

Intérêt de la troponine cardiaque T et de la protéine C-réactive pour prédire le pronostic, l'athérosclérose coronaire et la myocardiopathie chez les hémodialysés chroniques

Christopher deFilippi, MD

Steven Wasserman, PhD

Salvatore Rosanio, MD, PhD

Eric Tiblier, MD

Heidi Sperger, BS

Monica Tocchi, MD

Robert Christenson, PhD

Barry Uretsky, MD

Mathew Smiley, MD

Judith Gold, MD

Henry Muniz, MD

John Badalamenti, MD

Charles Herzog, MD

William Henrich, MD

Chez les patients en insuffisance rénale terminale, la mortalité reste élevée, jusqu'à 23 % par an, en dépit des progrès de la dialyse. Les causes cardiaques représentent 40 à 45 % de l'ensemble des décès.¹ Dans la mesure où ce lourd tribut pathologique résulte de la maladie coronarienne et des myocardiopathies, il est fondamental de pouvoir stratifier le risque cardiaque pour une prise en charge optimale de ces patients.

L'inflammation, élément clé dans la pathogénie de l'athérosclérose,² peut être mise en évidence par l'augmentation du taux sérique de la protéine C-réactive (CRP) chez plus de 70 % des sujets en hémodialyse.³⁻⁷ De plus, les taux de troponine cardiaque T (TnTc), marqueur sérique de l'infarctus du myocarde,⁸ peuvent être trouvés élevés chez 30 à 75 % de ces patients.^{7,9-14}

C'est pour répondre à ces questions que nous avons entrepris une étude multicentrique prospective chez des patients hémodialysés au long cours, exempts de tout symptôme d'ischémie myocardique. Nous avons analysé dans cette population l'évolution clinique, l'apparition d'une cardiopathie ischémique, ainsi que la fonction et la masse du ventricule gauche. L'idée était de comparer la valeur prédictive des taux de TnTc et de CRP pour la mortalité toutes causes à long terme, et aussi de rechercher si ces

Contexte La troponine cardiaque T (TnTc) et la protéine C-réactive (CRP) sont des marqueurs pronostiques des syndromes coronaires aigus. On connaît mal, en revanche, leur valeur prédictive et leur association aux atteintes cardiaques dans l'insuffisance rénale terminale.

Objectifs Évaluer l'association entre les taux de TnTc et de CRP d'une part et le risque de maladie cardiaque et de décès d'autre part chez les patients en insuffisance rénale terminale

Schéma, organisation et participants Étude prospective de cohorte débutée entre février et juin 1998, incluant 224 patients en insuffisance rénale terminale dans 5 centres d'hémodialyse de la région de Houston-Galveston au Texas. Les taux de TnTc et CRP ont été mesurés au début de l'étude chez des patients exempts de symptômes ischémiques.

Critères d'évaluation principaux Mortalité toutes causes durant un suivi moyen de 877 jours (de 29 à 1 327 jours). Les critères secondaires dans des sous groupes prédéfinis étaient la maladie coronaire, le dysfonctionnement ventriculaire gauche défini par une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure ou égale à 40 % et la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Résultats Durant le suivi, 117 patients (52 %) sont décédés. En ce qui concerne les taux de TnTc et CRP, une augmentation progressive permettait de prédire un risque de mortalité accru par rapport au quartile inférieur (pour le quartile 2 de la TnTc: rapport de risque (RR) non ajusté à 2,2; intervalle de confiance (IC) à 95 %, 1,2 – 4,1; quartile 3: RR à 2,7; IC 95 %, 1,5 – 4,9; quartile 4: RR à 3,0; IC 95 %, 1,6 – 5,3. Pour la CRP, dans le quartile 2: RR 0,9; IC 95 %, 0,5 – 1,6; quartile 3: RR à 1,8; IC 95 %, 1,1 – 3,1; quartile 4: RR à 1,8; IC 95 %, 1,1 – 3,2). Aussi bien la TnTc que la CRP sont restés des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité après ajustement à un certain nombre de facteurs confondants potentiels. La combinaison des deux dosages a fourni une information pronostique lorsque les patients étaient répartis en plusieurs groupes par rapport aux médianes des marqueurs biologiques (taux élevés de TnTc/taux élevés de CRP vs taux bas de TnTc/taux bas de CRP, pour la mortalité: RR à 2,5; IC 95 %, 1,5 – 4,0). Les taux élevés de TnTc mais pas de CRP étaient fortement corrélés à une cardiopathie ischémique diffuse ($n = 67$; prévalence de coronaropathie plurifocale selon les quartiles successifs de TnTc: 0 %, 25 %, 50 % et 62 %, $p < 0,001$). Une FEVG inférieure ou égale à 40 % a été mise en évidence chez 4 (9 %), 3 (8 %) 10 (27 %) et enfin 17 (19 %) des patients selon les quartiles croissants de TnTc ($p = 0,07$). En revanche, il n'a pas été constaté de relation entre les taux de TnTc et l'HVG ($p = 0,45$); il en était de même pour la relation entre CRP et HVG ($p = 0,65$) ou CRP et FEVG ≤ 40 % ($p = 0,75$).

Conclusions Chez des patients stables en insuffisance rénale terminale, des taux croissants de TnTc et CRP sont associés à un risque accru de mortalité. De plus, les taux élevés de TnTc pourraient permettre d'identifier les patients atteints de coronaropathie sévère.

JAMA. 2003; 290: 353-359.

www.jama.com

marqueurs biologiques pouvaient témoigner de la sévérité d'une athérosclérose coronaire démontrée angiographiquement ou d'une myocardiopathie se manifestant par un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche ou une hypertrophie pariétale à l'échographie.

Affiliation des auteurs: Departments of Medicine (Drs deFilippi, Wasserman et Henrich) and Pathology (Dr Christenson), University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA; Department of Cardiology, San Raffaele University Hospital, Milan, Italie (Drs Rosanio et Tocchi); Department of Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, USA (Drs Tiblier, Uretsky, Smiley et Badalamenti et Ms Sperger); Renal Care Group, Angleton, Texas, USA (Dr Gold); Renal Specialists,

MÉTHODES

Schéma de l'étude

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique indépendant de la branche médicale de l'Université du Texas de Galveston, chaque

Houston, Texas, USA (Dr Muniz); et Department of Medicine, Hennepin County Medical Center, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis (Dr Herzog).

Correspondance: Christopher deFilippi, MD, Department of Medicine, Division of Cardiology, University of Maryland School of Medicine, 22 S Greene St, Baltimore, MD21201, USA (e-mail: cde-filip@medicine.umaryland.edu).

INTÉRÊT DE LA TROPONINE CARDIAQUE T ET DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE POUR PRÉDIRE LE PRONOSTIC, L'ATHÉROSCLÉROSE CORONAIRE ET LA MYOCARDIOPATHIE CHEZ LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES

patient signant un formulaire de consentement éclairé écrit. L'étude a été conduite dans la région de Houston-Galveston au Texas; de février à juin 1998, 224 des 334 patients hémodialysés présélectionnés ont été inclus de façon prospective dans 5 centres dont 3 sites communautaires de dialyse, situés en zone sub-urbaine et semi-rurale, et 2 sites universitaires situés en zone urbaine (nombre de patients inclus par centre: 29 à 70). Les critères d'inclusion étaient les suivants: hémodialyse poursuivie depuis au moins 30 jours, âge supérieur ou égal à 18 ans, absence d'événement coronarien aigu depuis au moins 4 semaines. Parmi les 110 patients présélectionnés, mais non inclus, 89 avaient refusé leur consentement, 21 avaient accepté mais n'avaient pas pu avoir leur prise de sang du fait d'un transfert ($n = 7$), d'une transplantation ($n = 1$), d'un retrait de consentement ($n = 7$), d'une mauvaise adhésion à l'hémodialyse ($n = 1$) ou d'un décès ($n = 5$). L'évaluation clinique initiale comportait l'étude des antécédents, un examen clinique et le recueil des données médicales concernant d'éventuels événements cardiaques. L'adéquation de la dialyse a été estimée, au début de l'étude, par une dose de dialyse (Kt/V) supérieure à 1,2, selon la méthode du single-pool.¹⁵ Les taux des marqueurs biologiques sériques ont été obtenus, à l'entrée dans l'étude, juste avant la séance de dialyse du milieu de semaine.

Critères de jugement

Les événements survenus jusqu'en octobre 2001 ont été déterminés à partir des données du USRDS (*United States Renal Data System*) concernant les décès et la transplantation rénale. Le critère principal était la mortalité toutes causes. La cause des décès a été précisée à partir de l'USRDS, les étiologies cardiaques correspondant aux décès par infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, myocardiopathie, arythmie et arrêt cardiaque.¹

Le suivi était abandonné en cas de transplantation rénale ($n = 25$; durée moyenne [DS] de participation à l'étude, 604 [337]).

Prélèvements sanguins et dosages

Les prélèvements sanguins étaient effectués sans anticoagulant et centrifugés à 1000 g durant 12 minutes, après une coagulation de 30 minutes minimum. Le sérum ainsi obtenu était aliquoté, congelé et conservé à -70°C . Les échantillons étaient décongelés dans les six mois pour mesure des taux de TnTc à l'aide d'un test de troisième génération (Troponin T STAT immunoassay Elec Sys 2010 system, Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind), puis recongelés à -70°C durant 24 heures. Les échantillons recongelés étaient utilisés pour détermination de la CRP ultrasensible (analyseur BN II, Dade Behring, Glasgow, Del). Enfin les variables biochimiques de routine (y compris l'albumine et la créatine-kinase MB) étaient mesurées par les méthodes standards.

Coronarographie

Une étude angiographique ancillaire a été réalisée afin d'apprécier la prévalence et la sévérité de la maladie coronarienne en fonction du taux des marqueurs biologiques. Les patients volontaires étaient recrutés pour l'angiographie à condition qu'ils n'aient pas eu ce type d'examen dans les deux années précédentes et qu'ils soient exempts de pathologie vasculaire contre-indiquant un abord artériel fémoral. Les coûts techniques étaient pris en charge par l'étude et les frais médicaux étaient différés. Tout patient sans contre indication s'est vu proposer une participation durant les 10 premiers mois de l'étude.

L'angiographie a été effectuée un jour de non dialyse à l'aide d'un produit de contraste non ionique de basse osmolalité (iodixanol). Elle était interprétée de façon indépendante par deux angiographistes expérimentés qui ne connaissaient pas le taux des marqueurs biologiques. Les discordances d'interprétation faisaient l'objet d'une réunion de consensus. Ces praticiens ont fait la preuve antérieurement d'une excellente corrélation inter- et intra-observateurs.¹⁶ La maladie coronaire était définie par la présence d'une sténose supérieure ou égale à 50 % sur un gros tronc épicardique ou sur ses branches de division. Une sténose supérieure ou égale à 50 % sur le tronc commun gauche était considérée comme l'équivalent d'une atteinte bironculaire. De plus, nous avons fait appel à un indice pronostique de la maladie coronaire qui tient compte à la fois de la sévérité et du siège des sténoses. L'analyse identifiait ainsi les patients dont le score dépassait 48; on a pu démontrer antérieurement qu'il était corrélé à un mauvais pronostic chez les patients avec myocardiopathie ischémique.¹⁷ En ce qui concerne le calcul de l'indice, nous avons estimé qu'une sténose supérieure ou égale à 70 % équivalait à une sténose supérieure ou égale à 75 %.

Echocardiographie

Un échocardiogramme était réalisé de façon prospective à l'un des trois moments suivants des 18 premiers mois de l'étude: juste avant la dialyse, au moment de l'angiographie pour les patients volontaires à cet examen, ou en tant qu'élément du bilan clinique. Il était interprété sans connaître les résultats des marqueurs biologiques. Les volumes ventriculaires gauches étaient estimés selon la formule de Simpson en mode biplan. La masse ventriculaire gauche était calculée par la méthode longueur-surface¹⁸ et indexée à la surface corporelle. Une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) était définie par un indice de masse ventriculaire gauche supérieur à 125 g/m^2 .¹⁹

Analyse statistique

Les variables cliniques continues sont rapportées en médiane et étendues interquartiles, ou

en moyennes et DS. Nous avons utilisé les tests de Kruskal-Wallis et les tests exacts de Fisher pour analyser, respectivement, les différences inter-groupes concernant les variables continues et les variables ordinales. En ce qui concerne la relation des marqueurs biologiques répartis en quartiles, avec une coronaropathie pluritonculaire, l'indice pronostique de maladie coronaire et les paramètres échocardiographiques, nous avons recherché l'existence de tendances à l'aide du test de Cochran-Armitage pour les variables ordinales et de l'analyse de corrélation de rang de Spearman pour les variables continues. Nous avons fait appel à une régression logistique pour vérifier si le taux de TnTc était une variable explicative indépendante de coronaropathie pluritonculaire. La stabilité de cette estimation était testée par la méthode de Hosmer et Lemeshow.²⁰ Les rapports de prévalence étaient calculés à partir des rapports de cotes selon la méthode de Zhang et Yu.²¹

Les estimations de Kaplan-Meier permettaient de décrire les événements au cours du temps pour les quartiles des marqueurs biologiques et la combinaison TnTc/CRP, chaque marqueur étant dichotomisé à sa valeur médiane. Le test du log-rank permettait de comparer les différences.

Nous avons utilisé un modèle de régression de Cox pour la mortalité toutes causes, afin de calculer le rapport de risque (RR) pour les quartiles croissants des marqueurs biologiques, de la combinaison TnTc/CRP, et pour déterminer les effets des taux initiaux de TnTc et CRP après ajustement aux variables cliniques. Diverses transformations (c'est-à-dire aucune, inverse, racine carrée, carré, quadratique, quartiles) pour chaque marqueur ont été explorées afin de s'assurer d'un ajustement optimal des modèles individuels de Cox, chacun étant ajusté à l'âge. Les transformations ont été choisies de la façon suivante: pour la TnTc, transformation en quartiles; la CRP, pas de transformation. En plus des marqueurs biologiques, diverses variables cliniques ont été prises en compte dans les modèles de régression de Cox: âge; race blanche; sexe; ancienneté de l'hémodialyse; antécédents de tabagisme, de maladie coronaire ou de diabète; taux d'albumine; Kt/V ; surface corporelle. Nous avons exploré les interactions possibles entre les taux de TnTc et CRP d'une part, et, d'autre part, des facteurs confondants potentiels dans les modèles de Cox incluant un marqueur biologique. Nous avons créé des modèles de Cox pas à pas, forçant la TnTc et la CRP dans le modèle et choisissant parmi les facteurs confondants afin d'obtenir un modèle final identique pour un seuil d'entrée de p entre 0,05 et 0,25 et un seuil de sortie de p entre 0,05 et 0,10. L'hypothèse de proportionnalité a été testée à l'aide de la méthode décrite par SAS.²² Le test pour les tendances en RR comportait l'inclusion d'un terme d'interaction dépendant du temps. La stabilité des estimations de RR a été vérifiée en utilisant 1000 analyses par

INTÉRÊT DE LA TROPONINE CARDIAQUE T ET DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE POUR PRÉDIRE LE PRONOSTIC, L'ATHÉROSCLÉROSE CORONAIRE ET LA MYOCARDIOPATHIE CHEZ LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES

ré-échantillonnage de bootstrap. Le modèle de Cox final a été appliqué à chaque échantillon et nous avons calculé les limites inférieures à 2,5 % de l'intervalle de confiance du rapport des taux pour toutes les variables indépendantes. Les valeurs de *p* inférieures à 0,05 en test bilatéral ont été considérées comme statistiquement significatives. Les analyses ont fait appel à la version 8.02 de SAS (SAS Institute, Cary, NC).

RÉSULTATS

Données patients et critères de jugement

Le **tableau 1** montre les caractéristiques à l'état basal de la population étudiée et les données biochimiques. Aucun patient n'a été perdu de vue. À l'issue d'une période moyenne de suivi de 827 jours (DS, 230 jours; étendue, 29-1 327 jours) 117 patients (52 %) sont décédés (62 [53 %] de cause cardiaque, 33 [28 %] de cause non cardiaque et 22 [19 %] de cause imprécise). Les causes non cardiaques étaient les suivantes: infection/sepsis (43 %), accident vasculaire cérébral (21 %), tumeur maligne (14 %) et autres (22 %).

Gradient de risque selon les quartiles des marqueurs

La **figure 1** montre la distribution de la mortalité toutes causes au cours du temps selon les quartiles de TnTc et CRP, selon la méthode graphique de Kaplan-Meier. La séparation des courbes de quartiles des marqueurs apparaît précocement dans les premiers mois de suivi et les courbes continuent à diverger, durant les 3,5 années, pour les deux marqueurs biologiques. Le **tableau 2** résume les analyses de régression de Cox non ajustées. Des taux progressifs de TnTc et CRP prédisaient un risque accru de décès par comparaison au quartile le plus bas.

Les patients ont été répartis en 4 groupes, afin de vérifier si la combinaison des taux des deux marqueurs avait une valeur supplémentaire pour prédire les décès. La répartition se faisait selon que les taux des marqueurs évoluaient vers les valeurs médianes, ou bien au dessus (élevées) ou au dessous (basses), pour la TnTc. Le **tableau 2** et la **figure 2** montrent les résultats de cette analyse. Le risque de décès durant l'étude est multiplié par 2,5 (IC 95 %, 1,5 – 4,0) pour les patients dont la TnTc et la CRP sont élevées de façon concomitante, par rapport à ceux dont les deux marqueurs sont bas. Les patients qui ont des taux élevés d'un seul marqueur sont exposés à un risque de décès intermédiaire entre ceux des deux groupes précités, mais la différence avec les patients dont les taux des deux marqueurs sont bas n'est pas significative. Chez les patients à CRP basse, les taux faibles ou élevés de TnTc ne permettaient pas de différencier un risque de mort cardiaque (63 % vs 42 % respectivement; RR ajusté à l'âge 0,53; IC 95 %, 0,23 – 1,25; *p* = 0,22). Chez les patients à CRP élevée, il y avait une tendance, dans le groupe à TnTc haute, à un risque accru

de mort cardiaque (33 % vs 65 % respectivement, RR ajusté à l'âge, 2,08; IC 95 %, 0,90 – 4,84; *p* = 0,03). Près de la moitié (49 %) de tous les décès cardiaques sont survenus chez des patients dont la TnTc et la CRP étaient toutes deux élevées.

Le risque de décès déterminé par chaque niveau de marqueur biologique a été stratifié séparément selon la présence ou l'absence de maladie coronaire et selon la race. Il n'a été mis en évidence aucune interaction entre ces deux facteurs et les marqueurs pour prédire la mortalité.

Nous avons développé un modèle multivarié afin de vérifier si les taux de TnTc et CRP restaient des facteurs indépendants de la mortalité toutes causes (**tableau 3**). Les taux de CRP, considérée comme une variable continue et les taux élevés de TnTc (quatrième quartile) sont restés des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité toutes causes compte tenu de l'âge, de la race blanche, des antécédents de diabète, et de la surface corporelle. Il n'existait aucune interaction importante (*p* < 0,01) entre les facteurs de risque cliniques quels qu'ils soient et l'un ou l'autre des marqueurs.

Données coronarographiques

Soixante-sept patients ont accepté la coronarographie. Il n'y avait pas de différence clinique significative entre les patients coronarographiés et les autres inclus dans l'étude, hormis un plus jeune âge et un Kt/V légèrement plus bas pour les premiers (moyenne [DS], 57 [13] vs 61 [16] ans, *p* = 0,003; 1,68 [0,75] vs 1,72 [0,57], *p* = 0,004 respectivement). Les taux de TnTc et CRP étaient les mêmes dans les deux groupes. Une maladie coronaire a été découverte chez 28 patients (42 %). Elle était pluritronculaire dans 21 cas (31 %) (10 fois bitronculaire et 11 fois tritronculaire).

Une coronaropathie tritronculaire et un index de maladie coronaire supérieur à 48 (qui indique un risque élevé d'atteinte pluritronculaire) ont été rencontrés progressivement plus souvent dans les quartiles supérieurs de TnTc (définis pour l'ensemble de la population de l'étude), mais pas dans les quartiles croissants de CRP (prévalence de la coronaropathie pluritronculaire dans les quartiles successifs de TnTc, 0 %, 25 %, 50 % et 62 %) (**tableau 4**). Un taux élevé de TnTc (supérieur à la médiane), comparé à un taux bas, reste un facteur prédictif indépendant d'atteinte tritronculaire (rapport de prévalence, 3,7; IC 95 %, 1,2 – 13,0) après ajustement à l'âge (rapport de prévalence 1,05 par an; IC 95 %, 1,01 – 1,10) et aux antécédents coronariens cliniques (rapport de prévalence, 7,1; IC 95 %, 2,0-26,3).

Données échocardiographiques

Un échocardiogramme a été réalisé chez 173 patients (77 %), dont 155 cas utilisables pour une analyse quantitative. Dans 51 cas, l'examen n'a pas pu être réalisé pour diverses raisons:

Tableau 1. Données cliniques et niveau des marqueurs biologiques à l'état basal chez les patients en insuffisance rénale terminale.

	Patients (n = 224)
Age, médiane (EIQ), années	62 (50-72)
Homme, nombre (%)	121 (54)
Race, nombre (%)	
Blanche	86 (38)
Noire	86 (38)
Hispanique	49 (21)
Caractéristiques cliniques	
Diabète, nombre (%)	107 (48)
Tabagisme, nombre (%)	47 (21)
Coronaropathie connue, nombre (%)	80 (36)
Pression artérielle, médiane, (EIQ), mm Hg	99 (88-108)
Ancienneté de la dialyse, médiane (EIQ)	2,1 (0,8-3,9)
Kt/V, médiane (EIQ)	1,6 (1,4-1,8)
Surface corporelle, médiane (EIQ), m ²	1,80 (1,65-1,96)
Taux des marqueurs biologiques (EIQ)	
Créatine kinase-MB, ng/ml	2,2 (1,5-3,4)
TnTc, ng/ml	0,063 (0,028-0,116)
CRP, mg/l	8,2 (3,9-21,6)
Albumine, g/dl	3,8 (3,6-4,1)
Hématocrite, %	35,4 (32,3-38,5)
Médicaments cardiovasculaires	
Aspirine	60 (27)
Bêtabloquant	40 (18)
Inhibiteurs calciques	123 (56)
Dérivés nitrés	60 (27)
IEC/ARA 2	56 (25)

Abbreviations : IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA 2, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 ; CRP, protéine C-réactive ; TnTc, troponine T cardiaque ; EIQ, étendue interquartile ; Kt/V, dose de dialyse.

décès (31 patients), transfert (15 patients) ou problèmes de programmation (5 patients). Nous avons étudié la prévalence de l'HVG et du dysfonctionnement systolique selon les quartiles de TnTc et de CRP (**tableau 4**). Il n'est pas apparu de tendance significative pour l'HVG selon le niveau de TnTc et de CRP (*p* = 0,45); en revanche un dysfonctionnement ventriculaire gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] ≤ 40 %) était environ deux fois plus fréquent dans les quartiles supérieurs de TnTc (4 [9 %], 3 [8 %], 10 [27 %] et 7 [19 %] respectivement en fonction des quartiles *p* = 0,07). Les patients à TnTc élevée avaient une plus forte prévalence de dysfonctionnement ventriculaire gauche que ceux à taux bas (23 % vs 9 %, *p* = 0,03). Il est intéressant de noter qu'un seul des 35 patients exempts de maladie coronaire (déterminée par angiographie) et chez qui un échocardiogramme avait été réalisé avait une FEVG inférieure ou égale à 40 %. Chez ces patients non coronariens, la prévalence de l'HVG était également la même quel que soit le niveau de TnTc élevé ou bas (65 % vs 73 %; *p* = 0,99). Aucune relation n'a été démontrée entre les taux de CRP et la présence d'une HVG (*p* = 0,65) ou d'une FEVG inférieure ou égale à 40 % (*p* = 0,75).

INTÉRÊT DE LA TROPONINE CARDIAQUE T ET DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE POUR PRÉDIRE LE PRONOSTIC, L'ATHÉROSCLÉROSE CORONAIRE ET LA MYOCARDIOPATHIE CHEZ LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES

COMMENTAIRES

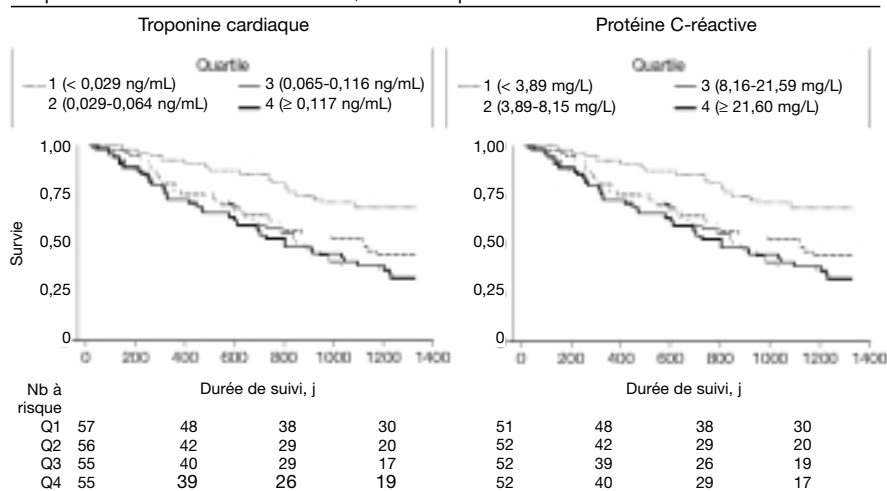
Cette étude apporte des informations sur l'association entre des taux élevés de TnTc et l'athérosclérose coronaire chez des patients hémodialysés au long cours. Elle démontre aussi la valeur pronostique à long terme des marqueurs

biologiques d'atteinte myocardique et d'inflammation dans cette population. L'étude angiographique ancillaire révèle qu'un taux élevé de TnTc est un marqueur d'atteinte coronaire importante puisque la prévalence de la coronaropathie pluritronculaire est 3,7 fois plus élevée

chez les patients à TnTc haute. Ceci fournit une explication physiopathologique au principal résultat de cette étude, à savoir qu'un taux élevé de TnTc est associé à une augmentation de la mortalité globale à long terme.

Ces données indiquent aussi que l'inflammation, démontrée par les taux de CRP, est un facteur prédictif indépendant de la mortalité chez ce type de patient. Enfin, l'élévation concomitante des deux marqueurs biologiques, CRP et TnTc confèrent le risque maximal de décès.

Figure 1. Distribution dans le temps de la mortalité toutes causes chez des patients hémodialysés pour insuffisance rénale terminale, selon les quartiles du taux de TnTc et CRP.



TnTc signifie troponine T cardiaque ; CRP, protéine C-réactive ; Q, quartile. Pour les comparaisons, globalement, $p = 0,001$; pour Q1vsQ2, $p = 0,009$; pour Q1vsQ3, $p < 0,001$; pour Q1vsQ4, $p < 0,001$. Les valeurs de p ont été calculées à l'aide de tests du log-rank.

Élévation de la TnTc

Différentes explications ont été données à l'élévation de la TnTc chez les hémodialysés, en particulier l'ischémie silencieuse et le processus d'apoptose.²³ Nous avons montré que même une élévation modeste de la TnTc, inférieure aux valeurs retenues traditionnellement pour le diagnostic des syndromes coronaires aigus,²⁴ était associée à une prévalence accrue de coronaropathie pluritronculaire chez des patients stables en insuffisance rénale terminale. Le fait que l'augmentation de la TnTc conserve sa valeur prédictive de la mortalité, qu'il y ait ou non une maladie coronaire connue, y compris après ajustement aux autres facteurs de risque cardiaque dont la race blanche, suggère que, dans ce type de population, l'athérosclérose coronaire est fréquente. Dans les situations ici décrites où nous ignorons la chronologie de l'élévation

Tableau 2. Valeur pronostique des taux de TnTc et CRP à l'entrée de l'étude pour prédire la mortalité toutes causes chez des patients en insuffisance rénale terminale*.

	Quartiles des taux des marqueurs				Valeur de p pour la tendance
	1	2	3	4	
Taux de TnTc, ng/ml	< 0,029	0,029-0,064	0,065-0,116	≥ 0,117	
Patients, nombre	57	56	55	55	
Mortalité toutes causes, nombre (%)	16 (28)	30 (54)	34 (62)	36 (65)	< 0,001
RR non ajusté (IC 95 %)	Référence	2,2 (1,2-4,1)	2,7 (1,5-4,9)	3,0 (1,6-5,3)	
Valeur de p^*		0,01	0,001	< 0,001	
RR ajusté (IC 95 %)	Référence	1,6 (0,9-3,0)	2,3 (1,3-4,2)	2,8 (1,5-5,0)	
Valeur de p^*		0,14	0,006	0,001	
Taux de CRP, mg/l	< 3,89	3,89-8,15	8,16-21,59	≥ 21,60	
Patients, nombre	51	52	52	52	
Mortalité toutes causes, nombre (%)	22 (43)	21 (40)	32 (62)	33 (63)	0,008
RR non ajusté (IC 95 %)	Référence	0,9 (0,5-1,6)	1,8 (1,1-3,1)	1,8 (1,1-3,2)	
Valeur de p^*		0,73	0,04	0,03	
RR ajusté (IC 95 %)	Référence	1,0 (0,5-1,7)	1,6 (0,9-2,7)	1,7 (1,0-3,0)	
Valeur de p^*		0,87	0,10	0,05	
	Taux de marqueur biologique supérieur (élevé) ou inférieur (bas) à la médiane				
	CRP basse/ TnTc basse	CRP basse/ TnTc élevée	CRP élevée/ TnTc basse	CRP élevée/ TnTc élevée	
Patients, nombre	53	50	44	59	
Mortalité toutes causes, nombre (%)	19 (36)	24 (48)	21 (48)	43 (73)	< 0,001
RR non ajusté (IC 95 %)	Référence	1,2 (0,7-2,1)	1,3 (0,8-2,4)	2,5 (1,5-4,0)	
Valeur de p^*		0,52	0,31	< 0,001	
RR ajusté (IC 95 %)	Référence	1,4 (0,8-2,4)	1,5 (0,9-2,7)	2,4 (1,5-3,8)	
Valeur de p^*		0,24	0,15	< 0,001	

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; CRP, protéine C-réactive ; TnTc, troponine T cardiaque ; RR rapport de risque.

* Les valeurs de p correspondent à la comparaison du risque d'événements avec le premier quartile. Les RR sont ajustés à l'âge et au sexe.

INTÉRÊT DE LA TROPONINE CARDIAQUE T ET DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE POUR PRÉDIRE LE PRONOSTIC, L'ATHÉROSCLÉROSE CORONAIRE ET LA MYOCARDIOPATHIE CHEZ LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES

de la TnTc, les taux élevés de ce marqueur sont le témoin d'une coronaropathie diffuse; ceci concorde avec l'idée commune selon laquelle nombre d'événements coronariens aigus, comportant une rupture de plaque et des micro-embolisations, restent cliniquement silencieux.²⁵

Certains ont également suggéré que l'élévation de la TnTc chez les hémodialysés était due à une myocardiopathie non ischémique ou à une atteinte microvasculaire liée à l'HVG.^{26,27} L'étude échocardiographique que nous avons réalisée n'a montré aucune corrélation entre la masse ventriculaire gauche et l'élévation de la TnTc, peut-être du fait de l'existence d'une HVG chez la majorité des patients.²⁸ De plus, la TnTc n'était corrélée ni à un abaissement de la FEVG, ni à une hypertrophie chez les patients exempts de maladie coronaire démontrée angiographiquement. Ces résultats soulignent la nécessité d'autres investigations, à l'aide de techniques plus sensibles, chez les patients indemnes de coronaropathie à l'angiographie, pour détecter l'athérosclérose coronaire et l'ischémie myocardique.

Elévation de la CRP

Malgré une élévation extrêmement fréquente, la CRP reste dans cette étude associée de façon indépendante à la mortalité globale comme l'ont déjà démontré plusieurs^{3,4,6} études antérieures, mais pas toutes,^{3,7} chez des patients en insuffisance rénale terminale. Les études chez les hémodialysés révèlent souvent d'importantes augmentations de ce marqueur d'inflammation systémique.^{3,7} La méthode ultrasensible que nous avons utilisée a montré dans plus de 70 % de la population étudiée,²⁹ des taux de CRP dépassant le 80^e percentile de la population générale (> 4,19 mg/l, groupe à risque le plus élevé). Contrairement à la population générale, où une élévation modérée de la CRP peut refléter une inflammation vasculaire chronique et un risque vasculaire accru, les hémodialysés sont soumis à de multiples stimulus d'inflammation non vasculaire, en particulier des infections chroniques et même le processus de dialyse en soi.³⁰ C'est pourquoi, compte tenu des étiologies multiples d'augmentation de la CRP chez ces patients, on peut s'attendre à ce que la prédiction de la mortalité cardiaque soit améliorée par la démonstration biochimique concomitante d'une lésion myocardique. Ce risque est progressif et le niveau continue à s'accroître pour des taux de CRP dépassant ceux dont la valeur prédictive a été démontrée dans la population générale.³¹ Une explication à cela serait que, alors que de nombreux patients en insuffisance rénale terminale lourdement exposés à l'athérosclérose coronaire sont identifiés par une élévation de la TnTc résultant de ruptures de plaques cliniquement silencieuses, ce serait, en fin de compte, le milieu inflammatoire systémique qui accroîtrait le risque de déclenchement d'un événement cardiaque fatal. L'absence

d'association entre l'augmentation de la CRP et la démonstration angiographique d'une coronaropathie plurifonctionnelle chez les hémodialysés confirme la mauvaise corrélation observée dans la population générale de patients cliniquement stables explorés par tomographie à faisceau d'électrons et coronarographie.^{32,33}

Etant donné la fréquence de l'augmentation de la TnTc et l'association à une coronaropathie diffuse, on pourrait, en termes de stratification du risque, comparer les hémodialysés chroniques sans syndrome ischémique aux patients atteints d'un syndrome coronaire aigu et exempt de néphropathie. Chez ces sujets, l'augmentation de la CRP est également un facteur prédictif du risque à long terme indépendant de la TnTc.³⁴

Limites

Il aurait été préférable, dans l'idéal, de randomiser les patients en insuffisance rénale terminale indemnes de symptômes ischémiques, en vue de la coronarographie. Cependant, cette stratégie risquait d'introduire un biais de sélection dans l'étude prospective de suivi en n'incluant, volontairement, que les patients qui acceptaient cet examen. Le fait de fonder l'essai sur des volontaires pourrait permettre de mieux généraliser les résultats, en particulier par comparaison aux séries d'hémodialysés adressés pour indications cliniques.

Une deuxième étude ancillaire, échocardiographique, cherchait à préciser la physiopathologie de l'élévation des marqueurs biologiques. Compte tenu de la diversité des centres investigateurs et de leur éloignement, il était difficile d'obtenir, rapidement, des échocardiogrammes de grande qualité. Malgré l'analyse d'un grand nombre d'examen, on ne peut exclure des biais liés à des données manquantes ou à une évolution dans le temps de la masse et de la fonction du ventricule gauche.

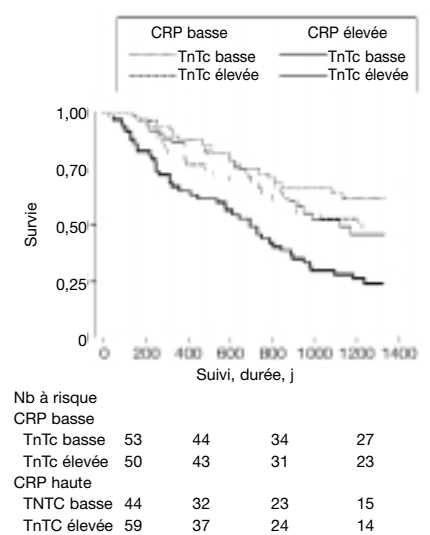
L'analyse de la cause des décès, à l'aide du certificat rempli par les cliniciens (tel que l'utilise l'USRDS) est également sujette à caution.³⁵ Néanmoins, dans un grand essai clinique pros-

pectif, lorsque la cause du décès selon les critères de l'USRDS était comparée aux critères de jugement de l'essai, une bonne concordance était observée pour le classement en cause cardiaque, même si ce n'était pas le cas pour le type même du décès cardiaque.³⁶ C'est pourquoi nous ne faisons aucun commentaire sur le type de mort cardiaque en fonction du taux des marqueurs biologiques.

Conclusions

Chez des patients en insuffisance rénale terminale, exempts de symptômes ischémiques et hémodialysés, les dosages de TnTc et de CRP ont permis d'identifier, de façon indépendante, les patients à risque de décès; l'utilisation

Figure 2. Evolution dans le temps de la mortalité globale chez des patients hémodialysés pour insuffisance rénale terminale, en fonction des taux de CRP et de TnTc, inférieurs (bas) ou égaux, ou supérieurs (élevés) à la médiane de la population étudiée.



CRP signifie protéine C-réactive; TnTc signifie troponine T cardiaque.

Tableau 3. Valeur pronostique de la TnTc, de la CRP et des facteurs de risque cliniques*.

Variable	RR (95% IC)*	Valeur de p
Age (par année supplémentaire)	1,03 (1,02-1,05)	< 0,001
Race blanche	1,74 (1,10-2,76)	0,02
Diabète	1,75 (1,09-2,80)	0,02
SC (par 0,1 m ² supplémentaire)	0,83 (0,74-0,92)	<0,001
TnTc†		
Quartile 2	1,75 (0,89-3,44)	0,10
Quartile 3	1,76 (0,91-3,41)	0,09
Quartile 4	2,17 (1,12-4,18)	0,02
CRP (par 1 mg/l supplémentaire)	1,02 (1,01-1,03)	0,001

Abréviations : SC, surface corporelle; IC intervalle de confiance; CRP, protéine C-réactive; TnTc, troponine T cardiaque.
* Ajustée à l'âge; à la race blanche; au sexe; à l'ancienneté de la dialyse; aux antécédents de tabagisme, de maladie coronaire, de diabète; au taux d'albumine; à la dose de dialyse (Kt/V); et à la surface corporelle. Limites inférieures bootstrapped de l'intervalle de confiance : 0,81 (quartile 2 de TnTc), 0,97 (quartile 3 de TnTc), 1,25 (quartile 4 de TnTc) et 1,006 (CRP)

† Comparaison du risque d'événements avec les patients du premier quartile.

INTÉRÊT DE LA TROPONINE CARDIAQUE T ET DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE POUR PRÉDIRE LE PRONOSTIC, L'ATHÉROSCLÉROSE CORONAIRE ET LA MYOCARDIOPATHIE CHEZ LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES

concomitante des deux marqueurs a permis d'isoler un groupe à risque particulièrement élevé. De surcroît, une élévation même modeste de la TnTc permet de prédire une augmentation notable du risque de coronaropathie pluritronculaire. Dans leur ensemble, ces résultats pourraient annoncer le rôle de ces marqueurs biologiques dans la stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique, afin de détecter et de traiter plus précocement une maladie coronaire diffuse, certes cliniquement silencieuse, mais à haut risque.

Contributions des auteurs: Conception et schéma de l'étude; obtention du financement: deFilippi.

Recueil des données: deFilippi, Rosanio, Tiblier, Sperger, Uretsky, Smiley, Gold, Muniz, Badalamenti.

Analyse et interprétation des données: deFilippi, Wasserman, Rosenio, Tocchi, Christenson, Uretsky, Herzog, Henrich.

Rédaction du manuscrit: deFilippi, Wasserman, Henrich.

Révision critique du manuscrit: deFilippi, Wasserman, Rosanio, Tiblier, Sperger, Tocchi, Christenson, Uretsky, Smiley, Gold, Muniz, Badalamenti, Herzog, Henrich.

Expertise statistique: Wasserman.

Aide administrative, technique ou matérielle: deFilippi, Christenson, Badalamenti, Henrich.

Supervision de l'étude: deFilippi, Sperger, Badalamenti, Henrich.

Financement/soutien: cette étude a été financée par une bourse de Roche Diagnostics corporation à l'initiative de l'auteur.

Remerciements: cette étude a été initiée et s'est déroulée à l'University of Texas Medical Branch à Galveston. Nous remercions Paul Eggers, MD, du National Institutes of Health pour avoir appuyé notre proposition d'assimiler les données du USRDS sur l'évolution à long terme aux données des patients de notre étude,

Joann Aaron, MA, pour son aide éditoriale et Marti McCulloch, RDCS pour le recueil et l'analyse des données échocardiographiques.

BIBLIOGRAPHIE

- United States Renal Data System. *USRDS Annual Data Report*. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2000:581-584.
- Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-126.
- Wanner C, Zimmerman J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 80 (suppl): S99-S102.
- Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 2002; 62: 1791-1798.
- Owen W, Lowrie E. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998; 54: 627-636.
- Yeu J, Levine R, Mantadilok V, Kaysen G. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 469-476.
- Stolar J, Georges B, Shita A, Verbeelen D. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 1961-1967.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined — a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 959-969.
- Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem*. 2000; 46: 1345-1350.
- Ooi D, Veinot J, Wells G, House A. Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T. *Clin Biochem*. 1999; 32: 647-652.
- Roppolo L, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a veteran's hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 448-454.
- Dierkes J, Domrose U, Westphal A, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2000; 102: 1964-1969.
- Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause mortality and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 68-75.
- Apple F, Murakami M, Pearce L, Herzog C. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002; 106: 2941-2945.
- Depner TA. Approach to hemodialysis kinetic modeling. In: Henrich W, ed. *Principles and Practice of Dialysis*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1999:97-98.
- deFilippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1827-1834.
- Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 210-218.
- Park S, Shub C, Nobrega T, Bailey K, Seward J. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9: 119-128.
- Casale P, Devereux R, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity events in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 173-178.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. New York, NY: Wiley Interscience; 2000:147.
- Zhang J, Yu K. What's the relative risk? a method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998; 280: 1690-1691.
- SAS/STAT Software: *Changes and Enhancements Through Release 6.12*. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1997:1167.
- Freda B, Tang W, Van Lente F, Peacock W, Francis G. Cardiac troponins in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 2065-2071.
- Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 478-485.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92: 657-671.
- Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, et al. Diagnostic value of troponin T for alterations in left ventricular mass and function in dialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62: 1884-1890.
- Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1452-1458.
- Foley R, Parfrey P, Hamett J, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting endstage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995; 47: 186-192.
- Ridker P, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1557-1565.
- Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int*. 2001; 59: 407-414.
- Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.
- Zebrack J, Muhlestein J, Horne B, Anderson J. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 632-637.
- Redberg R, Rifai N, Gee L, Ridker P. Lack of association of C-reactive protein and coronary calcium by electron beam computed tomography in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 39-43.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn T, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1139-1147.
- Lauer M, Blackstone E, Young J, Topol E. Cause of death in clinical research: time for reassessment? *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 618-620.
- Rocco M, Yan G, Gassman J, et al. Comparison of causes of death using the HEMO study and the HCFA end-stage renal disease death notification classification systems. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 146-153.

Tableau 4. Relation entre les taux de TnTc et CRP d'une part, l'étendue de l'athérosclérose coronaire, la fonction systolique et l'hypertrophie du ventricule gauche d'autre part, chez des patients en insuffisance terminale explorés par coronarographie (n = 67) et échocardiographie (n = 155).

	Quartiles du marqueur biologique				Valeur de p pour la tendance
	1	2	3	4	
Taux de TnTc, ng/ml	< 0,029	0,029-0,064	0,065-0,116	≥ 0,116	
Patients coronarographiés, Nb	16	19	18	14	
Atteinte pluritronculaire, Nb (%)	0	5 (25)	9 (50)	9 (62)	< 0,001
Index de maladie coronaire > 48, Nb (%)	0	4 (21)	4 (22)	4 (29)	0,048
Patients échographiés, Nb	43	37	37	37	
FEVG, médiane (EIQ), %	57 (52-60)	55 (46-60)	56 (39-59)	54 (50-58)	0,18
FEVG ≤ 40 %, Nb (%)	4 (9,3)	3 (8,1)	10 (27,0)	7 (18,9)	0,07
Masse VG, médiane (EIQ), g/m ²	124 (110-154)	136 (122-166)	139 (115-166)	133 (111-165)	0,20
Masse > 125 g/m ² , Nb (%)	21 (48,8)	26 (74,2)	18 (58,1)	19 (61,3)	0,45
Rapport masse/volume, médiane (EIQ)	1,8 (1,7-2,2)	2,1 (1,7-2,5)	2,0 (1,5-2,4)	2,0 (1,7-2,4)	0,77
Taux de CRP, mg/l	< 3,89	3,89-8,15	8,16-21,59	≥ 21,60	
Patients coronarographiés, Nb	13	20	14	18	
Atteinte pluritronculaire, Nb (%)	2 (15)	7 (35)	5 (36)	7 (39)	0,22
Index de maladie coronaire > 48, Nb (%)	2 (15)	4 (20)	3 (21)	3 (17)	0,96
Patients échographiés, Nb	40	39	34	31	
FEVG, médiane (EIQ), %	57 (52-61)	54 (51-60)	54 (41-59)	55 (46-58)	0,16
FEVG ≤ 40 %, Nb (%)	6 (15,0)	5 (12,8)	7 (20,0)	3 (16,1)	0,69
Masse VG, médiane (EIQ), g/m ²	139 (116-166)	130 (115-171)	125 (103-151)	134 (116-173)	0,95
Masse > 125 g/m ² , Nb (%)	22 (61,1)	21 (56,8)	16 (51,6)	19 (70,3)	0,65
Rapport masse/volume, médiane (EIQ)	2,0 (1,7-2,6)	2,0 (1,7-2,4)	1,9 (1,6-2,2)	2,1 (1,8-2,4)	0,75

Abréviations : CRP, protéine C-réactive ; TnTc, troponine T cardiaque ; EIQ, étendue interquartile ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; VG, ventricule gauche.