcLS (HR=1.10 ; [IC95% 1.02 à 1.18]), le RARLS (HR=0.9545 ; [IC95% 0.91 à 0.97]), le volume de l'OD (HR= 1.01 ; [IC95% 1.01 à 1.02]) et le volume de l'OG (HR= 1.02 ; [IC95% 1.01 à 1.03]) étaient des facteurs prédictifs indépendants de survie sans transplantation.

CONCLUSION : Dans notre cohorte, la surface, le volume et les fonctions réservoir et contractile de l'OD apparaissent comme des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité. L'altération de la fonction réservoir de l'OD représente probablement un indicateur précoce de l'insuffisance ventriculaire droite qui grève le pronostic de l'HTP.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pulmonary Hypertension (PH) is a life-threatening condition. Right atrium (RA) dilatation is a significant prognostic parameter. The aim of our study was to assess atrial function and its relationship with the population's outcomes.

METHODS AND RESULTS: 81 precapillary PH patients followed in our centre were prospectively enrolled into this cohort study. In addition to clinical assessment, Brain Natriuretic Peptid (BNP) level and 6-minute walk test (6MWT), all patients underwent transthoracic echocardiography. Using 2D speckle-tracking, we assessed right atrial longitudinal strain (RALS) including reservoir (RArLS), conduit (RAcLS) and contractile (RAcLS) phases analysis, LA longitudinal strain as well as RA and LA volumes and areas. Patients's median age was 70.4 [66.7 – 72.0] years and 57% were female. After a median follow-up of 19 months, 25 patients (31%) died or were transplanted. RArLS, and RAcLS were reduced in PH patients compared to patients who survived (respectively $p=0,003$ and $0,008$). After adjustment for age, WHO functional class and BNP; RA area (HR=1.15 ; [IC95% 1.07 à 1.23]), LA area (HR=1.07 ; [IC95% 1.04 à 1.11]), RAcLS (HR=1.10 ; [IC95% 1.02 à 1.18]), RArLS (HR=0.9545 ; [IC95% 0.91 à 0.97]), RA volume (HR= 1.01 ; [IC95% 1.01 à 1.02]) and LA volume (HR= 1.02 ; [IC95% 1.01 à 1.03]) were independent predictors of outcomes.

CONCLUSION: In our cohort, RA area, volume, reservoir and contraction functions appear as independent predictors of death. The impairment of RA reservoir function likely represents an early indicator of RV failure which affects PH prognosis.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Evaluation du risque chez un patient ayant une HTP pré-capillaire selon les recommandations ESC 2015

Tableau 2 : Probabilité échographique d'HTP chez des patients symptomatiques avec suspicion d'HTP

Tableau 3 : Signes échographiques complémentaires suggérant une HTP

Tableau 4 : Caractéristiques de la population à l'inclusion

Tableau 5 : Caractéristiques des patients en fonction du décès ou d'une transplantation ou de la survie

Tableau 6 : Caractéristiques des patients selon le critère de jugement secondaire

Figure 1 : Mesure des diamètres VD

Figure 2 : Déformation d'un objet par rapport à sa forme d'origine décrit par 4 composantes différentes

Figure 3 : Les 3 phases de l'oreillette

Figure 4 : Illustration des acquisitions de strain atrial gauche et droit chez un patient témoin

Figure 5 : Risque de décès ou transplantation en analyse univariée

Figure 6 : Risque de décès ou transplantation en analyse multivariée

Figure 7 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de BNP pronostique pour la survie sans transplantation

Figure 8 : Courbe ROC – seuil de FEVG pronostique pour la survie sans transplantation

Figure 9 : Courbe ROC – seuil de stade de dyspnée pronostique pour la survie sans transplantation

Figure 10 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de surface de l'OD pronostique pour la survie sans transplantation

Figure 11 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de surface de l'OG pronostique pour la survie sans transplantation

Figure 12 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de strain de la fonction contractile de l'OD pronostique pour la survie sans transplantation

Figure 13 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de strain de la fonction réservoir de l'OD pronostique pour la survie sans transplantation

Figure 14 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de volume de l'OD pronostique pour la survie sans transplantation

Figure 15 : Courbe ROC – seuil de volume de l'OG pronostique pour la survie sans transplantation

TABLE DES ABREVIATIONS

ASE	American Society of Echocardiography
AUC	Area Under Curve
BNP	Brain Natriuretic Peptid
DTDVD	Diamètre télé diastolique du ventricule droit
EACVI	European Association for CardioVascular Imaging
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echocardiographie transthoracique
FEOD	Fraction d'éjection de l'oreillette droite
FEOG	Fraction d'éjection de l'oreillette gauche
FEVD	Fraction d'éjection du ventricule droit
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
NYHA	New York Heart Association
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPS	Pression artérielle pulmonaire systolique
RALS	Right Atrial Longitudinal Strain
ROC	Receiver Operating Characteristic
SOD	Surface de l'oreillette droite
SOG	Surface de l'oreillette gauche
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
VCI	Veine cave inférieure
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VOD	Volume de l'oreillette droite
VOG	Volume de l'oreillette gauche
WHO	World Health Organization (OMS)
2D	2 dimensions
3D	3 dimensions
6MWT	6 Minutes Walk Test ; test de marche de 6 minutes

INTRODUCTION

I. Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie grave et complexe se définissant par l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne mesurée au cathétérisme cardiaque droit au-delà de 20mmHg¹. L'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires conduit à une majoration de la post-charge du ventricule droit, qui va répondre par une dilatation et une hypertrophie ventriculaire droite avec une augmentation des pressions intra-cavitaires. Cette insuffisance cardiaque droite grève le pronostic.

Les symptômes d'HTP sont aspécifiques. Ils incluent une dyspnée, une asthénie, des douleurs thoraciques, une toux sèche et des syncopes.

L'incidence et la prévalence de l'HTP varient en fonction de son étiologie. Elle toucherait jusqu'à 10% de la population des plus de 65 ans².

L'absence de signe spécifique de l'HTP rend son diagnostic difficile et explique que 85% des patients atteints de cette pathologie soient diagnostiqués aux stades III à IV de la NYHA (New York Heart Association)³ ou de l'OMS, ces stades de dyspnée étant corrélés à la mortalité^{4,5}. Bien que le diagnostic d'HTP soit établi sur un cathétérisme cardiaque, l'échocardiographie transthoracique (ETT) est l'examen de première intention pour permettre son dépistage ainsi que son suivi⁶.

Classiquement, l'HTP est classée en 5 groupes en fonction de son étiologie :

- Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), maladie rare comprenant plusieurs étiologies : idiopathique, héréditaire⁷, iatrogène, associée aux connectivites, infection par le VIH, hypertension portale, cardiopathies congénitales, schistosomiase, maladies veino-occlusives ou hémangiomatose capillaire pulmonaire, et l'HTP persistante du nouveau-né. Sa prévalence est estimée, en Europe, entre 15 et 50 personnes par million d'habitants et son incidence entre 2 et 7 personnes par million d'habitants et par an^{9,10}.
- Groupe 2 : HTP associée aux cardiopathies gauches⁸, forme la plus fréquente d'HTP, de pronostic moins sévère, pouvant être due à l'insuffisance cardiaque diastolique ou systolique, aux valvulopathies ou aux cardiopathies congénitales. Sa prévalence dépend de la sévérité de la cardiopathie, allant jusqu'à 60% des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou un rétrécissement aortique serré et symptomatique.
- Groupe 3 : HTP due à une insuffisance respiratoire, comme la bronchopneumopathie chronique obstructive, les pathologies interstitielles ou autres insuffisances respiratoires obstructives ou restrictives. On retrouve une HTP du groupe 3 chez 47% des patients ayant

un diagnostic de syndrome emphysème-fibrose⁹. Chez les insuffisants respiratoires, la présence d'une HTP est un facteur déterminant critique pour le pronostic¹⁰.

- Groupe 4 : HTP d'origine thrombo-embolique se développant après une obstruction de l'artère pulmonaire suite à une embolie pulmonaire dans la quasi-totalité des cas (sinon, très rarement, HTP d'origine tumorale, congénitale ou parasitaire). L'incidence de l'HTP post embolique est autour de 3% des patients ayant survécu à une embolie pulmonaire¹¹. Cependant, 25% des patients présentant ce type d'HTP n'avaient pas d'antécédent d'embolie pulmonaire identifié avant la découverte de l'HTP¹².
- Groupe 5 : HTP d'étiologie multifactorielle, dont le mécanisme physiopathologique est indéterminé, comme dans les pathologies hématologiques, systémiques (par exemple la sarcoïdose) ou métaboliques.

On distingue l'HTP pré-capillaire (groupes 1, 3, 4 et 5) de l'HTP post-capillaire (groupe 2).

Malgré le développement des traitements de l'HTP, cette pathologie est grevée d'un pronostic sombre. Ainsi, dans le cadre de l'HTP idiopathique, associée aux anorexigènes ou héréditaire, la mortalité à 1 an est estimée entre 9 et 14%^{13/4} ; elle peut aller jusqu'à 30% pour les HTP associées à la sclérodermie¹⁴. Alors que l'HTP touche plus fréquemment les femmes, le sexe masculin est associé à un pronostic plus péjoratif¹⁵. Elle est un facteur de risque de mortalité indépendant chez les patients ayant une cardiopathie gauche¹⁶.

L'évaluation de la sévérité de l'HTP repose sur plusieurs paramètres : cliniques, échographiques et biologiques. Ces paramètres, détaillés dans le tableau 1, peuvent être difficiles à interpréter lors de pathologies intercurrentes et une approche multimodale de ces patients doit être favorisée.

Tableau 1 :
Evaluation du risque chez un patient ayant une HTP précapillaire
selon les recommandations ESC 2015⁶

Déterminants du pronostic (estimation de la mortalité à 1 an)	Risque bas (< 5%)	Risque intermédiaire (5-10%)	Risque élevé (> 10%)
Signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite	Absents	Absents	Présents
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles (effort important, orthostatique chez patient stable par ailleurs)	Répétées
Classe fonctionnelle de l'OMS	I, II	III	IV
Distance parcourue pendant le test de marche de 6 min	> 440 m	165 à 440 m	< 165 m
Epreuve d'effort cardiopulmonaire	VO ₂ max > 15mL/kg/min (>65% de la valeur théorique) Pente VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ max 11 à 15mL/kg/min (35 à 65% de la valeur théorique) Pente VE/VCO ₂ entre 36 et 44.9	VO ₂ max < 11mL/kg/min (<35% de la valeur théorique) Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
Taux sanguin de BNP/NT-proBNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50 – 300 ng/L NT-proBNP 300-1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
Imagerie (ETT, IRM)	Surface OD < 18 cm ² Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² Epanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm ² Epanchement péricardique
Hémodynamique	POD < 8 mmHg Index cardiaque ≥ 2.5 L/min/m ² SVO ₂ > 65%	POD 8 – 14 mmHg Index cardiaque 2.0-2.4 L/min/m ² SVO ₂ 60-65%	POD >14 mmHg Index cardiaque < 2.0 L/min/m ² SVO ₂ < 60%

La prise en charge de l'HTP dépend de son étiologie¹⁷.

Un traitement diurétique ou une oxygénothérapie peuvent être proposés en cas de surcharge hydrosodée ou d'hypoxémie significative.

Une anticoagulation curative est indiquée dans l'HTP post embolique ; ce traitement a également montré un bénéfice sur la survie des HTP idiopathiques, héréditaires et iatrogènes¹⁸. Concernant les HTP du groupe 2, le traitement principal est celui de la cardiopathie sous-jacente¹⁹.

Pour les HTP pré-capillaires, il existe différentes classes de traitements spécifiques :

Les anticalciques sont utilisés chez les patients dits « répondeurs »²⁰. Ces patients doivent être identifiés par un test de vasoréactivité pulmonaire (par monoxyde d'azote inhalé ou prostacyclines en intraveineuse) au cathétérisme cardiaque droit qui montrera une diminution des pressions artérielles pulmonaires moyennes (PAPm) sous le seuil de 40 mmHg (et de plus de 10 mmHg) sans diminution du débit cardiaque¹.

Les prostacyclines sont des hormones naturellement produites par les cellules endothéliales qui ont une action anti-agrégant plaquettaire mais aussi cytoprotectrice et antiproliférative²¹. On observe chez les patients atteints d'HTP une diminution des taux de prostacyclines dans la circulation pulmonaire²². Il existe des analogues des prostacyclines et des agonistes de leurs récepteurs.

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont des propriétés vasodilatatrices et antiproliférantes. En effet, l'endothéline est un puissant vasoconstricteur et un facteur favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui contribue à l'augmentation du tonus vasculaire pulmonaire et à l'hypertrophie des parois artérielles pulmonaires²³.

Les inhibiteurs des phosphodiésterases 5 ont également un effet vasodilatateur sur les artères pulmonaires avec une bonne tolérance par les patients²⁴.

L'endarterectomie pulmonaire est recommandée en première intention, pour les patients atteints d'HTP d'origine thrombo-embolique et éligibles à la chirurgie^{25,26}. Chez les patients inéligibles, une angioplastie pulmonaire peut être proposée²⁷.

L'avènement de ces thérapies a permis de diminuer les indications de transplantation pulmonaire. Cependant, elle reste indiquée chez les patients ne répondant pas aux traitements. Du fait d'une pénurie de donneurs d'organes, les délais sur liste d'attente de greffe sont longs et la sévérité de l'HTP souvent augmentée au moment de la transplantation.

L'ETT occupe une place de choix dans les recommandations actuelles de l'European Society of Cardiology (ESC) pour le dépistage et le suivi des patients atteints d'HTP²⁵. Ce rôle central est justifié par sa disponibilité et le fait que ce soit un examen non invasif, facilement utilisable en pratique courante, bien accepté par les patients. Elle permet d'observer les effets de l'HTP sur le cœur mais aussi d'estimer la pression artérielle pulmonaire. Le principal paramètre étudié est la vitesse du flux

d'insuffisance tricuspide (IT) qui permet de déterminer, grâce à l'équation simplifiée de Bernoulli et avec une estimation de la pression de l'OD, la pression artérielle pulmonaire systolique. D'autres signes échographiques sont utilisés en complément pour évaluer la probabilité de l'HTP. Ils sont recherchés au niveau des ventricules, de l'artère pulmonaire et de la veine cave inférieure (VCI)

Les tableaux 2 et 3 illustrent les paramètres permettant d'établir en ETT la probabilité d'HTP selon les recommandations de l'ESC⁶. En dépit d'un suivi nécessaire en échographie tous les 6 mois, la place de l'échographie dans l'évaluation pronostique est limitée puisque seuls la présence d'un épanchement péricardique et la surface de l'oreillette droite figurent dans le tableau des cibles thérapeutiques / pronostiques de l'HTAP.

Tableau 2 :
Probabilité échographique d'HTP chez des patients symptomatiques avec suspicion d'HTP

Vélocité du flux d'IT (m/s)	Présence d'autres signes échographiques d'HTP	Probabilité échographique d'HTP
≤ 2.8 ou non mesurable	Non	Basse
≤ 2.8 ou non mesurable	Oui	Intermédiaire
2.9 à 3.4	Non	
2.9 à 3.4	Oui	Elevée
> 3.4	Non nécessaire	

Tableau 3 :
Signes échographiques complémentaires suggérant une HTP

Ventricules	Artère pulmonaire	Veine cave inférieure (VCI) et OD
Rapport des diamètres de base VD/VG > 1.0	Temps d'accélération dans la chambre de chasse VD < 105 m/s et/ou encoche mésosystolique	Diamètre de la VCI > 21 mm avec diminution du collapsus inspiratoire <50% lors d'un renflement ou < 20% lors d'une inspiration calme
Aplatissement du septum interventriculaire (index d'excentricité VG > 1.1 en systole et/ou en diastole)	Vitesse de régurgitation pulmonaire diastolique précoce > 2.2 m/s	Surface atriale droite (télésystole) > 18 cm ²
	Diamètre de l'artère pulmonaire > 25 mm	
Des signes échographiques d'au moins deux colonnes différentes doivent être présents pour modifier le niveau de probabilité échographique d'HTP		

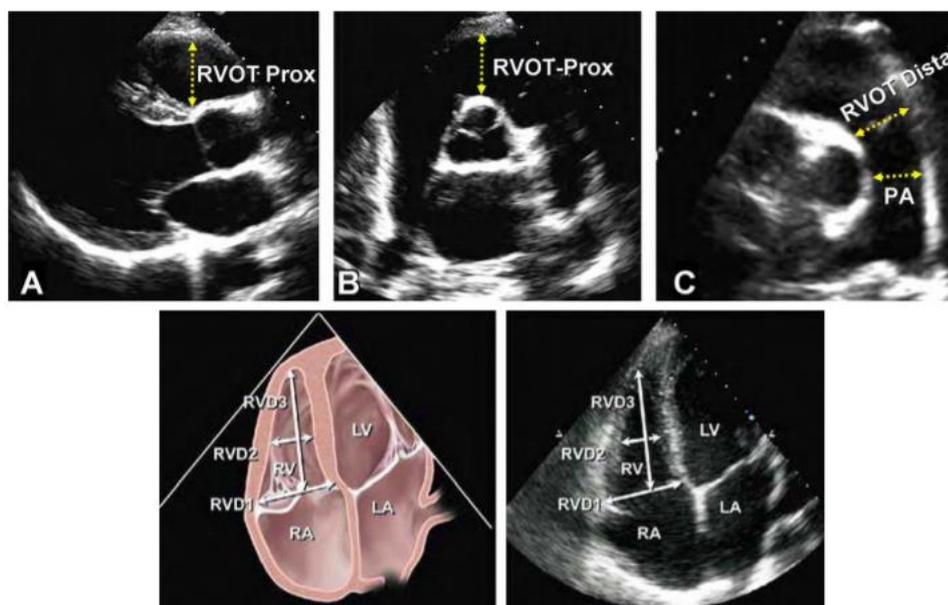
II. Ventricule droit

Le VD est une cavité cardiaque adaptée à un système basse pression : la circulation pulmonaire. Il a une forme triangulaire, en croissant, influencée par les conditions de charge et la forme du septum interventriculaire. Le septum est en théorie concave vers le ventricule gauche mais sa courbure peut s'inverser en cas de surcharge barométrique sur le VD.

Par sa structure complexe, le VD est difficile à évaluer en échographie 2 dimensions (2D). Les **diamètres ventriculaires droits** sont mesurés de manière courante en ETT. Cette mesure se fait en télédiastole, sur différentes coupes :

- en parasternale grand axe, le diamètre doit être inférieur ou égal à 33 mm²⁸.
- en coupe petit axe, on mesure de nouveau le diamètre de la chambre de chasse proximale mais aussi de la chambre de chasse distale qui doivent être respectivement inférieurs à 35 et 27 mm.
- en coupe 4 cavités, on mesure le ventricule droit au niveau de sa base (normale ≤ 42 mm), au niveau de sa partie moyenne (normale ≤ 35 mm) et dans son grand axe (normale ≤ 86 mm). On peut également mesurer le rapport entre les diamètres ventriculaires droit et gauche qui doit être inférieur à 0,6 en coupe quatre cavités.

Figure 1 : Mesure des diamètres VD

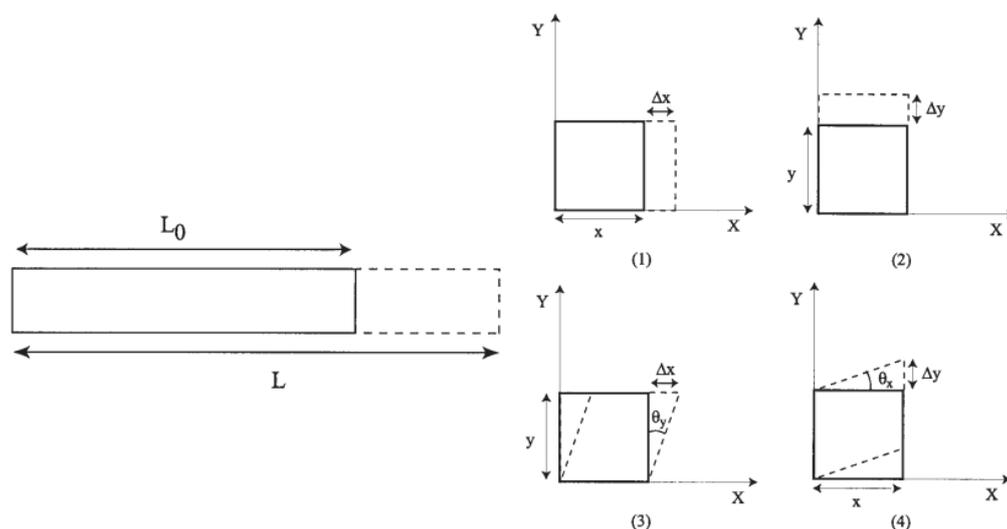


On estime la **fonction longitudinale du ventricule droit** via la mesure du **TAPSE** (tricuspid annular plane systolic excursion) et du **pic de l'onde S** à l'anneau tricuspide. On mesure le TAPSE en réalisant un tir temps mouvement (TM) sur l'anneau tricuspide en coupe apicale et en mesurant l'excursion de l'anneau tricuspide entre le pic systolique et la télé-diastole. On parle de dysfonction VD en cas de TAPSE inférieur à 16 mm²⁹. Malgré sa réalisation relativement simple il persiste une variation inter-observateurs avec notamment des valeurs angle-dépendant. La mesure du pic de l'onde S à l'anneau tricuspide en doppler tissulaire est très fréquemment utilisée. Une valeur inférieure à 10 cm/s oriente vers une dysfonction de la paroi libre ventriculaire droite²⁹. Les inconvénients sont le fait qu'il s'agisse d'une mesure angle dépendant (effet Doppler) et qu'elle ne représente pas la fonction globale ventriculaire mais régionale à l'anneau. Sa valeur, tout comme celle du TAPSE est limitée, en particulier après thoracotomie, endarteriectomie pulmonaire ou transplantation cardiaque.

III. Strain

Figure 2 :

Déformation d'un objet par rapport à sa forme d'origine décrit par 4 composantes différentes³⁰ :



Le strain est une technique d'imagerie basée sur le suivi des déplacements de points de référence qui permet d'analyser la déformation d'un objet par rapport à sa forme originelle, comme illustré sur la figure 2. On l'exprime en pourcentage de modification par rapport à la forme initiale : $S = \Delta L / L_0 = (L - L_0) / L_0$ avec L représentant la longueur de l'objet après déformation et L_0 la longueur initiale de l'objet. Sa mesure peut s'effectuer grâce à différentes méthodes, notamment le 2D Strain se basant sur l'analyse des marqueurs acoustiques en 2D. Elle est réalisable si les conditions d'échogénicité sont suffisantes.

Le strain de l'OD est corrélé à la taille de l'OD, de la VCI et à la fonction ventriculaire droite. Il semble être un facteur prédictif dans les différentes études réalisées chez les patients ayant une HTP du groupe 1³¹.

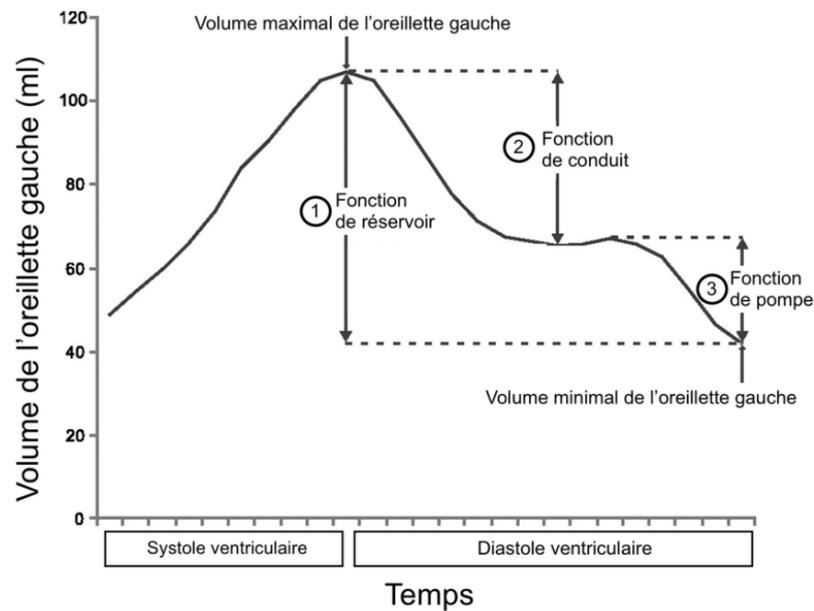
L'altération du strain de l'OD³² est corrélée avec la dysfonction et la dilatation du VD ainsi qu'avec l'augmentation du taux de BNP, mais aussi avec la longueur parcourue au TM6³³. Différentes études^{34,31} ont montré que l'altération du strain de l'OD est associée à un moins bon pronostic dans l'HTP du groupe 1.

Bien que l'HTP soit une pathologie du cœur droit, on observe chez les patients HTP ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) normale, une altération du strain du VG corrélée à la mortalité³⁵.

IV. Oreillette droite

L'OD se comporte comme un réservoir pendant la systole ventriculaire, comme un conduit en début de diastole et comme une pompe contractile en fin de diastole³⁶. La phase de réservoir commence après la fermeture de la valve tricuspide et l'OD va s'étirer pour accueillir le sang en provenance des veines caves. La phase de conduit commence à l'ouverture de la valve tricuspide et s'achève juste avant la contraction active de l'OD. Au cours de cette phase, le VD se remplit passivement sans dépense énergétique active de l'OD. La phase contractile contribue ensuite à 15 à 30% du volume de sang du VD en fin de diastole³⁷. La déformation en volume de l'OD est illustrée par la figure 3. L'étude du strain de l'OD peut être réalisée au cours de ces différentes phases. On mesure la déformation longitudinale de l'OD ou Right Atrial Longitudinal Strain et ses composantes en phase de réservoir, en phase de conduit et en phase contractile.

Figure 3 : Les 3 phases de l'oreillette



La surface de l'OD est un facteur pronostique chez les patients atteints d'HTP^{29/6}. Elle peut être évaluée par planimétrie à partir d'une coupe 4 cavités, en fin de systole ventriculaire, en commençant par la portion latérale de l'anneau tricuspide jusqu'à la face septale. On considère que l'OD est dilatée au-delà de 18 cm²²⁹.

La pression de l'OD reflète la fonction diastolique du VD. Elle est donc un facteur pronostique dans l'hypertension pulmonaire. Elle peut être mesurée par cathétérisme cardiaque³⁸ mais également estimée de façon non invasive par l'échographie cardiaque, classiquement par l'évaluation de la dilatation et de la compliance respiratoire de la VCI³⁹. La coupe sous-costale permet de voir la VCI dans son grand axe. La mesure du diamètre de la VCI est faite en fin d'expiration.

OBJECTIFS

L'hypertension pulmonaire est une pathologie complexe au pronostic sombre. De nombreux paramètres sont utilisés pour comprendre précocement les mécanismes aboutissant à l'insuffisance cardiaque. D'autres pathologies intercurrentes peuvent parfois rendre difficile leur interprétation.

Le strain est une technique échographique récente angle-indépendante et le strain de l'OD est corrélé à la surface de l'OD, à la taille de la VCI et à la fonction ventriculaire droite⁴⁰.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le strain atrial droit et gauche chez des patients porteurs d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire par rapport à une population témoin et d'étudier sa relation avec la survenue d'un décès ou d'une transplantation pulmonaire dans notre population de patients avec hypertension pulmonaire pré-capillaire.

L'objectif secondaire est d'évaluer le rôle pronostique du strain atrial en terme de survenue d'un décès, d'une transplantation pulmonaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque droite.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Design et population de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective.

Nous avons inclus de façon consécutive des patients suivis pour HTP pré-capillaire dans le centre de référence au CHU de Nice.

Tous les patients inclus bénéficiaient d'une évaluation clinique avec un examen clinique et détermination du score NYHA, d'une mesure du taux de Brain Natriuretic Peptid (BNP) et d'une ETT.

Entre 2011 et 2020, 81 patients porteurs d'HTP pré-capillaire ont été recrutés dans le centre de référence de l'hypertension pulmonaire au CHU de Nice.

L'hypertension pulmonaire pré-capillaire est définie par cathétérisme cardiaque quand la pression pulmonaire moyenne de repos est ≥ 25 mmHg et la pression capillaire ≤ 15 mmHg.

Les patients étaient éligibles si l'HTP avait été diagnostiquée par cathétérisme cardiaque et si leur échogénicité était suffisante pour réaliser une étude du strain atrial.

Les patients porteurs d'une HTP du groupe 2 (post capillaire) ou ayant une mauvaise échogénicité étaient exclus.

Une évaluation démographique et clinique (âge, sexe, étiologie de l'HTP, traitement spécifique de l'HTP, classification NYHA, BNP) a été réalisée au début de l'étude.

20 volontaires sains ont également été recrutés au CHU de Nice pour réalisation d'une ETT.

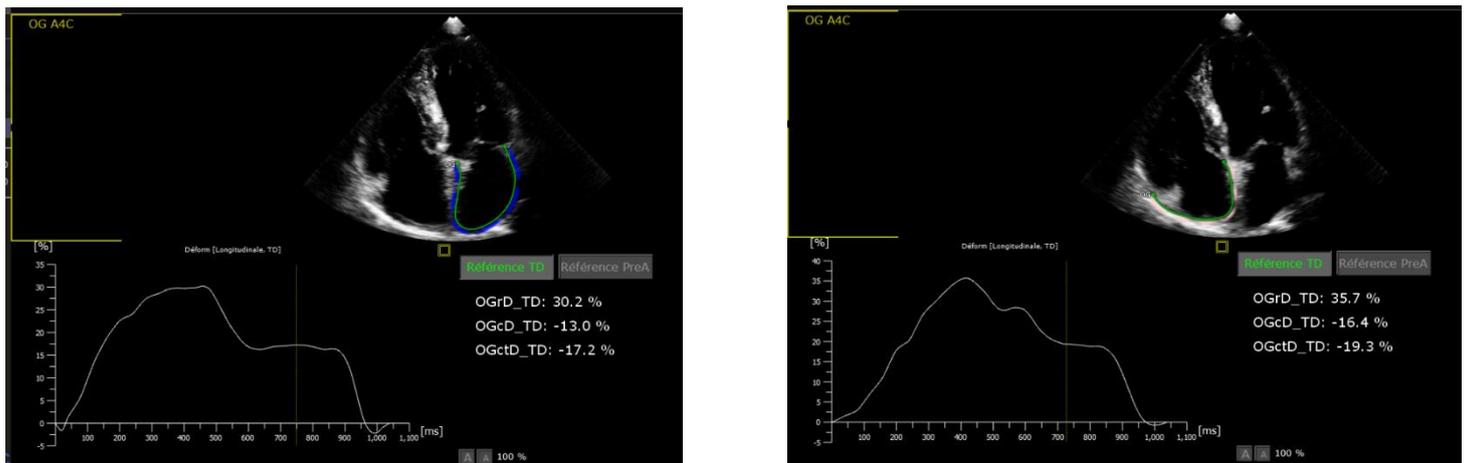
II. Echocardiographie 2D : acquisitions et mesures

Echocardiographie conventionnelle : nous avons réalisé les échocardiographies sur un échographe EPIQ-7 avec une sonde X5-1 (Philips Medical system, Andover, MA). Cette analyse comprenait une échocardiographie 2D complète associée à du doppler tissulaire en accord avec les recommandations de l'American Society of Echocardiography (ASE) et de l'European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)^{29,41}.

Echocardiographie Speckle Tracking : les échocardiographies 2D ont également été utilisées pour l'analyse du 2D strain des oreillettes grâce au logiciel spécialisé dédié Qlab® de Philips®. Nous avons utilisé le même logiciel pour l'analyse de l'OD et de l'OG. Les coupes 4 cavités avec images centrées sur les oreillettes et enregistrement de l'ECG ont été utilisées. Les fréquences d'images

étaient comprises entre 43 et 67 Hz. Les contours des oreillettes ont été tracés manuellement. Le strain longitudinal a été étudié au cours des différentes phases du cycle atrial.

Figure 4 : Illustration des acquisitions de strain atrial gauche et droit chez un patient témoin



III. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du Logiciel MedCalc Statistical Software version 19.4.0 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

Les variables continues distribuées suivant la loi normale ont été exprimées en moyenne \pm écart-type, les autres variables quantitatives en médiane [intervalle de confiance 95%]. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre de sujets (pourcentage). Les différences entre les variables continues ont été analysées par le test t de Student dans le cas d'une distribution normale ou par le test de Wilcoxon dans les autres cas. Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test de Fisher.

Le lien statistique entre les différents paramètres étudiés et la survie sans transplantation a été évalué en univarié et multivarié selon la régression à risque proportionnel de COX, en considérant la date de l'ETT comme date initiale. Les patients décédés ou transplantés pour l'analyse du critère de jugement principal, plus les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque pour l'analyse du critère

de jugement secondaire, ont été censurés lors de la survenue de l'événement ou à la fin du suivi défini par les dernières nouvelles téléphoniques du patient ou sa dernière consultation à l'hôpital s'il n'a pas pu être contacté.

Des courbes ROC ont été construites afin de déterminer les seuils prédictifs des paramètres d'intérêt lors de l'analyse de COX.

La répétabilité des mesures de strain a été vérifiée par comparaison inter-opérateurs en utilisant le coefficient de corrélation intra-classe.

Pour toutes les analyses, une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

Au total, 81 patients suivis en cardiologie pour HTP ont été inclus. 63% avaient une HTP du groupe 1, 7% une HTP du groupe 3 et 26% une HTP du groupe 4. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 4.

57% étaient des femmes. L'âge médian était de 70 ans [66.7 ; 72.0] et la moyenne d'âge était de 64 ± 17 ans.

Sur le plan clinique, 50% des patients présentaient une dyspnée NYHA II et 41% une dyspnée NYHA III. 42% des patients présentaient des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite au moment de l'ETT.

Sur le plan biologique, le taux de BNP médian au moment de l'ETT était de 143 [108 – 179] pg/mL.

D'un point de vue échographique, les cavités cardiaques droites étaient dilatées avec une surface de l'OD médiane de 25.0 [23 -27] cm², un diamètre du VD moyen de $45 \pm 8,8$ mm avec un TAPSE moyen à $19.5 \pm 5,9$ mm et une vitesse de l'onde S moyenne à $11.2 \pm 2,9$ cm/s. Le volume de l'OD médian était de 80 [69 – 94] mL en systole ventriculaire, en diastole, il était mesuré à 47.5 [37 – 59] mL, dont résultait une fraction d'éjection moyenne de l'OD (FEOD) à $38 \pm 13,9$ %. Les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) médianes ont été estimées par le flux d'insuffisance tricuspide à 69 [65,2 – 76,5] mmHg. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était supérieure ou égale à 55% chez tous les patients étudiés.

Les valeurs de strain atrial ont été comparées à celles de 20 patients témoins, volontaires sains, d'un âge médian de 30.7 [27,2 ; 41,2] ans. Nous avons observé des valeurs de pic de strain significativement plus basses chez les patients porteurs d'HTP autant dans l'analyse de la fonction réservoir (23.3 ± 11.1 vs 40.1 ± 13.5 % ; $p < 0.0001$) que dans la fonction conduit (-12.7 ± 8.2 vs -10.9 ± 8.26 % ; $p < 0.001$) de l'OD. Il n'y avait pas de différence significative de fonction contractile de l'OD entre les patients ayant une HTP et les témoins ($-11,9$ [-14,5 ; -10,1] vs $-9,0$ [-12,2 ; -6,0] % ; $p = 0.39$).

Concernant l'analyse du strain de l'OG, nous avons observé une altération significative du pic de strain OG chez les patients atteints d'HTP par rapport aux témoins qui concerne toutes les phases (réservoir, 21.7 [19.8 ; 24.4] vs 52.3 [43.0 – 59.0] % $p < 0.001$; conduit, -12.5 [-15.2 ; -9.3] vs -36.3 [-38.1 ; -29.9] % $p < 0.0001$ et contraction, -9.0 [-11.5 ; -7.4] vs -14.4 [-17.7 ; 12.6] % $p = 0.004$).

La durée moyenne de suivi était de 19 mois (la durée de suivi la plus courte était de 2 mois et la plus longue de 100 mois).

Tableau 4: Caractéristiques de la population à l'inclusion

Caractéristiques des patients	Patients HTP (n=81)	Témoins (n=20)	p
Age (années)	70,4 [66,7 ; 72,0]	30,7 [27,2 ; 41,2]	< 0.0001
Sexe n (%)			0.22
Femme	46 (57%)	8 (40%)	
Homme	35 (43%)	12 (60%)	
Groupe HTP n (%)			
Groupe 1	51 (63%)		
Groupe 2	3 (4%)		
Groupe 3	6 (7%)		
Groupe 4	21 (26%)		
Groupe 5	0		
NYHA n (%)			
I	1 (1%)		
II	38 (50%)		
III	31 (41%)		
IV	6 (8%)		
IVD clinique n (%)	33 (42%)		
BNP (pg/mL)	143,0 [108,0 ; 179,3]		
DTDVD (mm)	45,0 ± 8,8		
Onde S (cm/s)	11,2 ± 2,9		
TAPSE (mm)	19,5 ± 5,9		
SOD (cm²)	25,0 [23,0 ; 27,0]		
VOD systole (mL)	80,0 [69,0 ; 94,0]		
VOD diastole (mL)	47,5 [37,0 ; 59,0]		
FEOD (%)	38,4 ± 13,9		
PAPS par IT (mmHg)	69,0 [65,2 ; 76,5]		
FEVG (%)	60,0 [60,0 ; 60,0]		
E/e'	6,4 [5,5 ; 7,8]		
SOG (cm²)	18,0 [16,0 ; 21,0]		
VOG systole (mL)	42,5 [36,0 ; 53,0]		
VOG diastole (mL)	17,5 [15,0 ; 23,0]		
FEOG (%)	52,3 ± 14,1		
Strain OD TD (%)			
Réservoir	23,3 ± 11,1	40,1 ± 13,5	< 0.0001
Conduit	-12,7 ± 8,2	-10,9 ± 8,26	< 0.0001
Contraction	-11,9 [-14,5 ; -10,1]	-9,0 [-12,2 ; -6,0]	0.39
Strain OG TD (%)			
Réservoir	21,7 [19,8 ; 24,4]	52,3 [43,0 – 59,0]	< 0.0001
Conduit	-12,5 [-15,2 ; -9,3]	-36,3 [-38,1 ; -29,9]	< 0.0001
Contraction	-9,0 [-11,5 ; -7,4]	-14,4 [-17,7 ; 12,6]	0.004

II. Critère de jugement principal : décès ou transplantation

Tableau 5 : Caractéristiques des patients en fonction du décès et de la survie sans transplantation

Caractéristiques des patients	Survie n=56	Décès ou transplantation n=25	p
Age (années)	67,8 [59,6 ; 72,0]	71,4 [68,0 ; 77,9]	0.06
Sexe n (%)			0.81
Femme	36 (55%)	10 (67%)	
Homme	30 (45%)	5 (33%)	
Groupe HTP n (%)			
Groupe 1	42 (64%)	9 (60%)	
Groupe 2	2 (3%)	1 (7%)	
Groupe 3	4 (6%)	2 (13%)	
Groupe 4	18 (27%)	3 (20%)	
Groupe 5	0	0	
NYHA n (%)			0.01
I -II	34 (54%)	5 (38%)	
III - IV	29 (46%)	8 (62%)	
IVD clinique n(%)			0.81
Présente	27 (42%)	6 (43%)	
Absente	37 (58%)	8 (57%)	
BNP (pg/mL)	108,0 [68,9 ; 144,5]	277,0 [163,9 ; 533,2]	0.0003
DTDVD (mm)	43,5 ± 8,7	48,3 ± 8,3	0.02
Onde S (cm/s)	11,7 ± 2,9	10,1 ± 2,8	0.05
TAPSE (mm)	21,0 ± 5,4	16,4 ± 5,8	0.002
SOD (cm²)	23,5 [21,0 ; 25,0]	30,0 [27,1 ; 36,5]	0.0001
VOD systole (mL)	71,0 [64,0 ; 83,6]	114,0 [89,7 ; 131,0]	0.0003
VOD diastole (mL)	42,0 [33,5 ; 49,6]	79,5 [59,0 ; 99,0]	
FEOD (%)	41,1 ± 12,1	32,6 ± 15,8	0.01
PAPS par IT (mmHg)	70,0 [65,4 ; 84,6]	67,0 [59,1 ; 76,7]	0.35
FEVG (%)	60,0 [55,0 ; 60,0]	60,0 [60,0 ; 68,5]	0.01
E/e'	6,10 [4,9 ; 8,1]	7,1 [5,6 ; 10,1]	0.14
SOG (cm²)	17,5 [15,2 ; 21,0]	18,0 [15,0 ; 28,3]	0.37
VOG systole (mL)	42,5 [33,5 ; 54,1]	42,5 [33,0 ; 65,5]	0.6
VOG diastole (mL)	16,5 [14,5 ; 23,0]	20,5 [14,7 ; 43,0]	
FEOG (%)	55,4 ± 13,5	45,5 ± 13,3	0.004
Strain OD TD (%)			
Réservoir	25,6 ± 10,7	17,9 ± 10,3	0.003
Conduit	-11,0 [-12,6 ; -7,9]	-6,6 [-10,8 ; -4,8]	0.32
Contraction	-14,3 ± 8,1	-9,1 ± 7,5	0.008
Strain OG TD (%)			
Réservoir	22,6 [20,0 ; 27,4]	20,2 [16,5 ; 24,4]	0.1
Conduit	-12,7 [-16,8 ; -10,0]	-10,3 [-16,3 ; -8,1]	0.32
Contraction	-9,4 [-12,9 ; -7,3]	-8,4 [-9,9 ; -5,6]	0.35

Le tableau 5 représente les caractéristiques de la population, selon la survenue d'un décès ou d'une transplantation, comparées à celles des patients ayant survécu sans transplantation.

On peut observer, que les patients décédés ou transplantés avaient une dyspnée plus importante puisque 62% (vs 46% chez les survivants, $p = 0.01$) avaient une dyspnée NYHA supérieure ou égale à III.

Sur le plan biologique, le taux de BNP était significativement plus élevé chez les patients décédés (277,0 [163,9 ; 533,2] pg/mL) que chez les survivants (108,0 [68,9 ; 144,5] pg/mL, $p=0.0003$).

En échographie, nous avons mis en évidence une dilatation du VD plus importante chez les patients décédés ou transplantés par rapport aux survivants ($48,3 \pm 8,3$ mm vs $43,5 \pm 8,7$ mm, $p=0.02$) avec une dysfonction VD significative sur le TAPSE ($16,4 \pm 5,8$ mm vs $21,0 \pm 5,4$ mm ; $p=0.002$) et une tendance à la diminution de la vitesse de l'onde S ($10,1 \pm 2,8$ cm/s vs $11,7 \pm 2,9$ cm/s ; $p = 0.05$).

L'OD était moins dilatée chez les patients survivants avec une surface médiane de $23,5$ cm² [21,0 ; 25,0] (vs $30,0$ [27,1 ; 36,5] ; $p= 0.0001$), un volume en systole de $71,0$ [64,0 ; 83,6]mL (vs $114,0$ [89,7 ; 131,0] ; $p=0.0003$). Elle avait également une meilleure fraction d'éjection ($41,1 \pm 12,1$ vs $32,6 \pm 15,8$ % ; $p=0.01$).

Nous n'avons pas observé de différence significative sur les PAPs ($p=0.35$), ni sur le rapport E/e' ($p=0.14$) ou les dimensions de l'OG, que ce soit sa surface ($p=0.37$) ou son volume en systole ventriculaire ($p=0.6$). En revanche, la fraction d'éjection de l'OG était plus altérée chez les patients décédés ($45,5 \pm 13,3$ vs $55,4 \pm 13,5$ % ; $p=0.004$). Inversement, la FEVG était significativement plus élevée chez les patients décédés (60 [60 ; 69] vs 60 [55 ; 60] % ; $p=0.01$).

En ce qui concerne l'analyse du strain atrial droit, nous avons mis en évidence, chez les patients décédés une altération significative des pics de strain pour les phases de réservoir et de contraction (respectivement $17,9 \pm 10,3$ vs $25,6 \pm 10,7$ % ; $p=0.003$ et $-9,1 \pm 7,5$ vs $-14,3 \pm 8,1$ % ; $p=0.008$). Cette différence de strain OD n'était pas significative pour la fonction conduit ($p=0.32$).

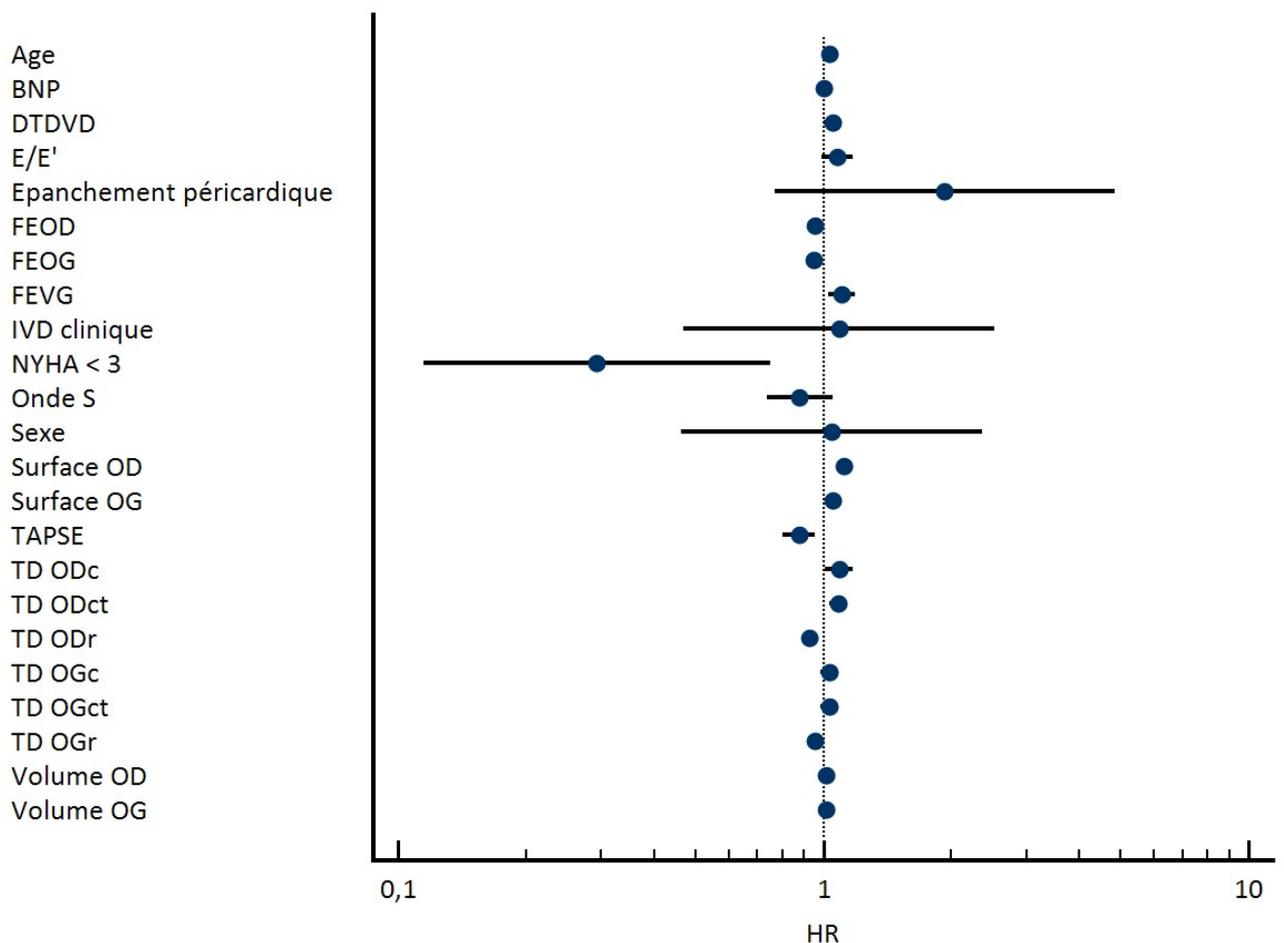
L'analyse du strain atrial gauche n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes de patients, quelle que soit la phase étudiée (réservoir : $p=0,1$, conduit : $p=0,32$ et contraction : $p=0,35$).

Principaux résultats :

Le taux de BNP et la surface de l'OD étaient significativement plus élevés et le strain des fonctions réservoir et contractile de l'OD étaient significativement altérés chez les patients au pronostic défavorable.

En analyse de survie univariée de COX, illustrée par le forest plot de la figure 5, l'âge (HR=1,0327 [1,0037-1,0624]), la classe NYHA (HR=0,2932 [0,1146-0,7502]), le taux de BNP initial (HR=1,0023 [1,0012-1,0034]), le diamètre télédiastolique du VD (DTDVD, HR=1,0542 [1,0046-1,1062]), le TAPSE (HR=0,8758 [0,8030-0,9553]), le rapport E/e' (HR=1,0777 [0,9881-1,1755]) la FEOD (HR=0,9556 [0,9227-0,9896]), la surface de l'OD (HR=1,1170 [1,0718-1,1642]) et de l'OG (HR=1,0520 [1,0219-1,0831]), la fraction d'éjection de l'OG (HR=0,9516 [0,9206-0,9837]), la FEVG (HR=1,1047 [1,0287-1,1864]), le strain longitudinal de l'OD aux phases de réservoir, conduit et contraction (respectivement HR=0,9289 [0,8907-0,9688], HR=1,0882 [1,0105-1,1719] et HR=1,0847 [1,0320-1,1400]), le strain longitudinal de l'OG en phase de réservoir (HR=0,9549 [0,9149-0,9966]), le volume maximal de l'OD (HR=1,0140 [1,0076-1,0204]) et celui de OG (HR=1,0129 [1,0014-1,0245]) sont apparus comme des indicateurs prédictifs de décès ou transplantation.

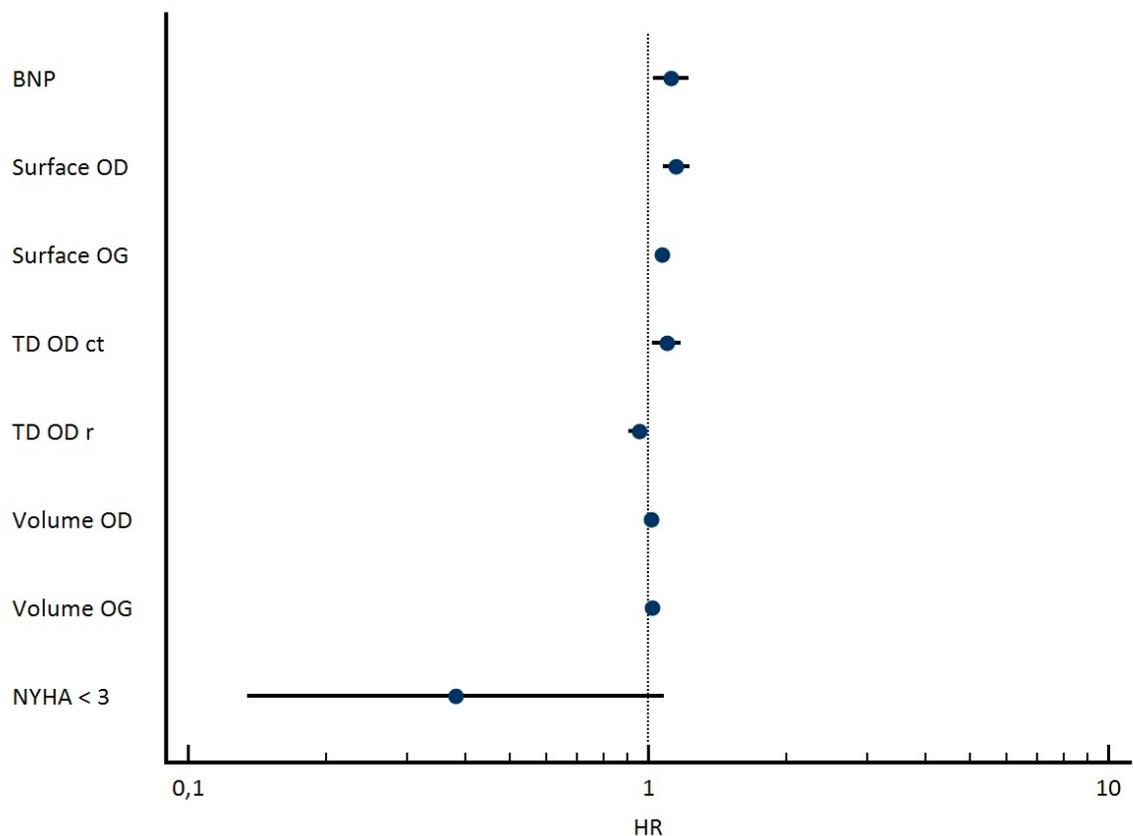
Figure 5 : Risque de décès ou transplantation en analyse univariée



En analyse de survie multivariée, illustrée par le forest plot de la figure 6, ajustée sur l'âge, la classe NYHA et le BNP, les paramètres péjoratifs sont :

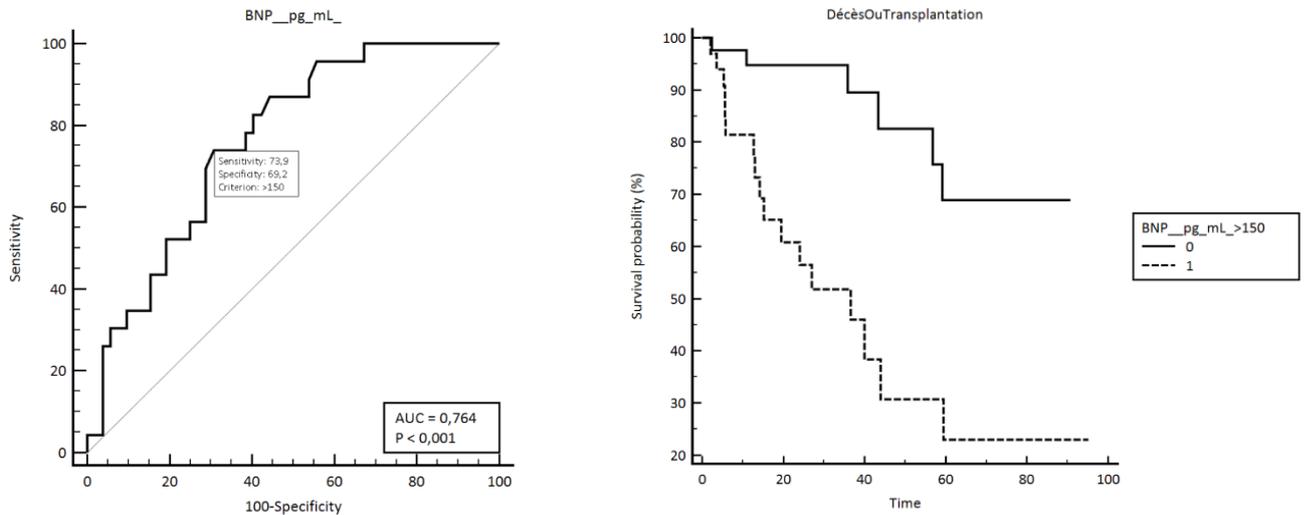
- L'augmentation de la surface de l'OD (HR=1,1506 [1,0747-1,2318]) et de l'OG (HR=1,0726 [1,0370-1,1094])
- L'altération du strain longitudinal des phases de réservoir (HR=0,9545 [0,9077-0,9732]) et de contraction (HR=1,0975 [1,0222-1,1784]) de l'OD
- L'augmentation du volume de l'OD (HR=1,0139 [1,0057-1,0220]) et de l'OG (HR=1,0178 [1,0054-1,0304]).

Figure 6 : Risque de décès ou transplantation en analyse multivariée



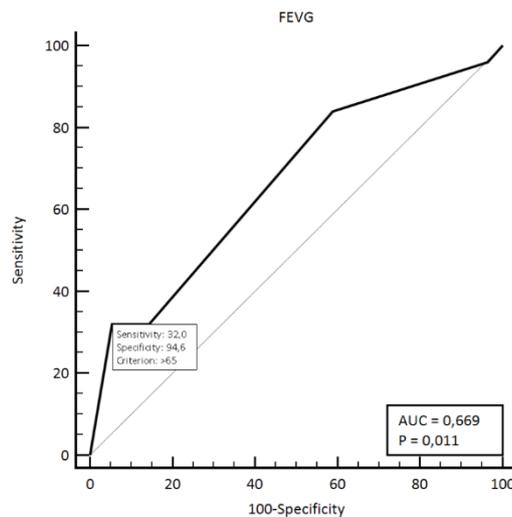
En réalisant des courbes ROC, nous avons pu identifier qu'un taux de **BNP supérieur à 150 pg/mL** est prédictif d'une issue défavorable (transplantation ou décès) avec une sensibilité de 73.9% et une spécificité de 69.2% (AUC 0.764).

Figure 7 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de BNP pronostique pour la survie sans transplantation



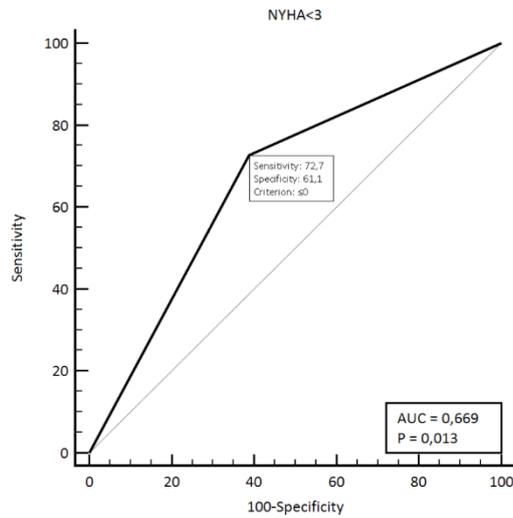
Une FEVG supérieure à 65% permettrait de prédire le décès avec une sensibilité de 32% et une spécificité de 94.6% (AUC 0.669). Elle est surtout le témoin de l'altération de la FEVD.

Figure 8 : Courbe ROC – seuil de FEVG pronostique pour la survie sans transplantation



La dyspnée **stade III ou IV NYHA** prédit une issue fatale avec une sensibilité de 72.7% et une spécificité de 61.1% (AUC 0.669).

Figure 9 : Courbe ROC – seuil de stade de dyspnée pronostique pour la survie sans transplantation



Une surface de l'OD supérieure à 29 cm² est un indicateur pronostic défavorable avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 87.5 % (AUC 0.773). Pour une surface de l'OG supérieure à 28 cm², on a une sensibilité de 30.4% et une spécificité de 90.4% (AUC 0.565).

Figure 10 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de surface de l'OD pronostique pour la survie sans transplantation

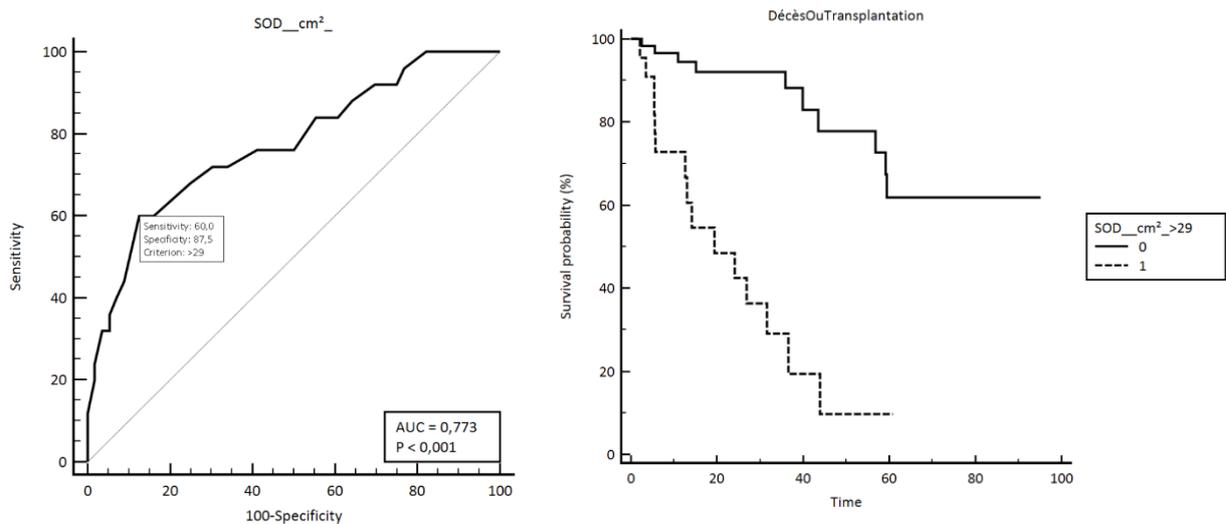
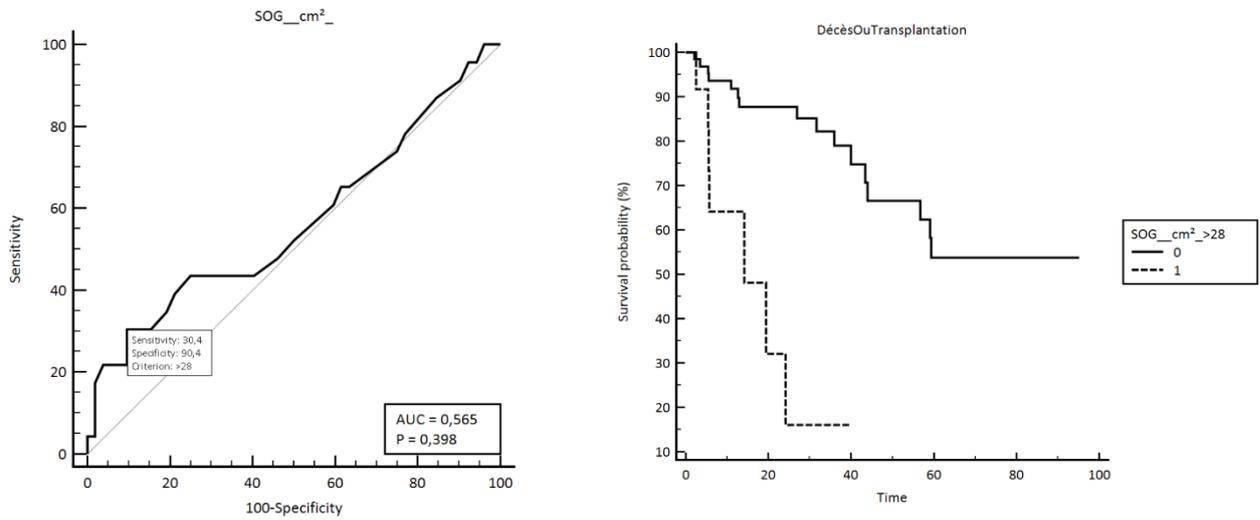
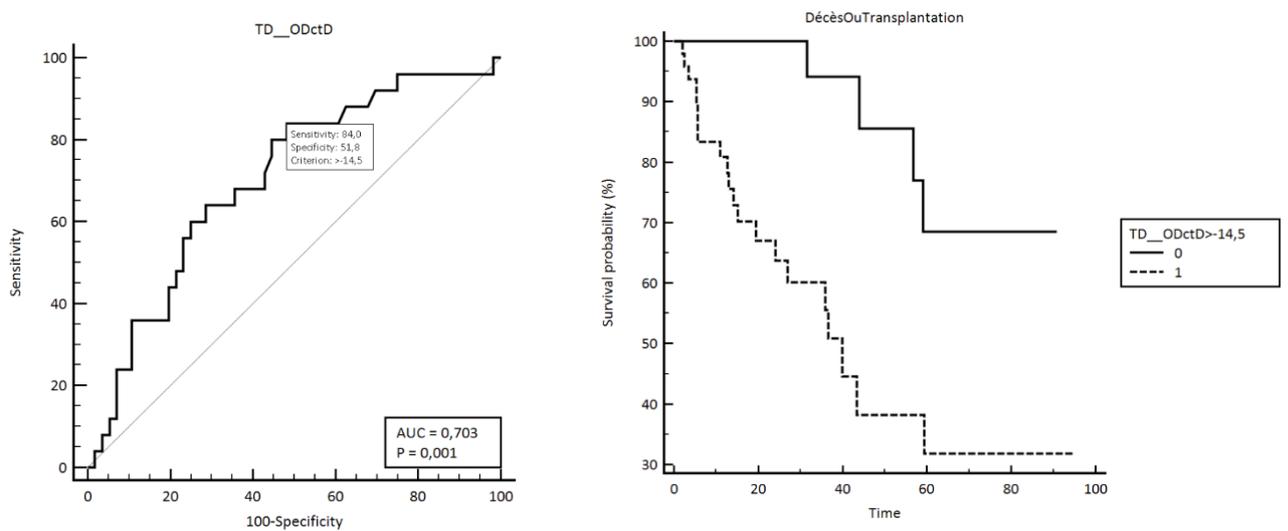


Figure 11 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de surface de l’OG pronostique pour la survie sans transplantation



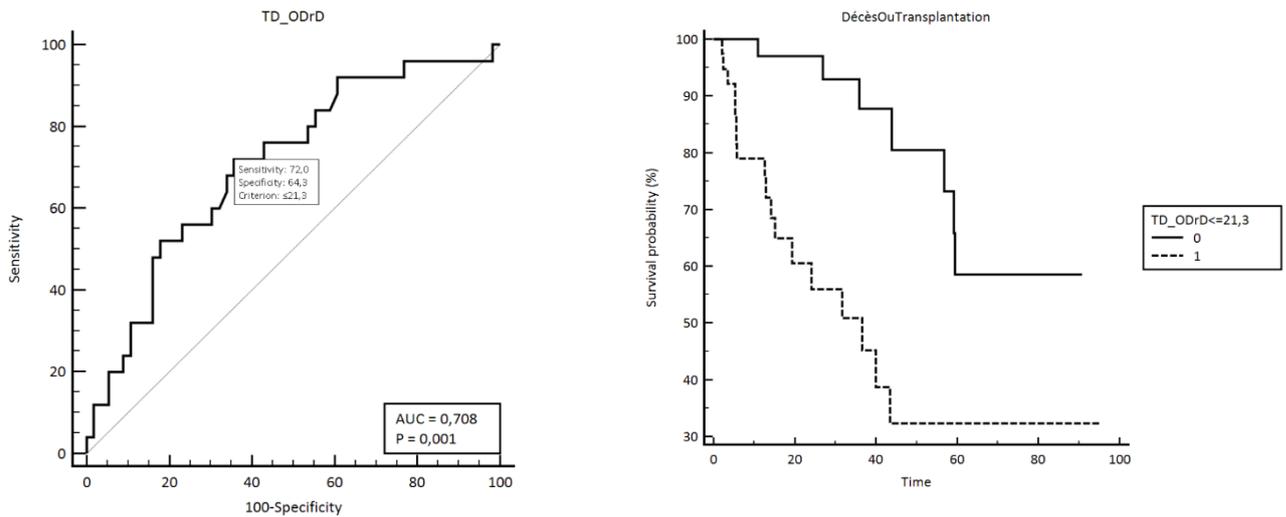
Dans notre étude, un **strain longitudinal de la fonction contractile de l’OD supérieur à -14.5%** est prédictif de décès avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 51.8% (AUC 0.703).

Figure 12 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de strain de la fonction contractile de l’OD pronostique pour la survie sans transplantation



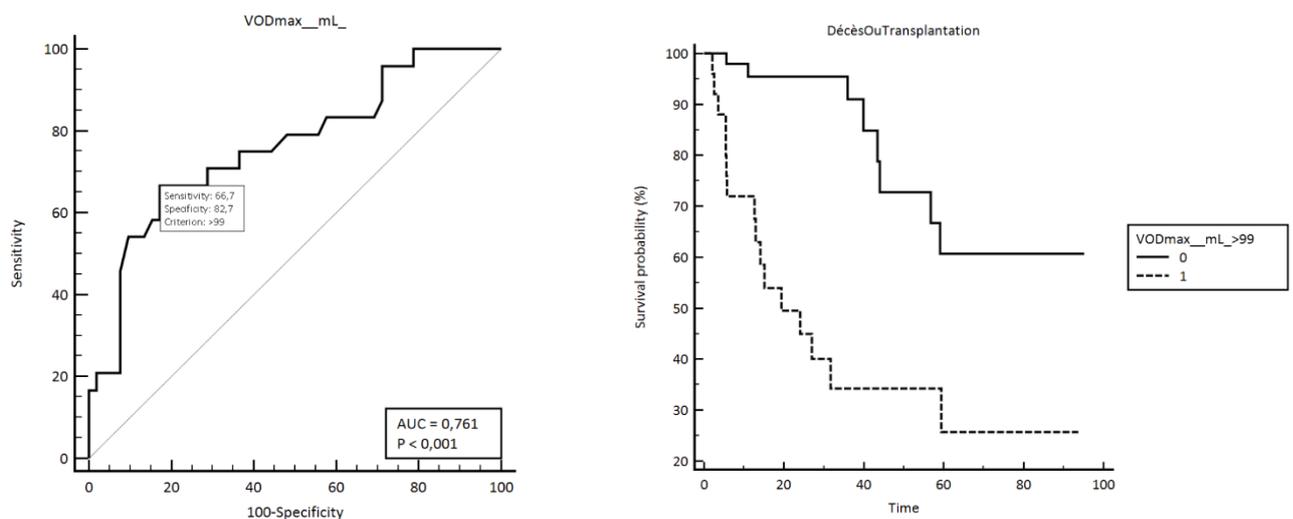
En ce qui concerne la **fonction réservoir de l'OD**, c'est une valeur de strain inférieure ou égale à 21.3% qui est un marqueur péjoratif avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 64.3% (AUC 0.708).

Figure 13 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de strain de la fonction réservoir de l'OD pronostique pour la survie sans transplantation



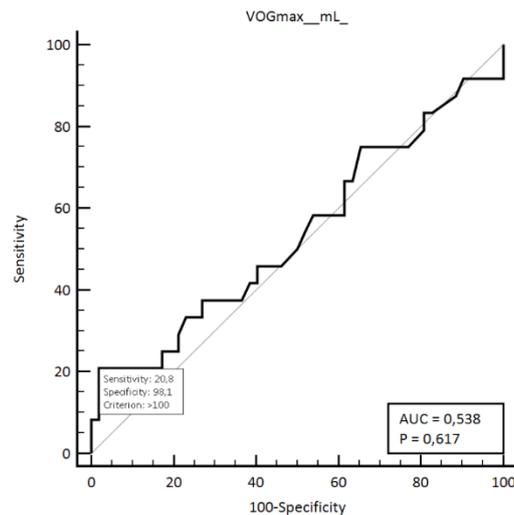
Un volume maximal de l'OD supérieur à 99 mL prédit une issue défavorable avec une sensibilité de 66.7% et une spécificité de 82.7% (AUC 0.761).

Figure 14 : Courbes ROC et Kaplan Meier – seuil de volume de l'OD pronostique pour la survie sans transplantation



Avec une AUC de 0.538, on retrouve une sensibilité de 20.8% et une spécificité de 98.1% pour prédire le décès chez les patients ayant un **volume systolique de l'OG supérieur à 100 mL**.

Figure 15 : Courbe ROC - seuil de volume de l'OG pronostique pour la survie sans transplantation



III. Critère de jugement secondaire : décès, transplantation ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque droite

Le tableau 6 représente les caractéristiques de la population, selon la survenue d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque droite, d'un décès ou d'une transplantation, comparées à celles des patients ayant survécu sans transplantation ni hospitalisation.

Les patients hospitalisés pour décompensation cardiaque, transplantés ou décédés avaient un taux de BNP significativement plus élevé que les patients au pronostic favorable (261,5 pg/mL [173,0 ; 340,3] vs 94,0 [60,0 ; 131,3] ; $p < 0.0001$).

Tableau 6 : Caractéristiques des patients selon le critère de jugement secondaire

Caractéristiques des patients	Survie n=48	Décès, transplantation ou hospitalisation pour IVD n=33	p
Age (années)	70,6 [62,9 ; 73,7]	69,7 [63,4 ; 73,5]	0.98
BNP (pg/mL)	94,0 [60,0 ; 131,3]	261,5 [173,0 ; 340,3]	< 0.0001
DTDVD (mm)	42,5 ± 8,7	48,5 ± 7,9	0.003
Onde S (cm/s)	12,0 ± 3,0	10,0 ± 2,3	0.007
TAPSE (mm)	21,2 ± 5,7	17,0 ± 5,4	0.004
SOD (cm ²)	22,0 [19,7 ; 24,3]	28,0 [25,4 ; 33,0]	<0.0001
VOD systole (mL)	68,0 [60,0 ; 80,1]	108,0 [89,9 ; 125,4]	0.0001
FEOD (%)	41,8 ± 13,2	33,4 ± 13,5	0.009
PAPS par IT (mmHg)	68,5 [63,0 ; 83,5]	70,0 [63,4 ; 76,2]	
FEVG (%)	60,0 [55,0 ; 60,0]	60 [60,0 ; 60,0]	0.09
E/e'	5,6 [4,6 ; 8,1]	7,1 [6,2 ; 9,2]	0.06
SOG (cm ²)	17,0 [15,0 ; 22,6]	18,5 [15,6 ; 25,8]	0.26
VOG systole (mL)	39,0 [31,0 ; 54,1]	44,0 [37,7 ; 57,2]	0.33
FOG (%)	54,2 ± 14,4	49,5 ± 13,5	0.16
Strain OD TD (%)			
Réservoir	27,2 ± 10,2	17,5 ± 10,0	0.0001
Conduit	-11,5 [-13,4 ; -8,2]	-6,0 [-8,6 ; -4,7]	0.001
Contraction	-14,7 ± 8,6	-9,9 ± 6,9	0.009
Strain OG TD (%)			
Réservoir	22,6 [18,9 ; 28,0]	21,0 [18,5 ; 24,9]	0.61
Conduit	-12,0 [-15,5 ; -9,6]	-12,7 [-17,5 ; -9,3]	0.80
Contraction	-9,25 [-12,9 ; -7,3]	-9,0 [-10,7 ± -6,2]	0.52

Leurs cavités droites étaient plus dilatées, avec un DTDVD moyen de 48,5 ± 7,9 mm (vs 42,5 ± 8,7 ; p=0.003), une surface de l'OD médiane de 28,0 cm² [25,4 ; 33,0] (vs 22,0 [19,7 ; 24,3] ; p<0.0001) et un volume de l'OD en systole de 108,0 mL [89,9 ; 125,4] (vs 68,0 [60,0 ; 80,1] ; p=0.0001).

La fonction ventriculaire droite était moins bonne chez les patients au pronostic plus sombre : leur TAPSE moyen était mesuré à 17,0 ± 5,4 mm (vs 21,2 ± 5,7 ; p=0.004) et la vitesse de l'onde S à 10,0 cm/s ± 2,3 (vs 12,0 ± 3,0 ; p=0.007).

L'analyse de l'OD a montré une diminution de la FEOD 33,4 ± 13,5 % (vs 41,8 ± 13,2 ; p=0.009) avec une altération des pics de strain longitudinaux pour les phases atriales droites (réservoir : 17,5 ± 10,0 vs 27,2 ± 10,2 % ; p=0.0001 / conduit : -6,0 [-8,6 ; -4,7] vs -11,5 [-13,4 ; -8,2] % ; p=0.001 / contractile : -9,9 ± 6,9 vs -14,7 ± 8,6 % ; p=0.009).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes à l'analyse des cavités gauches : FEVG (p=0.09), E/e' (p=0.06), surface de l'OG (p=0.26), volume de l'OG en systole

($p=0.33$), FEOG ($p=0.16$), analyse de strain longitudinal de l'OG en phases de réservoir ($p=0.61$), conduit ($p=0.80$) et contraction ($p=0.52$).

En analyse de COX univariée pour la prédiction de la survenue du critère d'analyse secondaire (décès et/ou transplantation et/ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque), le TAPSE (HR=0,9262 [0,8680 - 0,9884]), le taux de BNP initial (HR=1,0019 [1,0010 - 1,0028]), le diamètre télédiastolique du VD (HR=1,0585 [1,0151 - 1,1037]), la FEOD (HR=0,9663 [0,9384 - 0,9949]), le strain des fonctions réservoir, conduit et contractile de l'OD (respectivement HR=0,9228 [0,8882 - 0,9587], HR=1,1316 [1,0514 - 1,2180] et HR=1,0721 [1,0268 - 1,1194]), les surfaces de l'OD et de l'OG (HR=1,0988 [1,0609 - 1,1380] et HR=1,0415 [1,0157 - 1,0681]), les volumes de l'OD et de l'OG (HR=1,0132 [1,0076 - 1,0188] et HR=1,0112 [1,0017 - 1,0208]) et la présence d'un épanchement péricardique (HR=2,7113 [1,2476 - 5,8922]) sont apparus comme des paramètres péjoratifs.

En analyse multivariée, après ajustement sur le taux de BNP et le stade de dyspnée de la classe NYHA, on retrouve comme indicateurs prédictifs de décès, transplantation ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque :

- La surface de l'OD (HR=1,0021 [1,0656 - 1,1799])
- Le taux de BNP (HR=1,0021 [1,0012 - 1,0031])
- La fonction réservoir de l'OD (HR=0,9448 [0,9055 - 0,9858])
- La fonction contractile de l'OD (HR=1,0586 [1,0051 - 1,1149])
- Le volume de l'OD en systole (HR=1,0116 [1,0052 - 1,0181])

En ce qui concerne l'analyse de survie sans transplantation, le pouvoir prédictif du strain persiste lorsque l'analyse de survie multivariée inclut un paramètre de dilatation atriale, en revanche, en ce qui concerne l'analyse du critère secondaire, la dilatation atriale neutralise l'effet pronostic du strain atrial, reliant donc ces 2 paramètres.

IV. Variabilité inter-observateurs

Les valeurs des coefficients de corrélation intra-classe ont été réalisés pour l'analyse des strains longitudinaux et sont de :

- 0.67 [0.2901-0.8452] pour la fonction réservoir de l'OD
- 0.92 [0.8598-0.9658] pour la fonction conduit de l'OD
- 0.70 [0.3506-0.8613] pour la fonction contractile de l'OD
- 0.67 [0.2901-0.8452] pour la fonction réservoir de l'OG
- 0.90 [0.7817-0.9527] pour la fonction conduit de l'OG
- 0.90 [0.7908-0.9545] pour la fonction contractile de l'OG.

DISCUSSION

Résumé des principaux résultats :

Nous avons réalisé un travail prospectif afin d'évaluer l'impact pronostique du strain atrial chez les patients porteurs d'HTP pré-capillaire. Nous avons observé que l'altération du strain de l'OD, dans ses fonctions contractile et de réservoir, est un facteur pronostique défavorable (décès, transplantation ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque). Par ailleurs, nous avons confirmé les données concernant le pronostic péjoratif du taux de BNP et de la surface de l'OD.

Cette étude prospective a mis en évidence l'importance de la fonction atriale droite chez des patients atteints d'HTP pré-capillaire. En situation normale, l'OD permet un remplissage du VD à basse pression, empêchant la congestion hépatique et l'œdème périphérique. En cas d'insuffisance cardiaque, une fonction atriale préservée est essentielle au maintien du fonctionnement global du cœur droit.

Nous avons observé une diminution significative du pic de strain pour les fonctions de réservoir et de conduit de l'OD et pour toutes les fonctions de l'OG chez les patients atteints d'HTP par rapport aux témoins. Elle montre la dégradation des fonctions atriales quelle que soit la survie des patients.

Dans l'insuffisance cardiaque gauche, il a déjà été observé que l'altération de fonction réservoir de l'OG est un facteur pronostique indépendant des autres paramètres cliniques et échographiques⁴². Chez les patients atteints d'HTP, la mortalité est liée à la sévérité de l'insuffisance cardiaque droite^{43,44,45}.

L'altération du strain de l'OG chez les patients atteints d'HTP peut s'expliquer par le fait que la déformation atriale est dépendante de sa charge. On peut imaginer qu'une obstruction dans le lit capillaire pulmonaire diminue l'afflux veineux pendant la phase de réservoir, diminuant ainsi les pics de strain de l'OG. Une étude de Singh *et al.* a mis en évidence une altération du strain de l'OG chez les patients porteurs d'HTP sévère, sans dilatation de l'OG, qui reflèterait une insuffisance diastolique du VG infraclinique dans l'HTP⁴⁶. **La diminution du strain de l'OG dans notre population pourrait donc être la conséquence d'une précharge réduite et d'une altération de la relaxation du VG.** Cette altération n'était en revanche pas prédictive d'un mauvais pronostic de l'HTP dans notre étude, probablement en rapport avec un effectif trop faible et hétérogène.

Comme attendu, le taux de BNP⁴⁷, la surface de l'OD^{48,49}, le TAPSE⁵⁰ et la classe de dyspnée NYHA se sont révélés être des indicateurs péjoratifs dans l'HTP, ces marqueurs étant déjà décrits comme facteurs pronostiques chez les patients atteints d'HTP.

I. Fonction réservoir de l'OD

L'analyse de survie a montré que l'altération du strain longitudinal de l'oreillette droite dans ses fonctions contractile et de réservoir peut être un facteur pronostique, après ajustement sur l'âge, la classe NYHA et le taux de BNP, de même qu'une augmentation du volume de l'oreillette droite. Aucune autre étude, à notre connaissance, n'avait étudié ces paramètres chez des patients ayant une HTP pré-capillaire toutes étiologies confondues. Ces résultats sont cependant concordants avec les études réalisées chez les patients ayant une HTP du groupe 1^{51,31}.

L'altération de la fonction réservoir a été significativement prédictive de mortalité en analyse multivariée. En évaluant la fonction atriale droite en IRM chez les patients atteints d'HTP précapillaire, Sato *et al.* ont également mis en évidence que l'altération de la fonction réservoir de l'OD est associée à un pronostic péjoratif chez les patients atteints d'HTP pré-capillaire⁵², ceci n'avait pas été retrouvé pour les phases de systole auriculaire. Liu *et al.*⁵³ ont montré que la fonction réservoir de l'OD est un facteur prédictif du statut fonctionnel et des capacités à l'effort des patients atteints d'HTP. La phase de réservoir correspond au remplissage de l'OD par le sang en provenance des veines caves, après la fermeture de la valve tricuspide. Elle est particulièrement importante puisque, chez le sujet sain, pendant la phase de réservoir, 40% du volume systolique est stocké dans l'oreillette pendant la systole ventriculaire⁵⁴. Elle correspond au pic de strain longitudinal de l'OD. L'amplitude de dilatation de l'OD au cours de cette phase reflète l'énergie potentielle stockée dans l'OD et prédit, selon la loi de Frank Starling, la force de contraction. La dilatation de l'OD devrait donc permettre de compenser le dysfonctionnement ventriculaire droit. Cependant, lorsque la surcharge barométrique est importante, les réserves fonctionnelles de l'OD atteignent leurs limites ce qui entraîne l'apparition d'insuffisance cardiaque. Cette perte de compliance de l'OD pourrait être liée, comme dans l'insuffisance atriale gauche⁵⁵, à l'apparition de fibrose autoentretenu par des activations neuro-hormonales elles-mêmes liées à l'insuffisance cardiaque.

Reconnaître une dysfonction atriale droite permettrait de prédire une dégradation clinique avant même l'apparition des symptômes. Il a été montré que l'altération du strain de l'OD chez les patients atteints d'HTP est indépendante de la taille et de la pression de l'OD³², c'est donc un paramètre qui doit s'altérer précocement dans l'HTP. Dans une étude, Padeletti *et al.* avaient suggéré que l'altération de strain de l'OD pourrait être un marqueur prédictif de développement d'une HTP chez les patients ayant une insuffisance cardiaque systolique⁵⁶.

II. Fonction conduit de l'OD

La fonction de conduit dépend des propriétés de relaxation du VD⁵⁷. Dans notre étude, nous avons observé une tendance à une diminution des pics de strain chez les patients porteurs d'HTP. Ces résultats sont confortés par ceux de précédentes études échographiques^{34,58,59}. Cependant, si en IRM, on observe bien une altération de la fonction réservoir, il a aussi été décrit une amélioration de la fonction conduit⁶⁰. Ces discordances de résultats entre échographie et IRM sont étonnantes, puisque chez les volontaires sains, on observe une bonne corrélation entre les valeurs de strain pour les deux types d'examen⁶¹.

III. Fonction contractile de l'OD

L'altération de la fonction contractile de l'OD est également apparue comme prédictive de mortalité chez les patients atteints d'HTP alors que nous n'avons pas objectivé de différence significative des valeurs de strain de l'OD pendant la phase de contraction entre les patients témoins et les patients porteurs d'HTP en début d'étude ($p=0.39$). Querejeta *et al.* avaient également observé une fonction contractile préservée chez les patients porteurs d'HTP³². L'altération de la fonction contractile chez les patients au pronostic défavorable par rapport aux survivants traduit la perte des mécanismes adaptatifs dans le fonctionnement de l'OD, ce phénomène est comparable à celui déjà décrit pour la fonction de l'OG chez les patients ayant un rétrécissement aortique serré⁶².

La FEOD était significativement plus basse dans la cohorte des patients décédés, elle est apparue comme un facteur pronostique en analyse univariée mais pas en multivariée. Ce paramètre s'était déjà montré, dans d'autres études, être un facteur prédictif indépendant de mortalité en mesures IRM⁶³. L'altération du strain de l'OD semble un paramètre plus précoce et plus fin que la FEOD, comme c'est le cas pour le strain du VD et la FEVD.

Déterminer le pronostic des patients atteints d'HTP est difficile. En effet, une variable unique n'est pas suffisante pour prédire la détérioration clinique de ces patients et une approche multimodale est déjà recommandée (clinique, biologique, échographique et hémodynamique). Tous les paramètres ne sont pas évaluables à chaque consultation, notamment les taux de BNP, le test de marche de 6

minutes et le cathétérisme cardiaque. Notre travail a permis de déterminer des valeurs de sensibilité et de spécificité pour un volume de l'OD supérieur à 99 mL (AUC 0.761) et pour un strain de la fonction réservoir (≤ 21.3 ; AUC 0.708) et contractile (> -14.5 ; AUC 0.703) de l'OD permettant de prédire le décès chez les patients atteints d'HTP. Ces paramètres peuvent s'ajouter à ceux déjà connus afin d'optimiser le suivi et la prise en charge de ces patients. Cependant, dans notre population et comme l'ont montré différentes études^{40,64}, la fonction atriale était associée à la dilatation atriale, aussi, en analyse multivariée, elle n'a pas permis d'ajouter une valeur pronostique après inclusion des paramètres volume et surface de l'OD.

IV. Limites

Notre population étant réduite et hétérogène pour les groupes d'HTP, certains paramètres se sont révélés être pronostiques en analyse univariée et non en analyse multivariée.

Nous n'avons pas étudié les traitements pris par les patients au cours du suivi ce qui n'a pas permis d'ajustement sur ce paramètre.

Nous n'avons pas de logiciel dédié à l'analyse de l'OD et avons utilisé, pour obtenir les valeurs de strain de l'OD, des outils classiquement utilisés pour l'étude du strain de l'OG. Il n'y avait donc pas de mesures automatisées et nous avons tracé manuellement les points d'intérêt sur des coupes 4 cavités qui ne permettent pas de prendre en compte l'OD en trois dimensions.

L'étude du strain requiert une bonne échogénicité, nous n'avons pas pu inclure certains patients présentant une HTP précapillaire.

Il n'existe pas actuellement de méthode standardisée pour l'analyse du strain atrial droit, cependant dans notre étude, les coefficients de corrélation intra-classe étaient supérieurs à 0.70 ce qui traduit une reproductibilité acceptable de la méthode.

CONCLUSION

Dans notre population, 81 patients porteurs d'HTP précapillaire et à l'échogénicité suffisante, suivis en moyenne pendant 19 mois, le décès ou la transplantation pulmonaire n'ont pas pu être évités dans 31% des cas.

Dans cette cohorte, le strain longitudinal de l'OD, décomposé dans les phases réservoir, conduit et contractile, est apparu comme un facteur prédictif d'événement en analyse univariée (respectivement $p=0.0006$, $p=0.02$ et $p=0.001$). Cependant, en analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, la classe de dyspnée NYHA et le BNP, c'est l'altération des fonctions réservoir ($p=0.05$) et de contraction ($p=0.01$) de l'OD qui est un facteur de risque de pronostic défavorable (décès ou transplantation), indépendamment de la dilatation de l'OD.

En ce qui concerne l'analyse du critère secondaire (décès, transplantation ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque droite), la dilatation atriale neutralise l'effet pronostic du strain atrial, reliant donc ces 2 paramètres.

A notre connaissance, notre étude est la première à analyser le strain atrial dans l'HTP précapillaire quelle qu'en soit l'étiologie. Malgré ses limites, elle montre la pertinence de l'étude du strain de l'OD pour potentiellement anticiper l'évolution des patients atteints d'HTP pré-capillaire.

Le strain de l'OD est apparu comme un marqueur pronostique indépendant dans l'HTP précapillaire. Il semble prometteur pour identifier précocement les patients ayant une dysfonction atriale droite ce qui pourrait permettre d'ajuster certaines décisions thérapeutiques.

Nous espérons que ce travail pourra être poursuivi et complété, l'analyse des liens entre forme et fonction atriale pouvant être affinée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801913.
2. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, *et al.* A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):306–22.
3. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, *et al.* Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the Pulmonary Hypertension Registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(8):790–6.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–163.
5. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008;371(9630):2093–100.
6. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
7. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, *et al.* Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801899.
8. Al-Omary MS, Sugito S, Boyle AJ, Sverdlow AL, Collins NJ. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1397–408..
9. Cottin V. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26(4):586–93.
10. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, *et al.* Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D109–16.
11. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49(2):1601792.
12. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, *et al.* Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2011;124(18):1973–81.
13. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35(5):1079–87.
14. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, *et al.* Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1940–6.

15. Ventetuolo CE, Praestgaard A, Palevsky HI, Klinger JR, Halpern SD, Kawut SM. Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;43(2):523–30.
16. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, *et al.* Pulmonary Pressures and Death in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(3):222–31.
17. Humbert M, Lau EMT, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in Therapeutic Interventions for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2014;130(24):2189–208.
18. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, *et al.* Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129(1):57–65.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–200.
20. Chaumais M-C, Macari EA, Sitbon O. Calcium-Channel Blockers in Pulmonary Arterial Hypertension [Internet]. In: Humbert M, Evgenov OV, Stasch J-P, editors. Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cited 2020 Sep 13]. p. 161–75. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45805-1_7
21. Wharton J, Davie N, Upton PD, Yacoub MH, Polak JM, Morrell NW. Prostacyclin Analogues Differentially Inhibit Growth of Distal and Proximal Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Circulation* 2000;102(25):3130–6.
22. Vane J, Corin RE. Prostacyclin: A Vascular Mediator. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26(6):571–8.
23. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, *et al.* Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1993;328(24):1732–9.
24. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, *et al.* Long-term Treatment With Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2011;140(5):1274–83.
25. Humbert M, Gibbs S, Lang I, *et al.* The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Respiratory Society (ERS). :13.
26. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D’Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017 Mar 31;26(143):160111.
27. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon Pulmonary Angioplasty for Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2001;103(1):10–3.
28. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle—current state of the art. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(10):551–63.

29. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, *et al.* Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.
30. D’hooge J. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1(3):154–70.
31. Querejeta Roca G, Campbell P, Claggett B, Solomon SD, Shah AM. Right Atrial Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet] 2015 [cited 2020 May 10];8(11). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.115.003521>
32. Saha SK, Söderberg S, Lindqvist P. Association of Right Atrial Mechanics with Hemodynamics and Physical Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Insight from a Single-Center Cohort in Northern Sweden. *Echocardiography* 2016;33(1):46–56.
33. D’Alto M, D’Andrea A, Di Salvo G, *et al.* Right atrial function and prognosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2017;248:320–5.
34. Bhave NM, Visovatti SH, Kulick B, Koliass TJ, McLaughlin VV. Right atrial strain is predictive of clinical outcomes and invasive hemodynamic data in group 1 pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33(6):847–55.
35. Hardegree EL, Sachdev A, Fenstad ER, *et al.* Impaired Left Ventricular Mechanics in Pulmonary Arterial Hypertension: Identification of a Cohort at High Risk. *Circ Heart Fail* 2013;6(4):748–55.
36. Rai ABS, Lima E, Munir F, *et al.* Speckle Tracking Echocardiography of the Right Atrium: The Neglected Chamber: Echocardiography of the RA. *Clin Cardiol* 2015;38(11):692–7.
37. Gaynor SL, Maniar HS, Prasad SM, Steendijk P, Moon MR. Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2005;288(5):H2140–5.
38. D’Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin* 2018;14(3):467–77.
39. Moreno FLL, Hagan AD, Holmen JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 1984;53(4):579–85.
40. Wright LM, Dwyer N, Wahi S, Marwick TH. Association with right atrial strain with right atrial pressure: an invasive validation study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34(10):1541–8.
41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):53.
42. Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, *et al.* Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The Importance of Atrial Strain by Speckle Tracking Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet] 2018 [cited 2020 Sep 12];11(11). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.118.007696>

43. D'Alonzo GE. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343.
44. Sakata K, Uesugi Y, Isaka A, *et al.* Evaluation of right atrial function using right atrial speckle tracking analysis in patients with pulmonary artery hypertension. *J Echocardiogr* 2016;14(1):30–8.
45. Ryo K, Goda A, Onishi T, *et al.* Characterization of Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Patient Outcomes by 3-Dimensional Wall Motion Tracking Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet] 2015 [cited 2020 Sep 19];8(6). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.114.003176>
46. Abstract 19958: Occult Left Atrial Dysfunction in Severe Pulmonary Arterial Hypertension: A Novel Application of Left Atrial Strain | *Circulation* [Internet]. [cited 2020 Sep 19]; Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.134.suppl_1.19958
47. Nickel N, Golpon H, Greer M, *et al.* The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39(3):589–96.
48. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, *et al.* Echocardiographic Predictors of Adverse Outcomes in Primary Pulmonary Hypertension. 2002;39(7):6.
49. Bustamante-Labarta M, Perrone S, Stutzbach P, Favaloro R. Right Atrial Size and Tricuspid Regurgitation Severity Predict Mortality or Transplantation in Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15(10):5.
50. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, *et al.* Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. 2006;174:8.
51. Sun L, Wang Y, Dong Y, Song S, Luo R, Li G. Assessment of Right Atrium Function in Patients With Systemic Lupus Erythematosus With Different Pulmonary Artery Systolic Pressures by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: Right Atrium Function in SLE on 2D Speckle-Tracking Echocardiography. *J Ultrasound Med* 2018;37(10):2345–51.
52. Sato T, Tsujino I, Ohira H, *et al.* Right atrial volume and reservoir function are novel independent predictors of clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(3):414–23.
53. Liu W, Wang Y, Zhou J, Bai H, Wang F, Wang J. The Association of Functional Capacity With Right Atrial Deformation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A Study With Two-Dimensional Speckle Tracking. *Heart Lung Circ* 2018;27(3):350–8.
54. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function [Internet]. [cited 2020 Sep 12]; Available from: <https://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v2/i7/163.htm>
55. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(2):222–32.
56. Padeletti M, Cameli M, Lisi M, *et al.* Right Atrial Speckle Tracking Analysis as a Novel Noninvasive Method for Pulmonary Hemodynamics Assessment in Patients with Chronic Systolic Heart Failure: Right Atrial Speckle Tracking Analysis in Heart Failure Patients. *Echocardiography* 2011;28(6):658–64.

57. Richter MJ, Fortuni F, Wiegand MA, *et al.* Association of right atrial conduit phase with right ventricular lusitropic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;36(4):633–42.
58. Bai Y, Yang J, Liu J, Ning H, Zhang R. Right atrial function for the prediction of prognosis in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a study with two-dimensional speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35(9):1637–49.
59. Deng Y, Guo S, Wu W, *et al.* Right Atrial Evaluation in Patients With Pulmonary Hypertension: A Real-time 3-Dimensional Transthoracic Echocardiographic Study. *J Ultrasound Med* 2016;35(1):49–61.
60. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, *et al.* Right atrial volume and phasic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168(1):420–6.
61. Truong VT, Palmer C, Young M, *et al.* Right Atrial Deformation Using Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking Compared with Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Volunteers. *Sci Rep* 2020;10(1):5237.
62. Marques-Alves P, Marinho AV, Teixeira R, *et al.* Going beyond classic echo in aortic stenosis: left atrial mechanics, a new marker of severity. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19(1):215.
63. Darsaklis K. Right atrial emptying fraction non-invasively predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* :10.
64. Piccinino C, Giubertoni A, Zanaboni J, *et al.* Incremental value of right atrial strain for early diagnosis of hemodynamic deterioration in pulmonary hypertension: a new noninvasive tool for a more comprehensive diagnostic paradigm. *J Cardiovasc Med* 2017;18(11):866–74.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate :

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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