



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECIN

**Impact pronostique de la dysfonction diastolique à l'effort chez les patients diabétiques de type II indemnes d'insuffisance cardiaque clinique : données issues de la cohorte PRECIDIAB**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2023 à 16h00  
au Pôle Recherche  
par **Pierre MULLER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur David MONTAIGNE**

**Monsieur le Professeur Augustin COISNE**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Samy AGHEZZAF**

**Travail du Service d'Explorations Fonctionnelles Cardiovasculaires  
du CHU de Lille.**

---

## **Avertissement**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## **Liens d'intérêt**

Le candidat à la thèse et le directeur de thèse ne déclarent aucun lien d'intérêt avec le travail présenté.

## Table des matières

<b>Index des abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>I. Introduction</b> .....	<b>6</b>
A. Quelques généralités sur l'insuffisance cardiaque .....	6
B. Dysfonction diastolique asymptomatique .....	7
a. Physiopathologie.....	8
b. Épidémiologie.....	10
c. Étiologies.....	11
d. Diagnostic échocardiographique.....	12
e. Autres outils diagnostiques .....	24
C. Dysfonction diastolique et cardiomyopathie diabétique .....	25
a. Définition et physiopathologie.....	25
b. Épidémiologie.....	27
c. Diagnostic.....	28
D. Objectifs .....	29
<b>II. Matériel et méthode</b> .....	<b>29</b>
A. Population étudiée .....	29
B. Variables étudiées.....	30
C. Définition de la dysfonction diastolique.....	34
D. Pronostic à un an .....	35
E. Statistiques .....	35
<b>III. Résultats</b> .....	<b>36</b>
A. Diagramme de flux .....	36
B. Caractéristique des patients de la population globale.....	37
C. Évolution de la fonction diastolique à l'effort.....	45
D. Caractéristiques de la population de patients avec une fonction diastolique normale, stratifiée selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort	46
E. Faisabilité .....	52
F. Pronostic des patients à un an.....	53
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>54</b>
A. Résultats principaux.....	54
B. Forces.....	59
C. Limites .....	60
D. Perspectives .....	62
<b>V. Conclusion</b> .....	<b>62</b>
<b>VI. Bibliographie</b> .....	<b>63</b>

## **Index des abréviations**

2D : 2 dimensions

3D : 3 dimensions

A2C : Apicale 2 cavités

A3C : Apicale 3 cavités

A4C : Apicale 4 cavités

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ASE : American Society of Echocardiography

AVC : Accident vasculaire cérébral

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

CMR : Cardiomyopathie restrictive

DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4

DTD : Diamètre télé-diastolique

EACVI : European Association of Cardiovascular Imaging

ECG : Électrocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology

ETT : Échocardiographie transthoracique

FA : Fibrillation atriale

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FMT : Fréquence maximale théorique

GLP1 : Glucagon-like peptide-1

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HFmrEF : Heart failure with mildly reduced ejection fraction

HFpEF : Heart failure with preserved reduced ejection fraction

HFrEF : Heart failure with reduced ejection fraction

HTA : Hypertension artérielle

IT : Insuffisance tricuspide

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

MACE : Major adverse cardiac event

MVG : Masse ventriculaire gauche

OG : Oreillette gauche

PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique

POD : Pression de l'oreillette droite

POG : Pression de l'oreillette gauche

PRVG : Pression de remplissage du ventricule gauche

SGL : Strain global longitudinal

SGLT2 : Cotransporteur sodium-glucose de type 2

TDE : Temps de décélération de l'onde E

TSA : Troncs supra-aortiques

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule gauche

Vmax : Vitesse maximale

VOP : Vitesse de l'onde de pouls

W : Watts

## **I. Introduction**

### **A. Quelques généralités sur l'insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque est définie par l'ESC (1) comme un syndrome clinique composé d'un syndrome cardinal (dyspnée, œdème des membres inférieurs, fatigue) pouvant être accompagné d'autres signes (turgescence et reflux hépato jugulaire, œdème périphérique, crépitants). Celle-ci est due à une anomalie cardiaque structurelle ou fonctionnelle entraînant une baisse du débit cardiaque ou une augmentation des pressions intracardiaques.

Elle peut être divisée en trois groupes avec comme critère commun, la présence de symptômes cliniques :

- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF) : fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\leq 40\%$  ;
- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite (HFmrEF) : FEVG entre 40% et 50% ;
- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) : FEVG  $\geq 50\%$  mais il faut dans ce cas-là objectiver une anomalie cardiaque structurelle ou fonctionnelle.

C'est une maladie évolutive passant par 4 stades :

- Stade A : patient à risque d'insuffisance cardiaque (hypertension artérielle (HTA), diabète, maladie cardiovasculaire ...)
- Stade B : pré-insuffisance cardiaque (patient avec cardiopathie structurelle ou fonctionnelle mais sans symptômes)
- Stade C : insuffisance cardiaque (patient avec une cardiopathie structurelle ou fonctionnelle avec symptômes)

- Stade D : insuffisance cardiaque avancée (patient insuffisant cardiaque avec symptômes sévère, hospitalisation récurrentes ...).

Dans la population générale, l'incidence de l'insuffisance cardiaque reste élevée, de l'ordre de 3 à 4 /1000 personnes année tous groupes confondus, 1/1000 personnes année pour l'HFpEF (2,3). Néanmoins, grâce au progrès de la prévention, son incidence ajustée à l'âge est en diminution (2). Sa prévalence est stable de 1 à 2 % (3) et augmente avec l'âge (4). Les patients présentant une HFpEF sont souvent plus âgés avec une prévalence de 4,9% après 60 ans (4). L'insuffisance cardiaque est plus fréquente chez l'homme mais l'HFpEF est plus fréquente chez la femme (5).

Le taux de mortalité chez les patients atteints d'insuffisance augmente avec l'âge, dans les différentes cohortes observationnelles, elle est de 6 à 9% à 1 an (6) et de 53 à 67% à 5 ans (7,8) avec dans la moitié des cas des décès d'origine cardiovasculaire. La mortalité semble être moindre chez les patients présentant une HFpEF en comparaison aux autres groupes mais cette différence est faible. Le pronostic va dépendre du profil clinique et biologique des patients, si bien que chez les patients présentant une HFpEF, on distingue trois phénogroupes de pronostic dépréciatif (9) : patients jeunes et niveaux de NT-proBNP bas (phénogroupe 1) ; patients obèses, diabétiques, présentant un syndrome d'apnée obstructif du sommeil (phénogroupe 2) ; patients plus âgés, insuffisants rénaux chronique et niveaux de NT-proBNP élevés (phénogroupe 3).

## **B. Dysfonction diastolique asymptomatique**

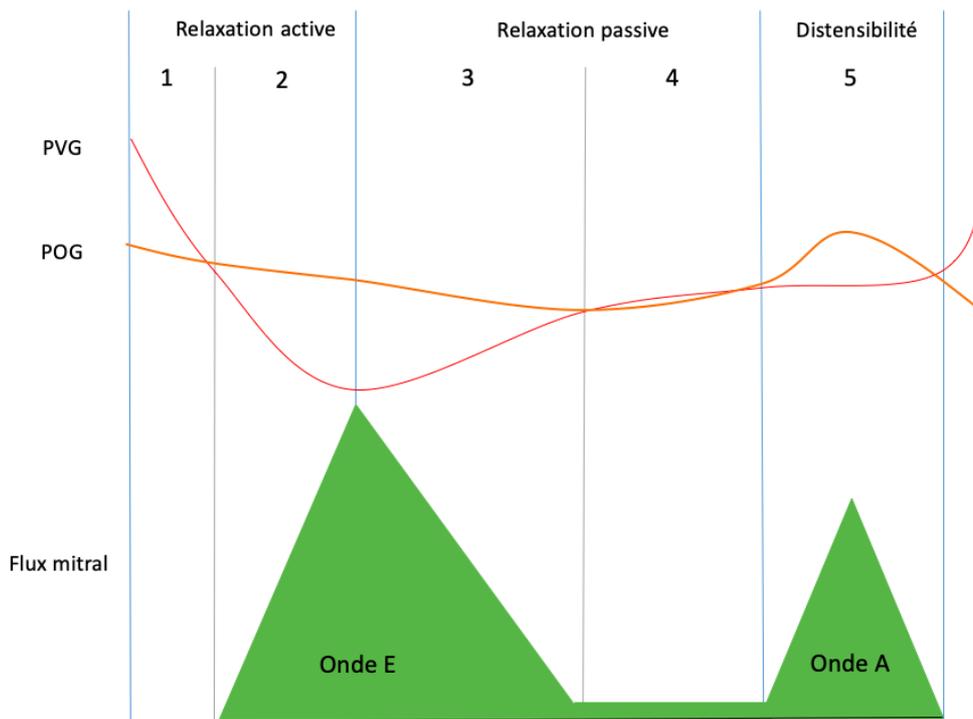
La dysfonction diastolique est la présence d'une anomalie de la diastole le plus souvent diagnostiquée en échocardiographie trans thoracique (ETT). Ici nous nous focaliserons sur les personnes asymptomatiques, c'est le stade B de l'insuffisance cardiaque ou pré insuffisance cardiaque.

### **a. Physiopathologie**

La diastole est une succession de plusieurs phases (10) (figure 1):

- Phase de relaxation active consommatrice d'énergie commençant par la relaxation isovolumique (la valve mitrale est fermée, l'effet de succion du ventricule gauche (VG) permet une baisse de la pression VG devenant progressivement égale à celle de l'oreillette gauche (OG)) puis la phase ascendante du remplissage rapide (la valve mitrale s'ouvre, la pression du VG devient plus faible que celle de l'OG, le gradient de pression OG/VG continue d'augmenter et le flux sanguin débute jusqu'à son pic de vitesse) ;
- Phase de relaxation passive (ou élasticité), qui est la capacité du VG à retrouver sa forme initiale, commençant par la phase descendante du remplissage rapide (le gradient de pression OG/VG et la vitesse du flux sanguin diminuent progressivement) puis la phase de diastasis (les pressions dans l'OG et le VG s'égalisent et le flux sanguin s'arrête) ;
- Phase de distension (ou distensibilité), qui est la capacité du VG à augmenter de manière passive son volume sous l'effet de la contraction auriculaire (la pression de l'oreillette gauche (POG) augmente le temps de sa contraction permettant le flux sanguin).

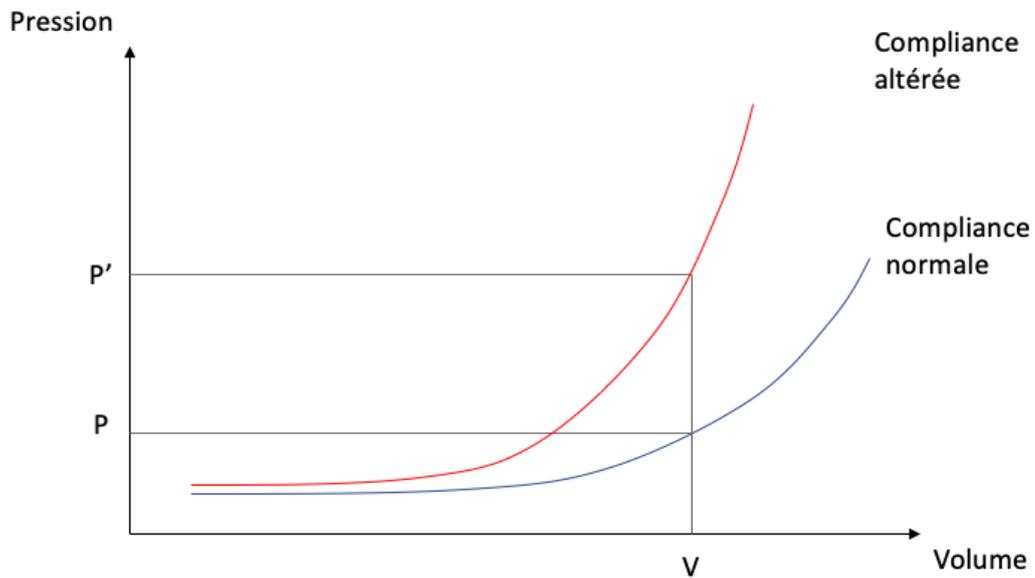
L'élasticité et la distensibilité étant regroupés sous le terme de compliance passive.



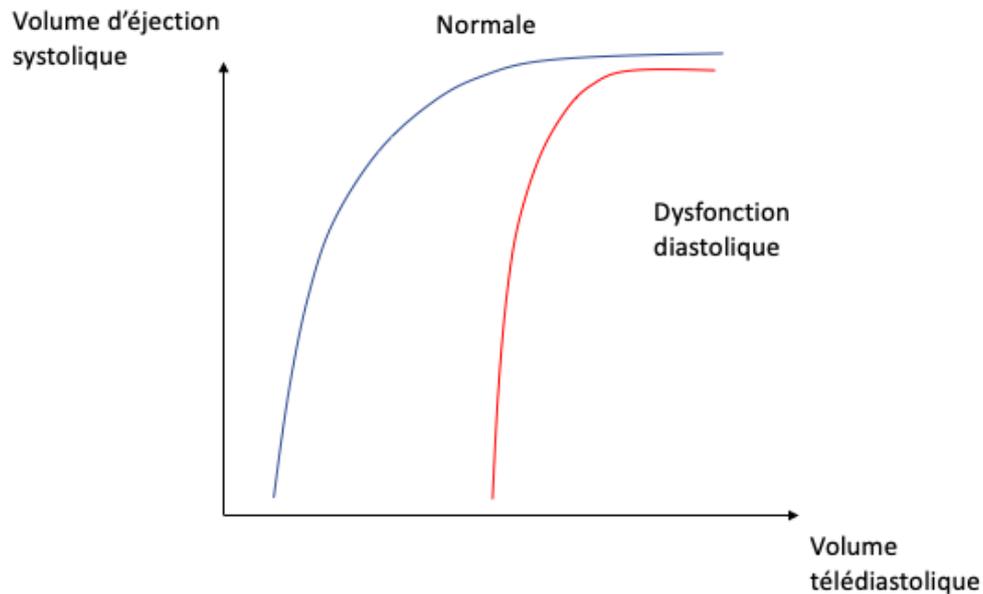
**Figure 1** Phases de la diastole ; 1 : relaxation isovolumique, 2 : phase ascendante du remplissage rapide, 3 : phase descendante du remplissage rapide, 4 : phase de diastasis, 5 : Phase de distension (10)

La fonction diastolique est donc la capacité du ventricule à se laisser distendre à basse pressions dans un large panel de condition de charge. Sa dysfonction se traduit par une altération de la relaxation et/ou de la compliance du ventricule gauche. Elle est caractérisée par une physiopathologie complexe et plurifactorielle encore non complètement élucidée. On peut décrire de manière non exhaustive des anomalies tissulaires (excès de fibrose interstitiel et de collagène (11)), métaboliques (anomalie de l'homéostasie des lipides (12)) et vasculaires (dysfonction de la microcirculation coronaire (13)), dans un contexte inflammatoire. Tous ces phénomènes rendent le ventricule gauche plus rigide et épais. Il y aura à terme une augmentation des pressions intra VG (déplacement vers le haut de la courbe de compliance, figure 2) et une diminution du volume d'éjection systolique (redressement de la courbe de Franck Starling, figure 3). En progressant, ces anomalies vont retentir en amont du VG. Il en

résultera une dilatation et une dysfonction OG puis une augmentation des pressions pulmonaires jusqu'à l'apparition des signes d'insuffisance cardiaque.



**Figure 2** Courbe de compliance (10)



**Figure 3** Courbe de Franck Starling (10)

### b. Épidémiologie

La dysfonction diastolique est fréquente et augmente avec l'âge. Après 60 ans, sa prévalence est de l'ordre de 24 à 36% selon les sources (revue systématique de la

littérature, cohorte d'Olmsted city et cohorte de Framingham (4,14,15)). Cependant, diverses études ont étudié l'impact des recommandations de 2016 qui ont eu tendance à réduire la prévalence de la dysfonction diastolique, celle-ci étant de 9,4% dans une étude américaine récente (16) ou de 1,4% dans une cohorte européenne plus ancienne (17). Elle est associée à un risque accru de développer une insuffisance cardiaque symptomatique. Dans la cohorte d'Olmsted City, elle était de 8 à 12% à 6 ans en fonction du grade de dysfonction diastolique (15). Ce risque est majoré chez les patients diabétiques, hypertendus et âgés (18). Elle est également associée à une augmentation de la mortalité dans la population générale, ce risque augmente avec la progression de la dysfonction diastolique (19). Les données cliniques sur d'éventuelles thérapeutiques permettant de diminuer l'apparition de ces complications sont faibles. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), bêtabloquants (20) ou encore d'autres traitements antihypertenseurs (21) pourraient les prévenir.

### **c. Étiologies**

Les étiologies de dysfonction diastolique sont superposables à celles de l'HFpEF. Elles sont multiples et le plus souvent intriquées (22). Parmi les plus fréquentes on peut citer : l'HTA, l'obésité, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, la fibrillation atriale (FA), l'anémie et la coronaropathie. D'autres étiologies plus rares sont décrites dans la figure 4 inspirée des recommandations de l'ESC (23).

<b>Anomalies du myocardes</b>	
Ischémie	Infarctus du myocarde ...
Toxique	Métaux lourds Médicaments
Immunologique et inflammatoire	Radiations Infection Auto-immunité
Infiltrative	Malin (cancer, métastase) Non malin (amylose, sarcoïdose ...)
Métabolique	Hormonal (dysthyroïdie ...) Nutritionnel (carence en thiamine ...)
Génétique	CMH, CMR ...
Endomyocardique	Fibrose endomyocardique, hyperéosinophilie
<b>Anomalies des conditions de charge</b> : Hypertension, valvulopathie, hyperdébit, hypervolémie, trouble du rythme	

**Figure 4** *Étiologies de dysfonction diastolique (23)*

#### **d. Diagnostic échocardiographique**

Les paramètres échocardiographiques sont des éléments clés dans le diagnostic de dysfonction diastolique.

##### **i. Paramètres classiques permettant d'étudier la fonction diastolique**

Le flux mitral par l'intermédiaire du **rapport E/A** est le premier paramètre à avoir été utilisé. Il est mesuré en doppler pulsé en coupe apicale 4 cavités (A4C) en plaçant le curseur au sommet de l'entonnoir mitral (24). Le flux transmitral normal est retrouvé chez le sujet jeune. La relaxation et la compliance ventriculaire gauche sont encore robustes. Le remplissage VG se fait principalement en début de diastole et la

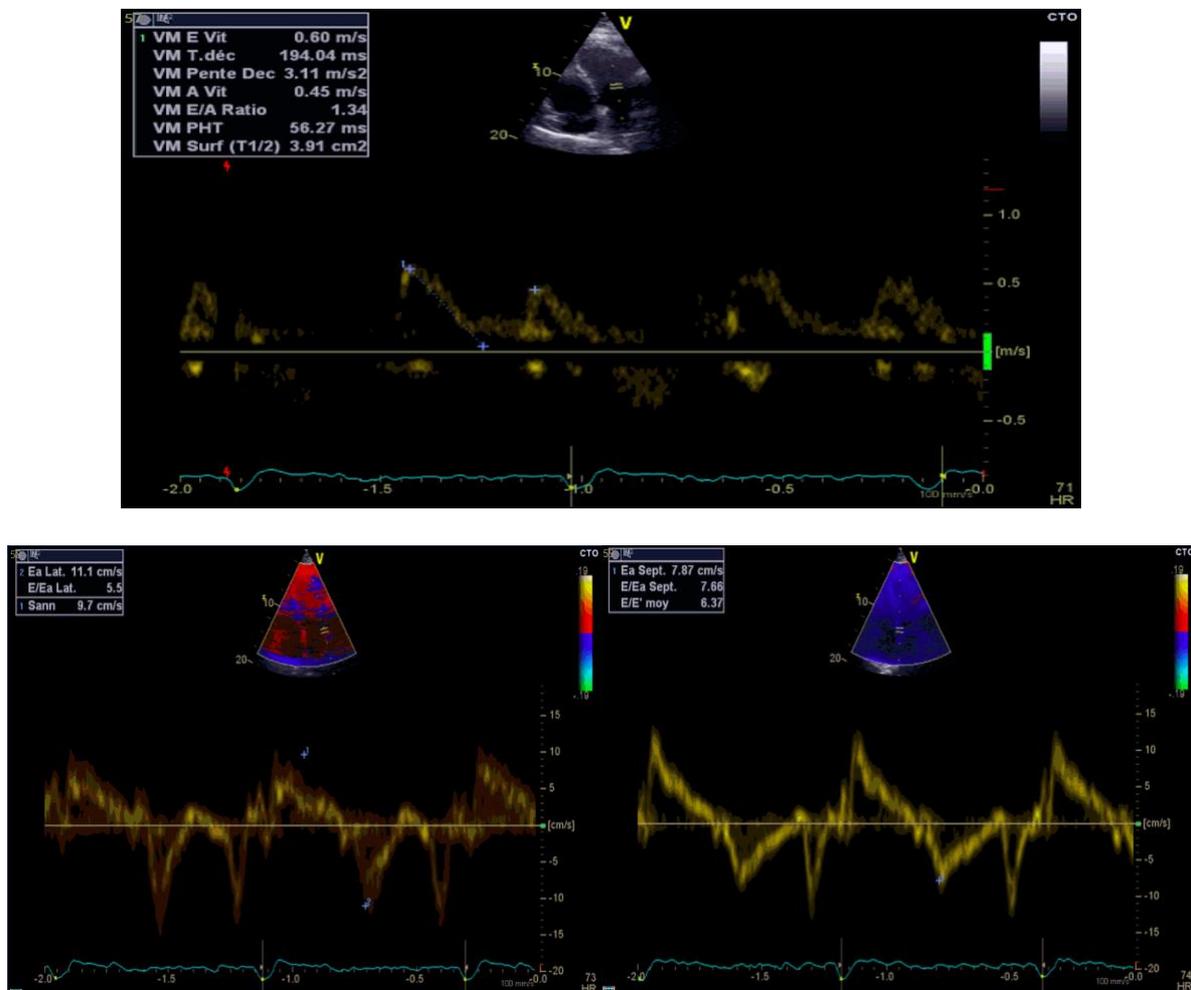
contraction auriculaire gauche y participe peu. L'onde E est donc plus importante que l'onde A. Lorsque qu'il existe une dysfonction diastolique de grade I (ou trouble de la relaxation), la variation de pression ventriculaire gauche en début de diastole est moins importante et plus longue. L'onde E est de faible amplitude et le temps de décélération de l'onde E plus long. Après la relaxation ventriculaire, le volume résiduel de l'OG est plus élevé et la contraction auriculaire génère un gradient de pression plus important. L'onde A est plus ample. Le rapport E/A s'inverse. Ensuite vient la dysfonction diastolique de grade II (ou pseudonormalisation), la compliance ventriculaire gauche s'altère entraînant une augmentation de la pression ventriculaire gauche, la vitesse de l'onde A baisse, et en parallèle une augmentation de la pression de l'oreillette gauche, la vitesse de l'onde E augmente. Le rapport E/A redevient positif. Pour finir s'installe une dysfonction diastolique de grade III (ou profil restrictif), la compliance VG continue de se dégrader et le rapport E/A se majore. Un rapport augmenté est associé à une majoration de la mortalité globale et cardiovasculaire (25).

L'altération du rapport E/A, en présence d'une FEVG altérée, est bien corrélée à une augmentation de la POG recueillie en cathétérisme (26,27). Ce n'est pas le cas lorsque la FEVG est normale. Ce paramètre n'est pas utilisable en présence de FA (absence d'onde A), il peut également être pris à défaut en tachycardie sinusale (onde E et A fusionnées).

Les paramètres à l'anneau mitral avec la **vitesse de l'onde E' latéral et septal** sont également intéressants. Ils sont obtenus en doppler tissulaire en calculant la vitesse maximale de l'onde e' à l'anneau mitral sur le VG à sa partie latérale et septale en A4C (24). Les vitesses de l'onde e' latérale et septale normales sont respectivement supérieures à 10 et 7 cm/s. Ils traduisent l'ascension de l'anneau mitral lors de la relaxation du ventricule gauche. L'altération de la relaxation du VG et l'augmentation

progressive des pressions de l'OG vont progressivement diminuer ces vitesses. Une combinaison des paramètres à l'anneau mitral et du flux mitral avec le **rapport E/E'** est classiquement utilisé. Il est considéré comme anormal s'il est supérieur à 14. Son augmentation est associée aux événements cardiovasculaires majeurs (MACE) même en l'absence d'antécédents cardiovasculaires (28).

L'augmentation de ce rapport est bien corrélé à l'augmentation de la POG en cathétérisme, que la FEVG soit normale ou altérée (27,29). Ces paramètres ne sont pas utilisables en cas de maladie mitrale, de bloc de branche, de pathologie du péricarde ou lors de trouble de la cinétique.



**Figure 5** Exemple de flux mitral et de paramètres à l'anneau normaux

Le retentissement auriculaire avec le **volume de l'OG** semble être un des paramètres les plus intéressants. Il est recommandé de le calculer grâce à la méthode du Simpson biplan (30). Sa norme est inférieure à 34ml/m<sup>2</sup>. A l'exception de la phase de relaxation isovolumique, les pressions de l'OG et du VG sont opposées de manière directe et continue pendant la diastole. L'augmentation des pressions du VG entraîne donc une augmentation des pressions de l'OG, si cela se chronicise l'OG se dilate (31). Celle-ci est bien corrélée à la dysfonction diastolique (32) et est associée à un surrisque de décès d'origine cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque, de FA et d'accident vasculaire cérébral (AVC) (33). Elle est à interpréter en fonction du contexte car elle peut être expliquée par d'autres pathologies comme la bradycardie, l'hyperdébit, la FA et les valvulopathies mitrale.

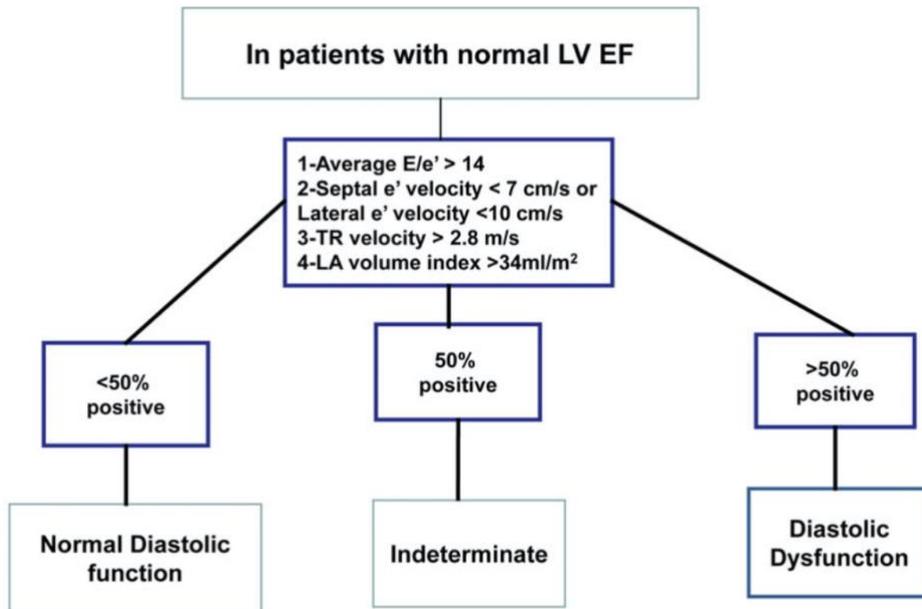
Le retentissement sur les pressions pulmonaires s'évalue grâce à la **vitesse maximale (Vmax) de l'insuffisance tricuspide (IT)**. En effet, l'augmentation progressive des pressions de l'oreillette gauche va retentir en amont et majorer les pressions artérielles pulmonaires. Sa norme est inférieure à 2,8m/s. Elle permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire (PAPs) grâce à l'équation de Bernoulli ( $PAPs = 4V_{max}^2 + POD$ ). La PAPs augmente en parallèle du grade de dysfonction diastolique (34). Dans la population générale, une PAPs supérieure à 30mmHg est associée à une augmentation de la mortalité globale (35). Sa mesure est parfois faussée par la présence de valvulopathie tricuspide sévère et la PAPs peut être augmentée dans d'autres pathologies notamment pulmonaires.

## ii. Recommandations sur l'évaluation de la fonction diastolique

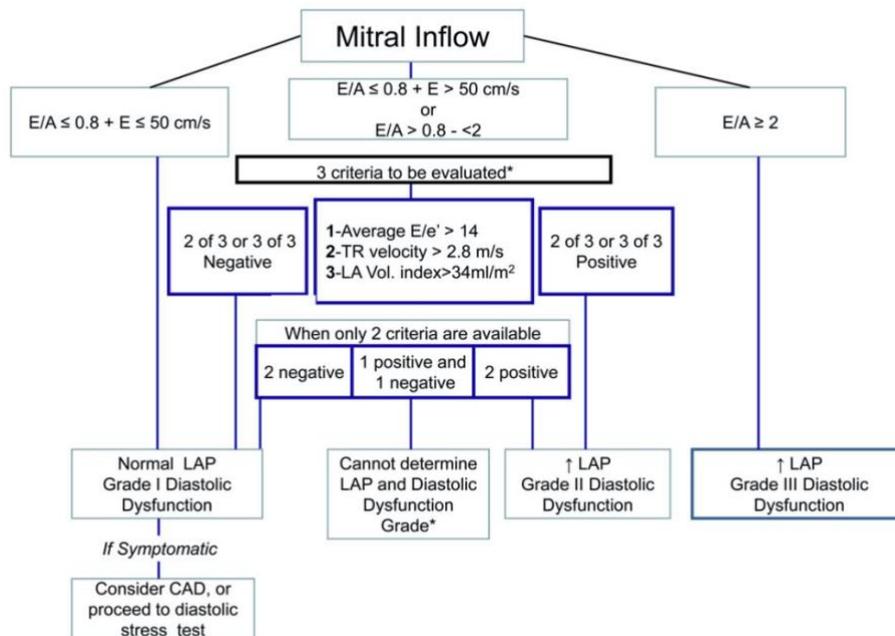
Les dernières recommandations de l'EACVI/ASE de Nagueh (36) conseille l'utilisation d'algorithmes (figures 6 et 7) pour l'évaluation de la fonction diastolique.

En l'absence de cardiopathie avec une FEVG normale, 4 paramètres permettent d'évaluer la fonction diastolique : un rapport E/E' supérieur à 14, une vitesse de l'onde E' septal inférieure à 7cm/s et/ou de l'onde E' latéral inférieure à 10cm/s, une vitesse maximale du flux d'IT supérieure à 2,8m/s et un volume d'OG supérieur à 34ml/m<sup>2</sup>. La fonction diastolique est normale si moins de 50% de ces critères sont présents, indéterminée si 50% de ces critères sont présents et il y a une dysfonction diastolique si plus de 50% de ces critères sont présents.

En présence de cardiopathie ou avec une FEVG anormale, il faut d'abord évaluer le rapport E/A. Si celui-ci est inférieur à 0,8 et que la vitesse de l'onde E est inférieure à 50cm/s, il y a une dysfonction diastolique de grade I. S'il est supérieur à 2, il y a une dysfonction diastolique de grade III. Dans les autres cas, 3 paramètres sont à prendre en compte : un rapport E/E' supérieur à 14, une vitesse maximale du flux d'IT supérieure à 2,8m/s et un volume d'OG supérieur à 34ml/m<sup>2</sup>. En présence de 2 ou 3 d'entre eux il y a une dysfonction diastolique de grade II. Dans le cas contraire, il y a une dysfonction diastolique de grade I.



**Figure 6** Algorithme pour le diagnostic de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez les sujets ayant une FEVG normale, issu des recommandations de l'évaluation de la fonction diastolique de l'EACVI/ASE (36).



(\* : LAP indeterminate if only 1 of 3 parameters available. Pulmonary vein S/D ratio <1 applicable to conclude elevated LAP in patients with depressed LV EF)

**Figure 7** Algorithme pour le diagnostic et la gradation de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez les patients avec une FEVG basse et les patients avec une

maladie du myocarde et une FEVG normale, issu des recommandations de l'évaluation de la fonction diastolique de l'EACVI/ASE (36).

Les résultats des différents paramètres échocardiographiques attendus en fonction du grade de fonction diastolique sont décrits dans la figure 8 issue des recommandations de l'EACI/ASE.

	<b>Normal</b>	<b>Grade I</b>	<b>Grade II</b>	<b>Grade III</b>
LV relaxation	Normal	Impaired	Impaired	Impaired
LAP	Normal	Low or normal	Elevated	Elevated
Mitral E/A ratio	$\geq 0.8$	$\leq 0.8$	$> 0.8$ to $< 2$	$> 2$
Average E/e' ratio	$< 10$	$< 10$	10–14	$> 14$
Peak TR velocity (m/sec)	$< 2.8$	$< 2.8$	$> 2.8$	$> 2.8$
LA volume index	Normal	Normal or increased	Increased	Increased

**Figure 8** Relaxation ventriculaire gauche, pressions de remplissage et résultats 2D et doppler selon la fonction diastolique ventriculaire gauche, issu des recommandations de l'évaluation de la fonction diastolique de l'EACI/ASE (36).

Ces algorithmes ont un impact pronostic (37), la mortalité cardiovasculaire est augmentée chez les sujets avec une FEVG préservée présentant une dysfonction diastolique mais également lorsque la fonction diastolique est indéterminée.

Ils restent cependant imparfaits, la corrélation avec les pressions intra OG est moyenne (38) et de nombreux patients ont une fonction diastolique indéterminée (39).

D'autres modalités peuvent donc être utilisées afin de mieux classer ces patients.

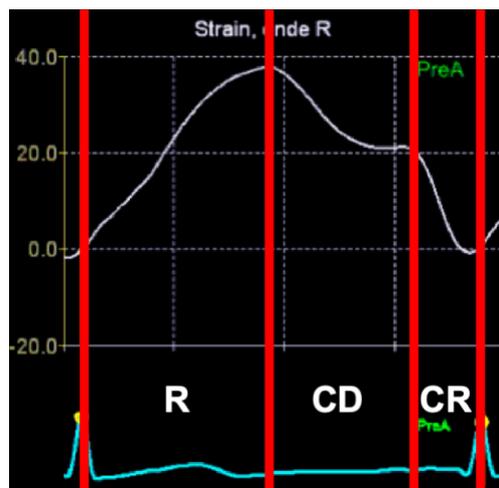
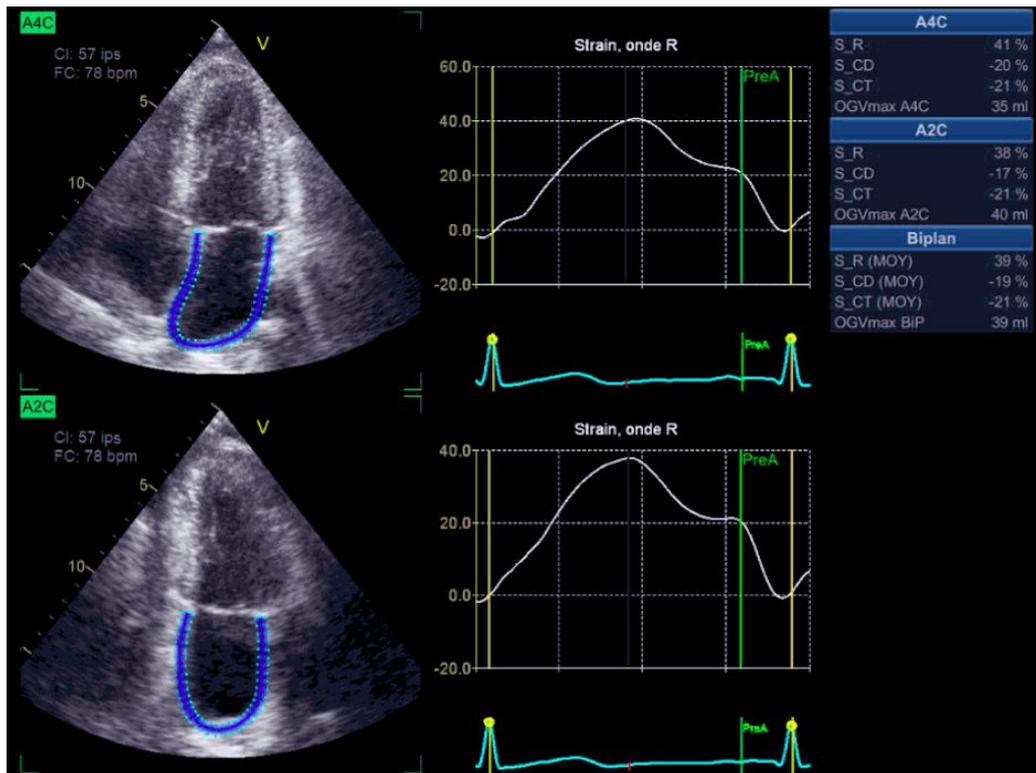
### iii. Strain OG

La fonction de l'OG peut également être étudiée. Celle-ci est liée de manière étroite à la fonction VG et est divisée en 3 parties :

- Réservoir : en systole ventriculaire, elle représente la relaxation et la compliance de l'OG, est fonction de la descente de l'anneau mitral ;
- Conduit : en début de diastole ventriculaire, elle représente le passage passif du sang de l'OG vers le VG, est fonction de la relaxation active et passive du VG ;

- Contraction : en fin de diastole, elle représente la contractilité intrinsèque de l'OG, est fonction de la distensibilité du VG.

Le strain mesure la déformation du myocarde. Sa valeur est négative lorsque les fibres se raccourcissent (contraction), positive lorsqu'elles s'allongent (relaxation), dans les études, c'est la valeur absolue qui est utilisée. Le strain peut être calculé en A4C ou en biplan (40). On peut donc étudier le strain réservoir, conducteur et contractile avec des valeurs normales respectives à 39%, 23% et 17% (41). Le strain OG semble être le paramètre le mieux corrélé aux pressions de remplissage ventriculaire gauche, principalement lorsque la FEVG altérée (42). Des valeurs diagnostiques excellentes sont retrouvées pour un strain OG réservoir inférieur à 18%. C'est cette valeur qui est utilisée comme aide au diagnostic de dysfonction diastolique dans le dernier consensus d'expert de l'EACVI (43).



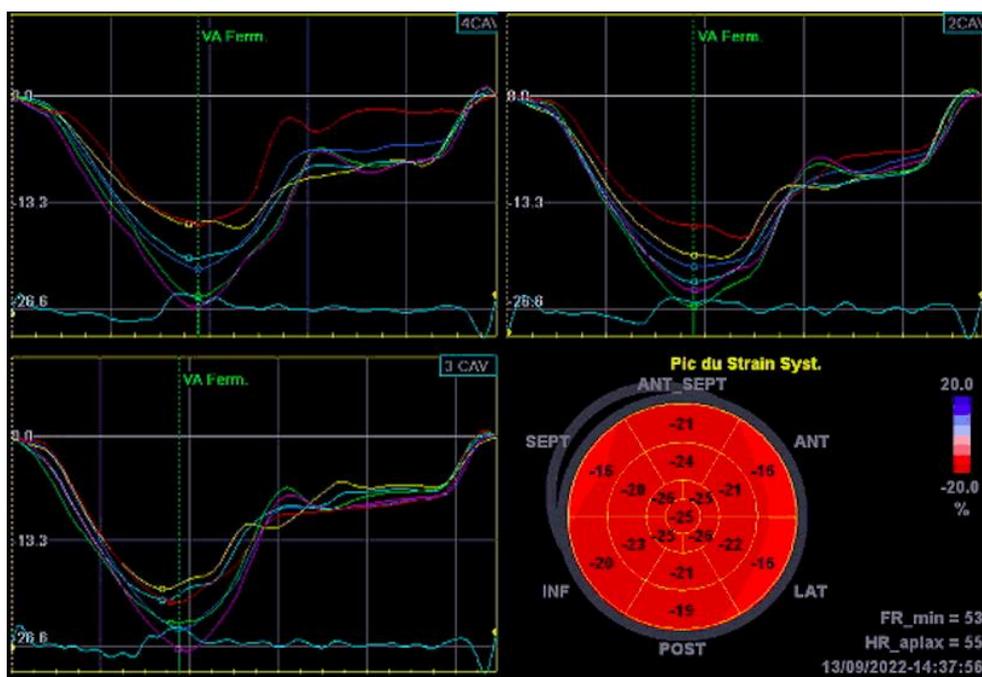
**Figure 9** Exemple de mesure de strain de l'oreillette gauche normale et description des phases de réservoir (R), de conduction (CD) et de contraction (CT)

L'altération du strain OG serait l'un des premiers marqueurs à s'altérer, avec une implication pronostique même en l'absence de dilatation OG (44). Son altération serait associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans la population générale (45).

Ce paramètre n'est pas utilisable en présence de FA.

iv. Strain global longitudinal (SGL)

La dysfonction diastolique est très souvent associée à une dysfonction systolique. La fonction longitudinale est la première à s'altérer et peut être appréciée par l'utilisation du SGL. L'étude du SGL répond au même principe que le strain OG. Il est calculé en moyennant ses valeurs dans les coupes apicales (A4C, apicale 3 cavités (A3C) et apicale 2 cavités (A2C)) (30). Un SGL supérieur à -18% est le plus souvent associé à une dysfonction diastolique (46,47). Son association avec d'autres paramètres tels que la vitesse de l'onde E et le strain OG permet de mieux prédire les pressions de remplissage ventriculaires gauches (48). L'altération du SGL a également un rôle pronostique (49).

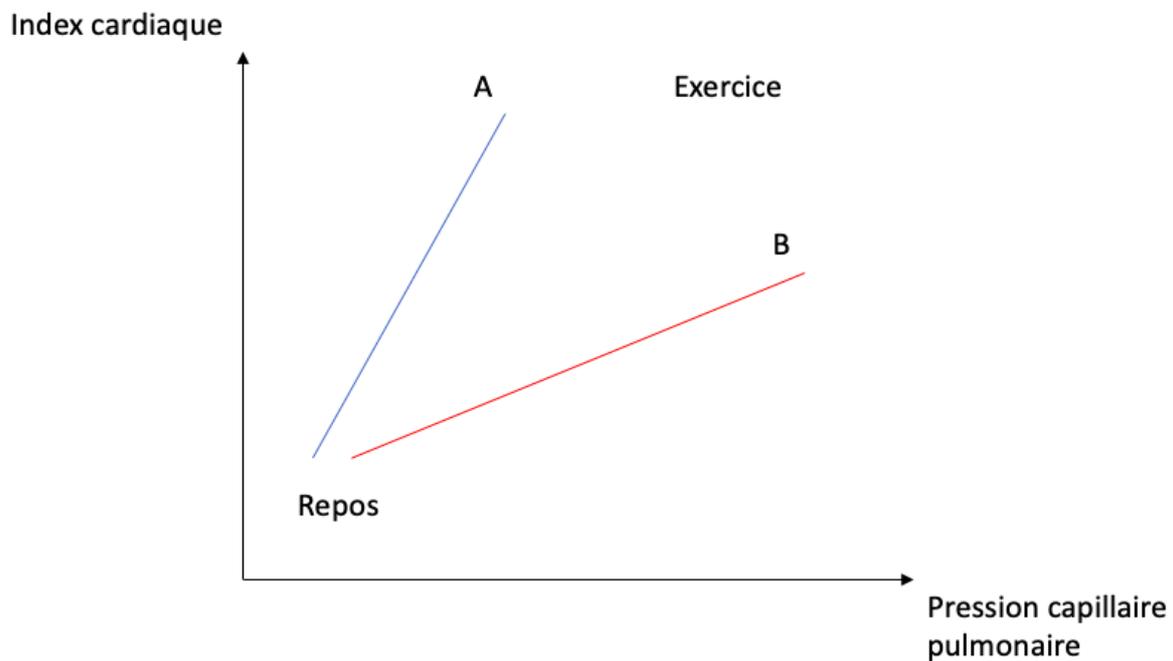


**Figure 10** Exemple de mesure de strain global longitudinal normal

v. Diastolic stress test

Au repos, même en présence d'une dysfonction diastolique, les pressions intra VG peuvent être normales. Cependant à l'effort, dans un contexte de trouble de relaxation et/ou de la compliance, la surcharge volémique induite par l'hyperdébit va augmenter

de manière disproportionnée les pressions intra VG (figure 11). Ainsi l'effort peut démasquer une dysfonction diastolique absente au repos.



**Figure 11** Réponse hémodynamique à l'exercice chez les sujet sains (A) et en présence d'une dysfonction diastolique (B). (50)

Il est donc intéressant d'étudier la fonction diastolique à l'effort (appelé dans la littérature : « diastolic stress test »). L'effort est réalisé sur ergomètre, il est débuté à 25 watts (W) puis augmente de 25 W toutes les 3 minutes, les pressions gauches sont mesurées à 25 ou 50 W sans dépasser 100-120 bpm pour éviter une fusion de l'onde E et de l'onde A empêchant la réalisation du test (36,51). De manière moins fréquente l'effort peut être réalisé sur tapis roulant avec étude de la diastole en récupération ou peut être mimé par un lever de jambe. Le gold standard pour l'étude de la fonction diastolique est la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit avec mesure de la pression capillaire pulmonaire moyenne. Cependant, ce test est peu réalisable en pratique clinique. On préférera la réalisation d'une ETT avec mesure des paramètres

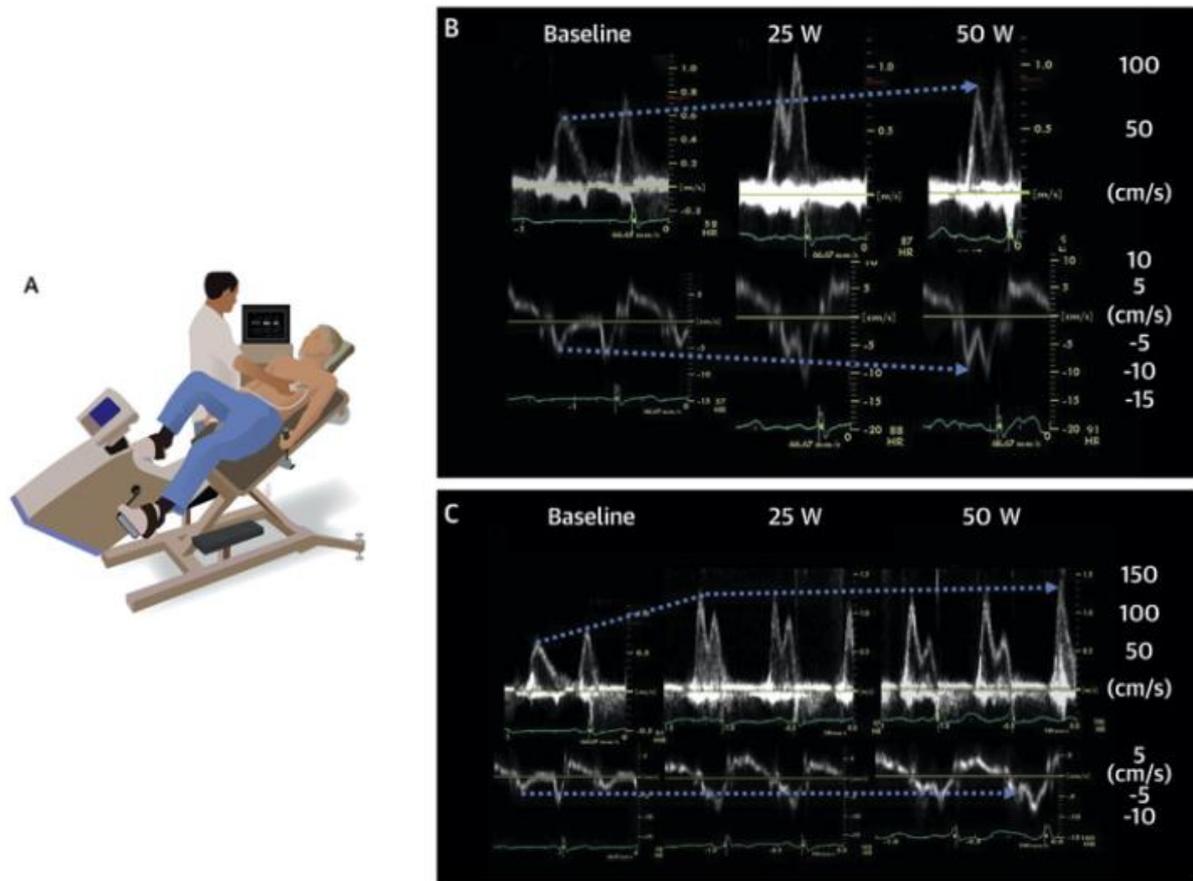
de fonction diastolique précédemment cités qui sont corrélés aux paramètres recueillis en cathétérisme cardiaque (52,53).

Chez les sujets sains, les vitesses de l'onde E et de l'onde E' augmentent en parallèle et le rapport E/E' reste inchangé (54). Le diastolic stress test est donc normal si le rapport E/E' est inférieur à 10 et la Vmax de l'IT est inférieure à 2,8m/s (36,51). En présence d'une dysfonction diastolique, il y aura une augmentation disproportionnée de la vitesse de l'onde E par rapport à la vitesse de l'onde E' entraînant une majoration du rapport E/E'. Le diastolic stress test est donc anormal si le rapport E/E' est supérieur à 14 et la Vmax de l'IT est supérieure à 3,1m/s.

En association avec les paramètres utilisés dans les recommandations de l'EACVI/ASE, il permet d'estimer les pressions de remplissage ventriculaire gauche avec une meilleure sensibilité (52).

La présence d'une dysfonction diastolique à l'effort a été décrite à plusieurs reprises comme ayant une valeur pronostique. Dans la méta-analyse réalisée par Karan Sud MD et al. en 2020 (55), incluant 8 études, il a été observé une association entre l'augmentation du E/E' ou E/A à l'effort et l'hospitalisation ou la mortalité cardiovasculaire. Dans une autre étude menée par Holland DJ et al. en 2010 (56), un rapport E/E' à l'effort supérieur à 14,5 était également associé à l'hospitalisation ou la mortalité cardiovasculaire. Shim CY et al. (57) ont démontré en 2011 que les sujets avec une hypertension pulmonaire induite par l'exercice, définie par une PAPs supérieure à 50mmHg, présentaient un risque accru d'hospitalisation cardiovasculaire ou de mortalité toute cause. L'étude de Omar AMS et al. de 2023 (58) rapporte qu'une vitesse de l'onde E' septal en post effort inférieure à 9cm/s semble être associée à une augmentation significative de la mortalité, d'infarctus du myocarde, d'AVC et

d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire. Dans ces trois dernières études, l'âge moyen variait de 54 à 58 ans avec une proportion de diabète entre 17 et 21%.



**Figure 12** A. Illustration de diastolic stress test réalisé avec échographe et ergomètre ; B. Fonction diastolique normale au repos et à l'effort ; C Fonction diastolique normale au repos mais apparition d'une dysfonction diastolique à l'effort (50)

#### e. Autres outils diagnostiques

##### i. Électrocardiogramme (ECG)

L'ECG peut aider au diagnostic de dysfonction diastolique. L'hypertrophie ventriculaire gauche électrique (59), l'hypertrophie de l'oreillette (60) sont associées à une augmentation du risque de dysfonction diastolique.

##### ii. NT-proBNP

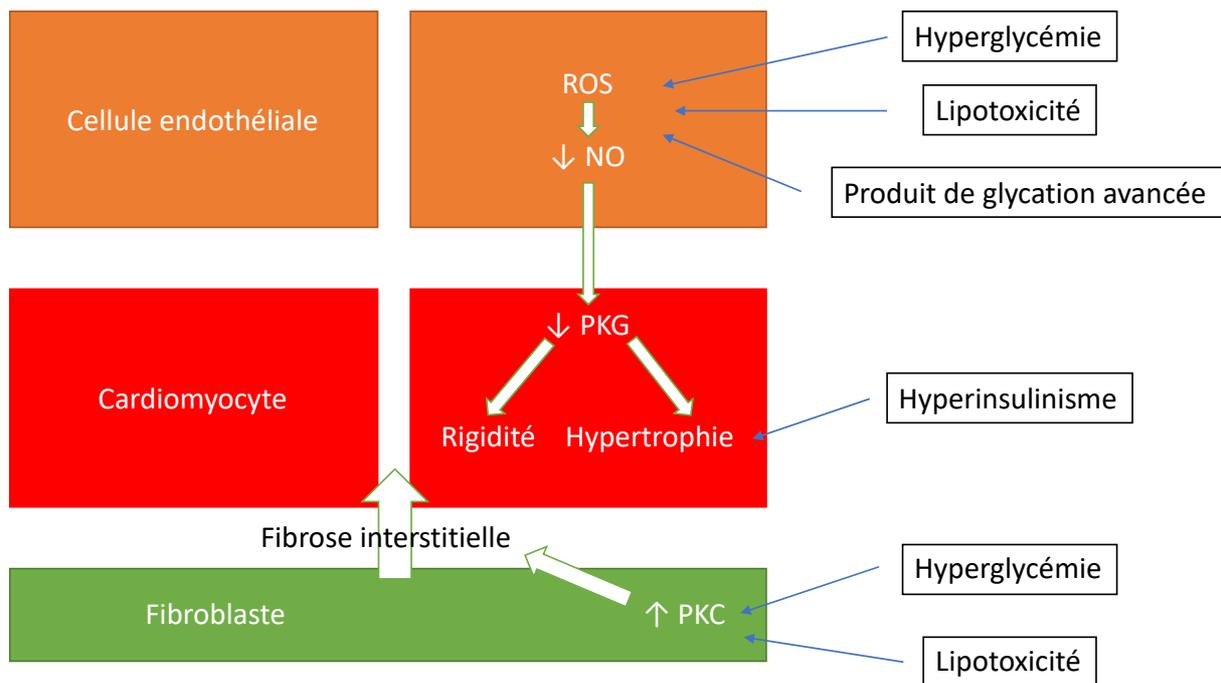
La valeur diagnostique du NT-proBNP seul dans le dépistage de la dysfonction diastolique est faible. En effet le stress engendré sur le myocarde est moindre en comparaison au patient symptomatique. Cependant il peut être intéressant car peu coûteux (61). En association avec les paramètres ETT, il peut permettre de dépister les patients à risque d'insuffisance cardiaque (62). Il faut noter que dans de rares études à faibles effectifs, le E/e' permettait de suivre des modifications de pression artérielle pulmonaire d'occlusion de façon plus fiable que le BNP (63).

### **C. Dysfonction diastolique et cardiomyopathie diabétique**

#### **a. Définition et physiopathologie**

Le diabète de type 2 est défini par l'HAS comme une élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (confirmée par une glycémie à jeûn supérieure à 2 g/l ou deux glycémies à jeûn supérieures à 1,26 g/l ou une hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure à 6,5% (64)) conséquence d'une résistance à l'insuline et/ou d'un déficit insulinosécrétoire. Les complications du diabète se sont longtemps focalisées sur l'atteinte vasculaire du diabète, les classant comme microvasculaires (rétinopathie, neuropathie, néphropathie) et macrovasculaires (coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs). Cependant elles ne résultent pas seulement d'une vasculopathie. En effet, les cardiopathies chez le diabétique sont dans la majorité des cas rapportées à une coronaropathie ou une hypertension artérielle. Pourtant, depuis plusieurs années, est émise l'hypothèse d'une atteinte directe du diabète sur le muscle cardiaque, c'est le concept de cardiomyopathie diabétique. Cette entité a été décrite pour la première fois en 1954 par Ludbaek (65). Elle est reprise et confirmée une vingtaine d'années plus tard par Rubler (66), qui sur une série de 27 autopsies de patients diabétiques, décrit 4 cas de cardiopathies probablement secondaires au diabète puisque sans cause coronaire, hypertensive, valvulaire ou

congénitale. Depuis, il n'y a toujours pas de définition claire de cette entité (64,67). L'utilisation du terme de cardiomyopathie fait référence à sa définition : « maladie du myocarde dans laquelle le muscle cardiaque est structurellement et fonctionnellement anormal en l'absence de maladie coronaire, d'hypertension artérielle, de valvulopathie et de cardiopathie congénitale suffisante pour provoquer l'anomalie myocardique observée » (68). Plusieurs mécanismes en sont à l'origine : l'hyperglycémie, la lipotoxicité, les produits de glycation avancée dans la microcirculation, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme (69). En fonction des mécanismes prépondérants, on pourra distinguer deux phénotypes : restrictif et dilaté. Le phénotype restrictif est secondaire à une dysfonction microvasculaire entraînant une hypertrophie des cardiomyocytes (majorée par l'hyperinsulinisme), une rigidité myocardique et une fibrose interstitielle (majorée par l'hyperglycémie et la lipotoxicité). Le VG ne sera pas dilaté et la dysfonction ventriculaire gauche sera principalement diastolique, c'est le cas le plus fréquent. Le phénotype dilaté est secondaire à une raréfaction microvasculaire entraînant une mort cellulaire (favorisée par la cytotoxicité des produits de glycation avancée) et une fibrose de remplacement (entraînée par l'hyperglycémie et la lipotoxicité). Le VG sera dilaté et la dysfonction ventriculaire gauche sera principalement systolique. Cette fibrose décrite dans les deux phénotypes est retrouvée sur les biopsies myocardiques et IRM cardiaques des patients atteints (70).



**Figure 13** Physiopathologie de la cardiomyopathie diabétique de phénotype restrictif ;  
 ROS : espèce réactive de l'oxygène, NO : Oxyde de nitrite, PKG : protéine kinase G,  
 PKC : protéine kinase C. (69)

## b. Épidémiologie

Le diabète est un problème de santé publique, selon les données de Santé Publique France, il concerne 5,3% de la population. Les patients diabétiques sont à risque d'insuffisance cardiaque, c'est le stade A de l'insuffisance cardiaque (1). La dysfonction diastolique asymptomatique chez ces patients est très fréquente même en l'absence d'HTA et de coronaropathie, avec une prévalence de l'ordre de 75% (71). Elle est d'autant plus sévère et fréquente que le degré de dérégulation du glucose s'aggrave (72). Elle est un prédicteur d'évènements cardiovasculaires et de mortalité (73,74). La probabilité de développer de l'insuffisance cardiaque clinique en sa présence est plus élevée que dans la population générale (18). Ainsi, l'insuffisance cardiaque clinique touche entre 10 et 30% des patients diabétiques (67,75,76).

### **c. Diagnostic**

Les complications cardiaques du diabète ont longtemps été réduites à l'atteinte coronarienne. Cela a amené la communauté cardiologique à réaliser de nombreux tests d'ischémie non invasifs ou coroscanners chez ces patients. En effet une méta-analyse récente montre une diminution faible mais significative des évènements cardiovasculaires chez ces patients dépistés (77). Cependant les essais randomisés pris indépendamment sont majoritairement négatifs. Le dépistage systématique de la coronaropathie chez le patient asymptomatique n'est donc plus recommandé (64). En sus du risque coronaire, le diabète expose à une dysfonction diastolique qui ferait le lit de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Cela nous pousse à vouloir mieux caractériser la fonction diastolique pour dépister la cardiomyopathie diabétique. Comme exposé auparavant, il est possible de l'explorer tant à l'effort qu'au repos. En effet, selon les conclusions de l'étude de Nishi T et al. (78), la réalisation d'un « diastolic stress test » chez des patients diabétiques asymptomatiques pourrait améliorer le dépistage de la dysfonction diastolique. De plus, ce test aurait une valeur pronostique. Dans une autre étude menée par Kim SA et al. (79), incluant des patients diabétiques sans antécédents de cardiopathie, la détection d'une dysfonction diastolique à l'effort, définie par l'altération de la vitesse de l'onde E', était associée à une augmentation significative du risque de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Cette approche fournissait une meilleure valeur pronostique que les paramètres de repos.

Cependant peu d'études sont disponibles et l'échocardiographie repos couplée au « diastolic stress test » n'est pas recommandée en première intention chez le diabétique indemne d'insuffisance cardiaque clinique.

## **D. Objectifs**

Notre hypothèse de travail est que certains patients diabétiques de type 2 ont une dysfonction diastolique qui n'est pas mise en évidence par les critères ETT au repos mais qui serait révélée par le « diastolic stress test ». De la même façon que l'on dépiste une coronaropathie silencieuse chez le diabétique, nous proposons de dépister à l'effort une dysfonction diastolique « latente » ou « silencieuse » au repos.

Notre objectif est d'étudier l'impact pronostique à 1 an d'une dysfonction diastolique évaluée à l'effort dans une cohorte de patients diabétique de type 2 en prévention primaire cardiovasculaire.

## **II. Matériel et méthode**

### **A. Population étudiée**

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique réalisée au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille. L'inclusion de patient était réalisée de juin 2021 à mai 2023, le suivi de patient s'est poursuivi jusqu'en août 2023. Ces patients étaient issus de la cohorte PRECIDIAB toujours en cours. L'étude était approuvée par un comité d'éthique, et renseignée dans *clinical trial* au numéro NCT04583800. A leur inclusion, les patients recevaient une information claire et loyale et signaient un consentement écrit. Les patients inclus étaient diabétiques de type II, indemnes d'insuffisance cardiaque clinique.

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Personnes âgées de plus de 18ans ;
- Personnes en mesure de comprendre l'information délivrée et de s'y opposer ;
- Patient diabétique de type II indemne d'insuffisance cardiaque clinique ;
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale ;

- Patient acceptant de signer le formulaire de consentement éclairé

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Patient mineur ;
- Patient sous tutelle ou curatelle ;
- Patient privé de liberté ;
- Patient refusant de participer à l'étude ;
- Femme enceinte ou allaitante ;
- Patient en situation d'urgence ;
- Patient dément ;
- Patient présentant une insuffisance cardiaque clinique, définie par un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les patients avec un SGL du VG inférieur à 16% et un rapport E/E' supérieur à 14, initialement exclus de la cohorte PRECIDIAB étaient inclus dans notre étude

## **B. Variables étudiées**

Les patients étaient inclus au terme d'une consultation spécialisée avec un cardiologue incluant interrogatoire, examen clinique, ECG 12 dérivations, biologie standard et échographie de repos et d'effort.

Une consultation de suivi était également réalisée à un an par un cardiologue permettant la réalisation d'un nouvel interrogatoire, un examen clinique, un ECG 12 dérivations, une biologie standard et une échographie de repos seule.

### **a. Variables cliniques et biologiques**

Les variables cliniques étaient recueillies lors de l'interrogatoire et l'examen clinique des patients. Elles comprenaient :

- Les facteurs de risque cardiovasculaire : sexe, indice de masse corporelle (IMC), tabagisme, HTA, dyslipidémie ;

- Les atteintes vasculaires périphériques du diabète : coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), athérome des troncs supra-aortiques (TSA), AVC ischémique ;
- La présence d'insuffisance cardiaque clinique ;
- Le traitement antidiabétique du patient.

L'ECG réalisé permettait de connaître le rythme du patient, la présence d'hypertrophie de l'oreillette gauche (onde P bifide ou de durée supérieure à 120 ms) et/ou du ventricule gauche (amplitude de l'onde R en aVL supérieure à 11 mm ou indice de Cornell supérieur à 20 mm chez la femme et 28 mm chez l'homme).

Une prise de sang était réalisée pour dosage du NT-proBNP, du LDL cholestérol, de l'HbA1c, de la créatinémie, de la numération formule sanguine et de la CRP.

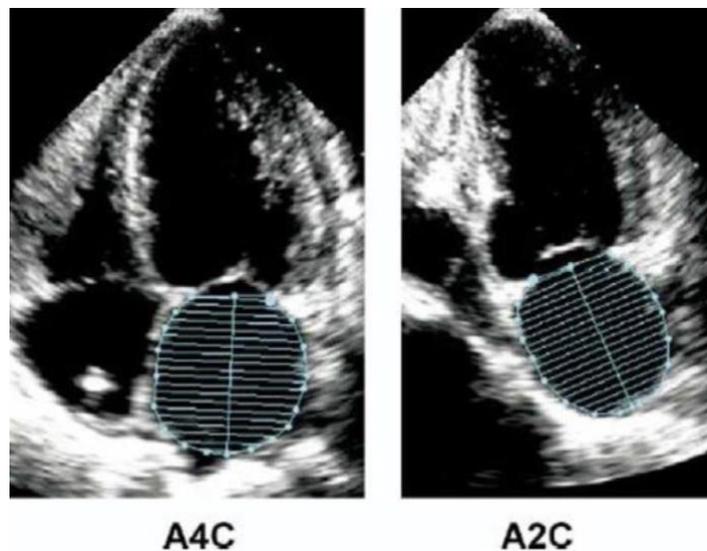
#### **b. Paramètres échographiques de repos**

Les ETT étaient réalisées sur des appareils General Electric Vivid E9 ou E95, le post traitement des données sur le logiciel ViewPoint 6 de General Electric.

L'ETT était exhaustive mais se focalisait principalement sur la mesure et l'analyse des paramètres de fonction diastolique utilisés dans les recommandations de l'EACVI/ASE (36).

Les vitesses de l'onde E et A, permettant ensuite le calcul du rapport E/A, étaient mesurées en doppler pulsé au sommet de l'entonnoir mitral en coupe A4C. Les vitesses de l'onde E' latérale et septale, permettant ensuite le calcul du rapport E/E' moyenné, étaient obtenues en doppler tissulaire et pulsé au point d'intersession valvulaire mitral sur le VG à sa partie latérale et septale en coupe A4C. Pour ces paramètres, la taille du volume d'échantillonnage, le filtre de paroi et le gain étaient réglés afin d'obtenir le meilleur signal spectral possible.

Le volume de l'OG était calculé grâce à la méthode du Simpson biplan. L'endocarde de l'OG était tracé pendant la télésystole, le contour était fermé au niveau de la valve mitrale par une ligne droite reliant ses deux extrémités. Les coupes A4C et A2C étaient utilisées avec une profondeur permettant de délimiter le toit de l'OG. Le tracé devait exclure l'auricule et les veines pulmonaires. La technique de sommation des disques était utilisée. Dans celle-ci, les volumes d'une pile de disques modélisés dans les deux plans sont additionnés en connaissant leur hauteur et diamètre respectif et en supposant l'OG de forme ovale.

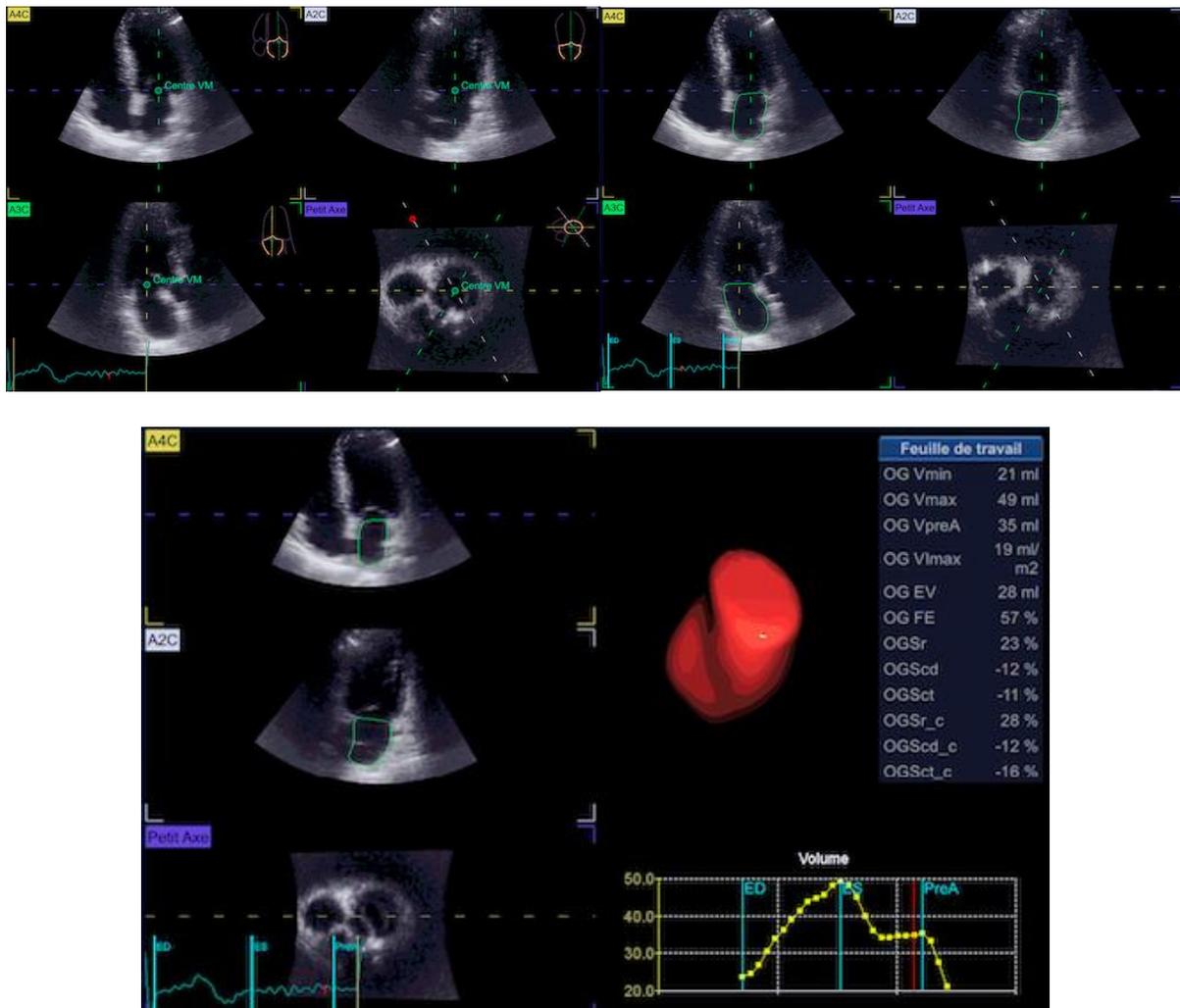


**Figure 14** Calcul du volume de l'OG grâce à la méthode du Simpson biplan (30)

La vitesse maximale de l'IT était obtenue en doppler continu en s'alignant sur l'insuffisance tricuspide visualisé en doppler couleur sur les coupes A4C ou parasternale. Le contraste et le gain étaient ajustés afin d'obtenir le meilleur signal spectral possible.

D'autres paramètres non présents dans ces recommandations étaient analysés. Le strain OG était calculé dans un premier temps en 2D. Les coupes A4C et A2C étaient utilisées avec des profondeurs identiques et permettant de délimiter le toit de l'OG. Grâce à trois repères placés sur l'OG (toit de l'OG et bases latérale et septale en coupe

A4C et bases antérieure et inférieure en coupe A2C), le logiciel délimitait des régions myocardiques d'intérêt entre l'endocarde et l'épicarde de l'OG ajustables manuellement par la suite. Les valeurs de strain étaient ensuite moyennées en coupe A4C et A2C prenant comme référence les QRS. C'est le strain réservoir qui était utilisé. Il était ensuite calculé en 3D. Pour cela, il suffisait d'une acquisition en 3D sur plusieurs cycles. Après avoir placé les 3 repères au centre de la valve mitrale et les 3 axes entre le centre de la valve mitrale et le toit de l'OG, le logiciel délimitait l'endocarde de l'OG, ajustable manuellement, puis calculait les différents volumes et strain OG. Le strain OG réservoir 3D était utilisé. Le SGL du VG a également été utilisé. Les coupes A3C, A4C et A2C étaient utilisées avec une profondeur identique. Trois repères sont placés sur chacune des coupes (à l'apex et bases antéroseptale et postérieure A3C et bases antérolatérale et inferoseptale en A4C et bases antérieure et inférieure en A2C) permettant de délimiter des régions myocardiques d'intérêt entre l'endocarde et l'épicarde du VG ajustables manuellement par la suite. Les valeurs de strain étaient ensuite moyennées en coupe A3C, A4C et A2C prenant comme référence les QRS. C'est le SGL moyen du VG qui était utilisé.



**Figure 15** Différentes étapes du calcul du strain OG 3D.

### **c. Paramètres échographiques d'effort**

L'ETT d'effort était réalisée dans les suites immédiates de celle de repos à l'aide du même appareil, analysée sur le même logiciel. L'effort était réalisé à l'aide d'un ergomètre. L'analyse de la fonction diastolique était réalisée à 25 W. A l'exception des mesures 3D, les paramètres de fonction diastolique recueillis étaient les mêmes qu'au repos. L'ETT d'effort était poursuivie permettant de dépister l'ischémie au pic de l'effort.

### **C. Définition de la dysfonction diastolique**

La dysfonction diastolique de repos était définie par les algorithmes de diagnostic de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez les sujets ayant une FEVG

normale ou altérée, issus des recommandations de l'évaluation de la fonction diastolique de l'EACVI/ASE (36) (figures 6 et 7). C'est cette définition qui a été utilisée pour l'analyse principale.

De manière exploratoire, nous avons utilisé des critères plus larges se basant sur la figure 8 des recommandations de l'EACVI/ASE (36), permettant de définir plusieurs groupes :

- Fonction diastolique normale :  $E/A$  entre 0,8 et 2,  $E/E' < 10$ ,  $V_{max} IT < 2,8m/s$ , OG non dilatée ;
- Dysfonction diastolique :
  - o Grade I :  $E/A < 0,8$  ;
  - o Grade II :  $E/E'$  entre 10 et 14 ou  $V_{max} IT > 2,8m/s$  ou OG dilatée ;
  - o Grade III :  $E/A > 2$  (+ un critère  $E/E'$  entre 10 et 14 ou  $V_{max} IT > 2,8m/s$  ou OG dilatée) ou  $E/E' > 14$ .

Comme précédemment utilisé dans la littérature (78), la dysfonction diastolique d'effort était définie par l'augmentation du rapport  $E/E'$  par rapport au repos et à une élévation du rapport  $E/E' > 10$  au faible effort (25 W). Une analyse de cette population était également.

#### **D. Pronostic à un an**

Le pronostic à un an était évalué sur un critère de jugement principal échographique :

- La diminution de plus de 15% du SGL du VG.

A titre exploratoire nous avons également relevé :

- L'apparition de MACE défini par une arythmie supraventriculaire, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, un décès, un accident vasculaire cérébral ;
- L'augmentation du taux de NT-proBNP.

#### **E. Statistiques**

La population était divisée en 3 groupes selon la présence d'une dysfonction diastolique absente, présente ou indéterminée.

Les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et leur écart type en cas de distribution normale, par leur médiane ainsi que leur 1er et 3ème quartile si la distribution n'était pas normale. Les variables qualitatives étaient décrites par leur effectif et leur fréquence en pourcentage. Un test d'ANOVA était réalisé pour comparer les variables quantitatives des 3 groupes suivant une loi normale ou un test de Kruskal-Wallis en cas de variables quantitatives ne suivant pas une loi normale. Un test de Chi-2 d'indépendance était utilisé pour les variables qualitatives. Pour toutes nos analyses, une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

Une régression logistique a été réalisée afin de rechercher une association entre les différents paramètres et la survenue d'une dysfonction diastolique à l'effort.

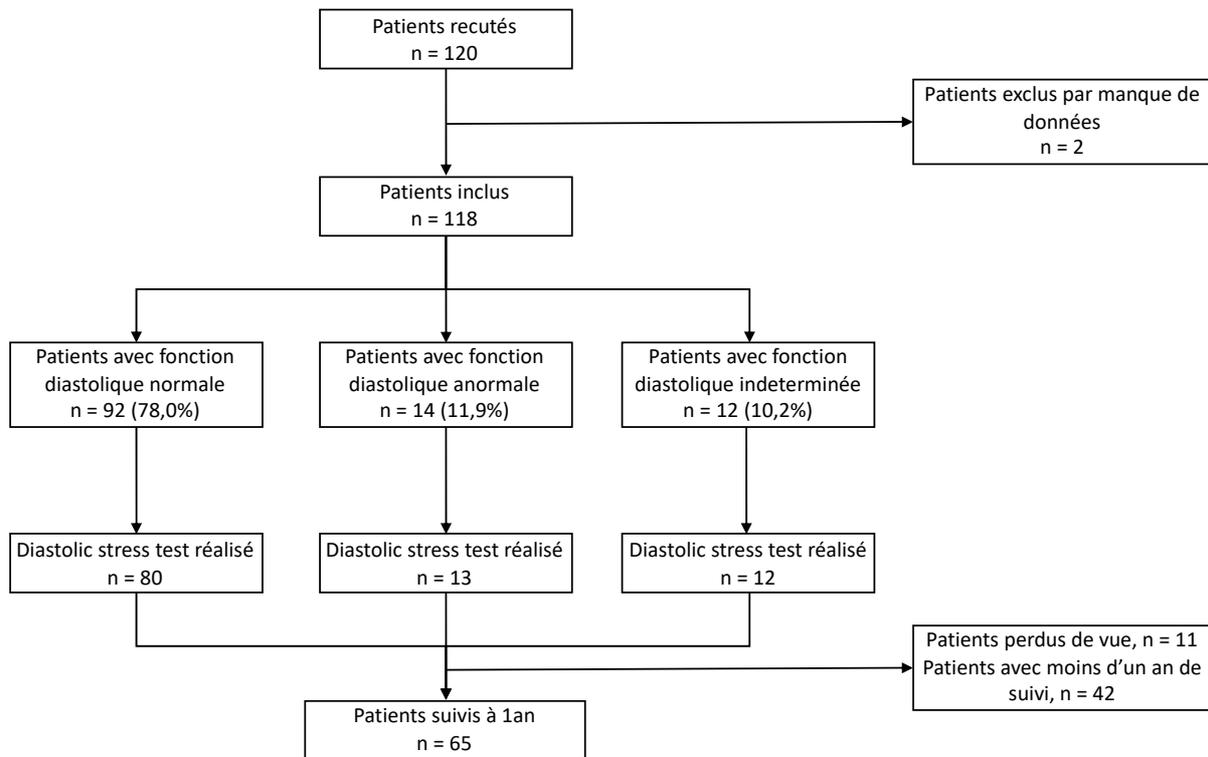
Le logiciel R (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) était utilisé pour réaliser l'ensemble des statistiques.

### **III. Résultats**

#### **A. Diagramme de flux**

Nous avons recruté 120 patients de juin 2022 à mai 2023. Parmi eux, 2 n'ont pas été inclus car nous ne disposions pas des données échocardiographiques. Nous avons donc analysé 118 patients, 92 (78,0%) avec une fonction diastolique normale (dont 80 avec un diastolic stress test disponible), 14 (11,9%) avec une fonction diastolique anormale et 12 (10,2%) avec une fonction diastolique indéterminée. Le suivi s'est poursuivi jusqu'en août 2023, 11 patients ont été perdus de vue, 42 n'avaient pas encore réalisé leur consultation de suivi. Le suivi à 1 an comportait 65 patients et parmi

eux 52 patients avec une fonction diastolique normale dont 45 avec un diastolic stress test réalisé.



**Figure 16** Diagramme de flux.

## **B. Caractéristique des patients de la population globale**

Les caractéristiques clinico-biologiques de la population globale sont décrites dans le tableau 1. La population étudiée était majoritairement masculine (68.4%) avec un âge médian de 59.00 [52.00, 65.00] ans et obèse avec un IMC médian de 30.39 [27.19, 33.78] kg/m<sup>2</sup>. Le diabète évoluait en moyenne depuis 9 ans. La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires était de 16,2% pour le tabagisme, 76,1% pour l'HTA et 56,9% pour la dyslipidémie. Celle des complications vasculaires était de 4,4% pour la coronaropathie, 4,4% pour l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, 2,7% pour l'athérome des troncs supra aortiques et 8% pour l'AVC ischémique.

La majorité des patients étaient traités pour leur diabète, la metformine était le traitement le plus utilisé (83,9%) suivi des sulfonylurées (28,4%), de l'insuline (28,2%) puis des inhibiteurs SGLT-2 (21%).

La majorité des patients étaient en rythme sinusal (98,2%), 45,2% avait une hypertrophie de l'oreillette gauche électrique.

Pour la biologie, l'HbA1c médian était à 7.10 [6.40, 8.10] %, le NT proBNP à 29.00 [12.00, 61.00] ng/l, la troponine à 8.00 [5.00, 11.00] ng/l, la créatinémie à 8.00 [7.00, 10.00] mg/l.

Il n'y a pas de différence significative sur les caractéristiques cliniques et biologiques entre les groupes. Cependant on note une tendance non significative à une augmentation du NT-proBNP dans les groupes avec fonction diastolique anormale et indéterminée. Toutefois, les taux de peptides natriurétiques restent dans la norme (<125 pg/mL).

	<b>Population générale (n = 118)</b>	<b>Fonction diastolique</b>			<b>P value</b>
		<b>Normale (n=92)</b>	<b>Anormale (n=14)</b>	<b>Indéterminée (n=12)</b>	
<b>Clinique</b>					
Age (année)	59.00 [52.00, 65.00]	59.00 [53.00, 65.00]	58.50 [52.00, 66.25]	53.00 [47.50, 65.50]	0.791
Sexe masculin, n (%)	78 (68.4)	60 (68.2)	9 (64.3)	9 (75.0)	0.838
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.39 [27.19, 33.78]	29.94 [26.90, 33.98]	31.99 [29.95, 34.32]	30.06 [28.95, 32.24]	0.306
Durée d'évolution du diabète (année)	9.00 [2.50, 16.00]	9.00 [3.00, 15.75]	12.00 [1.00, 25.00]	8.00 [2.75, 17.75]	0.847
Tabagisme, n (%)	19 (16.2)	15 (16.5)	3 (21.4)	1 (8.3)	0.659
HTA n (%)	89 (76.1)	69 (75.8)	11 (78.6)	9 (75.0)	0.971
Dyslipidémie, n (%)	62 (56.9)	46 (55.4)	7 (50.0)	9 (75.0)	0.377
Coronaropathie, n (%)	5 (4.4)	3 (3.4)	1 (7.1)	1 (9.1)	0.599
AOMI, n (%)	5 (4.4)	4 (4.5)	0 (0.0)	1 (9.1)	0.542
Athérome des TSA, n (%)	3 (2.7)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.628
AVC ischémique, n (%)	8 (6.8)	8 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.293
VOP moyenne (m/s)	13.47 [11.90, 14.40]	13.44 [11.80, 14.43]	13.97 [12.80, 14.37]	12.80 [10.95, 13.73]	0.251
<b>Traitement antidiabétique</b>					
Injectables (%)					0.261
Agonistes du GLP1	19 (16.2)	14 (15.2)	1 (7.1)	4 (36.4)	
Insuline	33 (28.2)	27 (29.3)	5 (35.7)	1 (9.1)	
Metformine, n (%)	94 (83.9)	71 (81.6)	13 (100.0)	10 (83.3)	0.242
Sulfonylurées, n (%)	29 (28.4)	26 (32.5)	1 (8.3)	2 (20.0)	0.184
Glinides, n (%)	17 (17.0)	14 (17.9)	1 (8.3)	2 (20.0)	0.686
Inhibiteurs alpha-glucosidases, n (%)	2 (2.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	0.156
Inhibiteur DPP4, n (%)	17 (17.3)	11 (14.3)	2 (16.7)	4 (44.4)	0.077

Inhibiteurs SGLT2, n (%)	21 (21.0)	17 (21.8)	2 (16.7)	2 (20.0)	0.918
<b>ECG</b>					
Rythme sinusal, n (%)	111 (98.2)	86 (97.7)	13 (100.0)	12 (100.0)	0.749
Hypertrophie oreillette gauche, n (%)	42 (45.2)	33 (44.6)	2 (25.0)	7 (63.6)	0.242
Hypertrophie ventricule gauche, n (%)	2 (2.1)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.772
<b>Biologie</b>					
HbA1c (%)	7.10 [6.40, 8.10]	7.30 [6.45, 8.15]	6.65 [6.18, 7.62]	6.90 [6.38, 7.67]	0.347
NT-proBNP (ng/l)	29.00 [12.00, 61.00]	25.00 [10.00, 55.00]	40.50 [28.75, 71.00]	44.50 [29.00, 133.25]	0.059
Troponine (ng/l)	8.00 [5.00, 11.00]	8.00 [5.00, 11.00]	8.00 [6.75, 10.00]	8.00 [5.75, 9.25]	0.974
Créatinémie (mg/l)	8.00 [7.00, 10.00]	8.00 [7.00, 10.00]	8.00 [7.00, 9.00]	8.50 [7.00, 9.75]	0.790
LDL cholestérol (g/l)	1.00 [0.79, 1.32]	0.97 [0.80, 1.33]	1.13 [0.80, 1.30]	0.93 [0.76, 1.17]	0.721
Hémoglobine (g/dl)	14.50 [13.60, 15.40]	14.30 [13.50, 15.40]	14.70 [14.28, 15.03]	14.85 [14.38, 16.10]	0.287
CRP (mg/l)	1.94 [0.97, 3.89]	1.96 [0.96, 4.11]	1.61 [1.09, 2.61]	1.87 [1.00, 2.46]	0.700

**Tableau 1** Caractéristiques clinico-biologiques de la population globale.

Les caractéristiques échocardiographique de repos de la population globale sont décrites dans le tableau 2. L'échocardiographie permettait d'observer un ventricule gauche non dilaté avec DTD médian à 46 [43.00, 50.00] mm et non hypertrophié avec une masse ventriculaire gauche (MVG) médiane à 70 [62.00, 82.75] g/m<sup>2</sup>. La MVG était cependant significativement plus élevée en cas de fonction diastolique anormale ou indéterminée avec des valeurs respectives à 74.00 [71.00, 89.00] g/m<sup>2</sup> et 77.00 [70.75, 89.25] g/m<sup>2</sup> (p= 0,029). La fonction systolique était globalement préservée avec une FEVG médiane à 64.29 [58.71, 68.60] % et un SGL VG médian à 18.25 [17.25, 20.28] %.

Les paramètres de fonction diastolique sont bien décrits dans ce tableau, l'onde E médiane était à 0.63 [0.58, 0.72] m/s, l'onde E' latérale à 9.70 [7.93, 11.07] cm/s, septal à 7.45 [6.03, 8.63] cm/s, le rapport E/E' à 8.00 [6.76, 9.29], le volume de l'OG à 28.00 [22.00, 34.00] ml/m<sup>2</sup> et la Vmax de l'IT à 2.45 [2.30, 2.69] m/s. La prévalence de la dysfonction diastolique, en se référant aux critères élargis, était de 63,6% (33,9% de grade I et 29,7 de grade II). En utilisation les dernières recommandations de l'ESC, sa prévalence chute à 11,9%.

	<i>Population générale</i>	<i>Fonction diastolique</i>			<i>P value</i>
	<i>(n=118)</i>	<i>Normale (n=92)</i>	<i>Anormale (n=14)</i>	<i>Indéterminée (n=12)</i>	
DTDVG (mm)	46.00 [43.00, 50.00]	46.00 [43.00, 50.00]	48.00 [44.00, 50.00]	47.00 [42.75, 49.25]	0.661
MVG (g/m <sup>2</sup> )	70.00 [62.00, 82.75]	68.00 [60.50, 81.00]	74.00 [71.00, 89.00]	77.00 [70.75, 89.25]	0.029
H/R	0.40 [0.35, 0.45]	0.40 [0.35, 0.44]	0.38 [0.36, 0.45]	0.43 [0.36, 0.46]	0.764
FEVG (%)	64.29 [58.71, 68.60]	64.22 [58.69, 68.72]	64.06 [61.33, 68.67]	64.29 [57.12, 66.65]	0.722
SGL VG (%)	18.25 [17.25, 20.28]	18.00 [17.20, 19.30]	18.50 [18.10, 20.60]	20.80 [17.55, 22.83]	0.126
DTDVD (mm)	28.00 [27.00, 30.00]	28.75 [26.00, 30.00]	29.00 [27.00, 31.00]	28.00 [26.75, 30.50]	0.457
TAPSE (mm)	24.00 [21.00, 26.00]	24.00 [21.00, 26.00]	25.50 [22.88, 26.00]	22.50 [20.75, 26.25]	0.241
Onde E (cm/s)	0.63 [0.58, 0.72]	0.60 [0.54, 0.70]	0.63 [0.60, 0.78]	0.80 [0.63, 0.83]	0.042
Onde A (cm/s)	0.80 [0.63, 0.89]	0.72 [0.60, 0.84]	0.90 [0.80, 1.10]	0.90 [0.83, 1.00]	<0.001
TDE (ms)	224.00 [190.00, 255.00]	220.50 [186.00, 252.50]	237.50 [204.75, 284.25]	250.00 [213.00, 285.50]	0.113
E/A	0.80 [0.71, 1.05]	0.80 [0.71, 1.17]	0.74 [0.63, 0.90]	0.84 [0.72, 0.91]	0.249
Flux mitral (%)					<0.001
Normal	46 (39.0)	44 (47.8)	0 (0)	1 (8.3)	
Trouble de la relaxation	61 (51.7)	46 (50.0)	10 (71.4)	5 (41.7)	

Pseudo-normal	11 (9.3)	2 (2.2)	4 (28,6)	6 (50.0)	
Restrictif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
E' latéral (cm/s)	9.70 [7.93, 11.07]	10.00 [8.15, 11.70]	8.50 [7.00, 9.00]	8.00 [6.92, 9.00]	0.001
E' septal (cm/s)	7.45 [6.03, 8.63]	7.80 [6.73, 9.00]	5.60 [5.00, 7.90]	6.38 [6.00, 7.58]	0.001
E/E' moyenné	8.00 [6.76, 9.29]	7.62 [6.42, 8.52]	9.82 [9.11, 12.11]	10.42 [8.75, 11.95]	<0.001
Volume OG (ml/m <sup>2</sup> )	28.00 [22.00, 34.00]	26.00 [20.00, 30.00]	41.00 [37.25, 43.00]	39.00 [35.50, 45.00]	<0.001
Vmax IT (m/s)	2.45 [2.30, 2.69]	2.40 [2.30, 2.60]	2.87 [2.84, 2.92]	2.43 [2.40, 2.53]	<0.001
Grade de dysfonction diastolique, critères élargis, n (%)					<0.001
0	43 (36.4)	43 (46.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1	40 (33.9)	39 (42.4)	0 (0.0)	1 (8.3)	
2	35 (29.7)	10 (10.9)	14 (100.0)	11 (91.7)	

**Tableau 2** Caractéristiques échocardiographiques de repos de la population globale.

Les caractéristiques échocardiographiques d'effort de la population globale sont décrites dans le tableau 3. Seulement la moitié de la population a réalisé un effort supérieur à 85% de la fréquence maximale théorique (FMT). Les paramètres d'évaluation de la fonction diastolique au faible effort (25 W) ne différaient pas de manière significative entre les groupes. La prévalence de la dysfonction diastolique était de 26,9% dans la population générale et de 26,2%, 23,1% et 36,4% respectivement en cas de fonction diastolique normale, anormale et indéterminée. On ne retrouvait pas non plus de différence significative sur le SGL VG, sa valeur médiane dans la population générale était de 18,9 [17.40, 19.80] %. Les troubles de la cinétique étaient plus fréquents en cas de fonction anormale (14,3%) et indéterminée (16,7%).

	<b>Population générale</b> (n=118)	<b>Fonction diastolique</b>			<b>P value</b>
	<b>Normale</b> (n=92)	<b>Anormale</b> (n=14)	<b>Indéterminée</b> (n=12)		
<b>25 W</b>					
Onde E (cm/s)	0.90 [0.70, 1.00]	0.90 [0.70, 1.00]	0.80 [0.70, 0.89]	0.91 [0.78, 1.10]	0.513
Onde A (cm/s)	0.96 [0.80, 1.11]	0.97 [0.80, 1.12]	0.94 [0.82, 1.09]	0.93 [0.85, 1.03]	0.844
E/A	0.91 [0.78, 1.12]	0.93 [0.78, 1.11]	0.88 [0.75, 0.97]	1.05 [0.77, 1.24]	0.377
E' latéral (cm/s)	11.85 [10.00, 14.00]	11.70 [10.00, 14.00]	12.15 [11.00, 13.75]	11.00 [9.00, 15.00]	0.852
E' septal (cm/s)	10.00 [8.00, 12.00]	10.00 [8.00, 12.00]	9.75 [8.12, 12.00]	10.00 [8.00, 12.00]	0.892
E/E' moyenné	8.12 [6.48, 10.50]	8.06 [6.53, 10.45]	7.23 [6.72, 8.82]	8.86 [6.36, 12.15]	0.677
Vmax IT (m/s)	2.88 [2.40, 3.00]	2.88 [2.40, 3.00]	2.85 [2.38, 3.00]	3.00 [2.85, 3.20]	0.474
Dysfonction diastolique n (%)	28 (26.9)	21 (26.2)	3 (23.1)	4 (36.4)	0.735
SGL VG (%)	18.90 [17.40, 19.80]	19.00 [17.90, 19.80]	17.10 [15.00, 17.40]	19.50 [18.00, 21.50]	0.196
<b>Pic de l'effort</b>					
Pourcentage de FMT (%)	85.98 [75.45, 90.12]	85.89 [76.93, 89.76]	87.43 [71.71, 92.49]	83.06 [78.41, 89.75]	0.937
Trouble de la cinétique n (%)	7 (6.0)	3 (3.3)	2 (14.3)	2 (16.7)	0.073

**Tableau 3** Caractéristiques échocardiographiques de repos de la population globale.

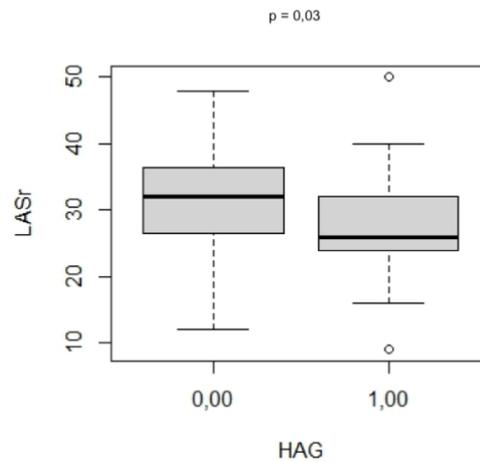
Les caractéristiques du strain de l'oreillette gauche (exprimés en valeur absolue) dans la population globale sont décrites dans le tableau 4. Dans la population globale, les strain OG 2D réservoir, conduction et contraction médians sont respectivement de 29.00 [24.00, 35.50], 13.00 [10.50, 18.00] et 15.00 [12.00, 19.00] % au repos et de 39.50 [34.00, 44.75], 19.00 [15.00, 25.75] et 19.00 [15.25, 24.00] % à l'effort, sans différences significatives entre les groupes. Le strain OG réservoir semble plus fréquemment inférieur à 18% dans les groupes fonction diastolique anormale (21,4%) et indéterminée (14,3%), mais là encore il n'y a pas de différence significative.

	<b>Population générale</b> (n=118)	<b>Fonction diastolique</b>			<b>P value</b>
		<b>Normale</b> (n=92)	<b>Anormale</b> (n=14)	<b>Indéterminée</b> (n=12)	
<b>Repos</b>					
Strain OG réservoir 2D (%)	29.00 [24.00, 35.50]	29.00 [24.00, 35.75]	27.50 [24.25, 35.00]	24.00 [22.00, 33.50]	0.639
Strain OG conduction 2D (%)	13.00 [10.50, 18.00]	14.00 [11.00, 18.00]	12.50 [9.25, 15.50]	11.00 [9.50, 15.00]	0.507
Strain OG contraction 2D (%)	15.00 [12.00, 19.00]	15.00 [12.00, 19.00]	16.00 [14.25, 19.00]	14.00 [12.50, 19.00]	0.654
Strain OG réservoir 2D < 18%, n (%)	8 (7.8)	4 (4.9)	3 (21.4)	1 (14.3)	0.081
Strain OG contraction 2D < 8%, n (%)	12 (11.7)	9 (11.0)	2 (14.3)	1 (14.3)	0.915
Strain OG contraction 2D < 14%, n (%)	39 (37.9)	33 (40.2)	3 (21.4)	3 (42.9)	0.391
Strain OG réservoir 3D (%)	21.00 [16.00, 27.00]	22.50 [16.00, 27.00]	19.00 [15.50, 20.00]	29.00 [17.00, 29.00]	0.130
Strain OG conduction 3D (%)	12.00 [7.00, 16.00]	13.00 [8.00, 17.00]	6.00 [4.50, 12.00]	13.00 [9.00, 15.00]	0.056
Strain OG contraction 3D (%)	10.00 [7.00, 14.25]	9.80 [7.00, 12.25]	8.00 [7.00, 12.00]	15.00 [14.00, 16.00]	0.114
<b>Effort</b>					
Strain OG réservoir 2D (%)	39.50 [34.00, 44.75]	40.00 [33.00, 45.25]	38.00 [36.00, 39.00]	58.00 [50.00, 60.00]	0.060
Strain OG conduction 2D (%)	19.00 [15.00, 25.75]	19.50 [14.00, 26.25]	16.00 [15.00, 20.50]	37.00 [27.00, 38.50]	0.168
Strain OG contraction 2D (%)	19.00 [15.25, 24.00]	19.00 [15.00, 24.00]	21.00 [15.00, 22.50]	24.00 [21.00, 25.00]	0.564

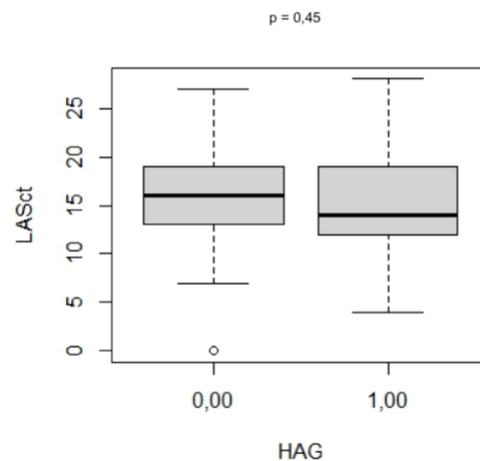
**Tableau 4** Caractéristiques du strain de l'oreillette gauche dans la population globale.

Des boîtes à moustaches du strain OG réservoir et contraction fonction de l'hypertrophie auriculaire gauche électrique dans la population globale sont décrites

dans les figures 17 et 18. Il existait une association significative entre la présence d'une HAG électrique et l'altération du strain OG réservoir. Cette association n'était pas retrouvée avec le strain OG contraction.



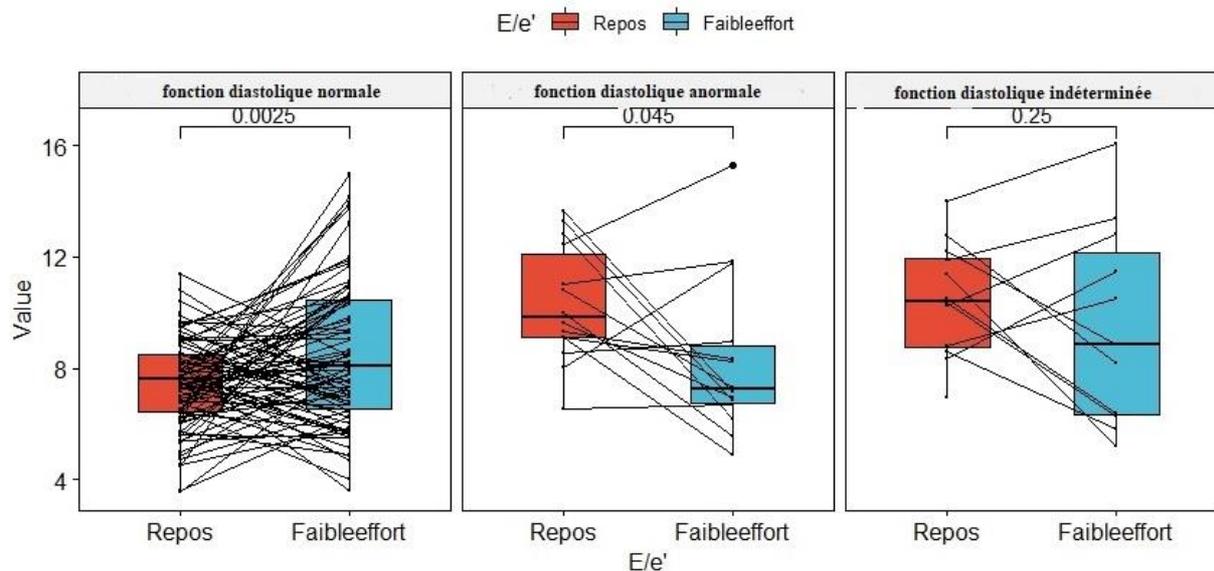
**Figure 17** Boite à moustache du strain OG réservoir fonction de l'hypertrophie auriculaire gauche (HAG) électrique dans la population globale.



**Figure 18** Boite à moustache du strain OG réservoir fonction de l'hypertrophie auriculaire gauche (HAG) électrique dans la population globale.

### **C. Évolution de la fonction diastolique à l'effort**

L'évolution du rapport E/e' à l'effort dans la population globale est décrite dans la figure 19. Il y avait une augmentation faible mais significative du rapport E/e' à l'effort en cas de fonction diastolique normale ( $p = 0,0025$ ). Ce n'était pas le cas si la fonction diastolique était anormale ou indéterminée. Il faut noter une hétérogénéité dans l'évolution du E/e' à l'effort dans la population à fonction diastolique normale au repos.



**Figure 19** Évolution du rapport E/e' du repos vers l'effort dans la population globale.

#### **D. Caractéristiques de la population de patients avec une fonction diastolique normale, stratifiée selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort**

Les caractéristiques clinico-biologiques de la population de patients avec une fonction diastolique normale selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort sont décrites dans le tableau 5. Seule la durée d'évolution du diabète différait de manière significative entre les deux groupes, avec un diabète évoluant depuis plus longtemps en l'absence de dysfonction diastolique à l'effort. Le NT-proBNP semblait être plus élevé en présence d'une dysfonction diastolique à l'effort avec une valeur médiane à 34.00 [15.25, 93.50] ng/l contre 25.00 [10.00, 54.00] ng/l en l'absence de dysfonction diastolique à l'effort. Cette différence était cependant non significative.

<b>Absence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 59)</b>	<b>Présence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 21)</b>	<b>P value</b>
---	--	----------------

<b>Clinique</b>			
Age (année)	58.00 [51.00, 66.00]	59.50 [53.75, 66.00]	0.834
Sexe masculin, n (%)	38 (67.9)	16 (76.2)	0.666
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.60 [26.46, 33.20]	29.76 [27.04, 35.22]	0.400
Durée d'évolution du diabète (année)	12.00 [4.00, 18.00]	7.00 [3.00, 10.00]	0.027
Tabagisme, n (%)	11 (18.6)	4 (19.0)	1.000
HTA n (%)	45 (76.3)	15 (71.4)	0.883
Dyslipidémie, n (%)	30 (54.5)	12 (63.2)	0.700
Coronaropathie, n (%)	3 (5.2)	0 (0.0)	0.743
AOMI, n (%)	4 (7.0)	0 (0.0)	0.504
Athérome des TSA, n (%)	3 (5.5)	0 (0.0)	0.689
AVC ischémique, n (%)	5 (8.5)	3 (14.3)	0.735
VOP moyenne (m/s)	12.87 [11.76, 14.44]	13.50 [12.53, 14.60]	0.334
<b>Traitement antidiabétique</b>			
Injectables (%)			0.375
Agonistes du GLP1	10 (16.9)	1 (4.8)	
Insuline	18 (30.5)	7 (33.3)	
Metformine, n (%)	31 (52.5)	13 (61.9)	
Sulfonylurées, n (%)	45 (80.4)	17 (85.0)	0.901
Glinides, n (%)	14 (28.6)	6 (30.0)	1.000
Inhibiteurs alpha-glucosidases, n (%)	9 (18.4)	4 (21.1)	1.000
Inhibiteur DPP4, n (%)	1 (2.0)	0 (0.0)	1.000
Inhibiteurs SGLT2, n (%)	7 (14.6)	2 (10.5)	0.967
<b>ECG</b>			

Rythme sinusal, n (%)	54 (96.4)	21 (100.0)	0.942
Hypertrophie oreillette gauche, n (%)	22 (44.9)	7 (46.7)	1.000
Hypertrophie ventricule gauche, n (%)	1 (2.0)	1 (6.7)	0.948
<b>Biologie</b>			
HbA1c (%)	7.30 [6.60, 8.03]	6.90 [6.35, 7.60]	0.210
NT-proBNP (ng/l)	25.00 [10.00, 54.00]	34.00 [15.25, 93.50]	0.454
Troponine (ng/l)	8.00 [5.00, 11.00]	7.50 [4.00, 10.00]	0.180
Créatinémie (mg/l)	8.00 [7.00, 10.00]	8.00 [6.75, 9.00]	0.138
LDL cholestérol (g/l)	0.98 [0.80, 1.31]	1.09 [0.85, 1.41]	0.586
Hémoglobine (g/dl)	14.30 [13.50, 15.50]	14.40 [13.07, 15.33]	0.617
CRP (mg/l)	1.84 [0.94, 4.06]	2.86 [1.32, 4.30]	0.260

**Tableau 5** Caractéristiques clinicobiologiques de la population de patients avec une fonction diastolique normale, stratifiée selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort.

Les caractéristiques échocardiographiques de repos de la population de patients avec une fonction diastolique normale selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort sont décrites dans le tableau 6. Seul le temps de décélération de l'onde E (TDE) différait de manière significative ( $p = 0,028$ ) avec des valeurs médianes à 223.00 ms [192.50, 254.50] et 194.00 ms [160.00, 228.00] respectivement en l'absence et en présence d'une dysfonction diastolique à l'effort.

	<b>Absence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 59)</b>	<b>Présence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 21)</b>	<b>P value</b>
DTDVG (mm)	47.00 [45.00, 50.00]	45.00 [40.00, 49.00]	0.156
MVG (g/m <sup>2</sup> )	67.00 [62.00, 81.16]	70.00 [63.00, 81.00]	0.657
H/R	0.40 [0.35, 0.43]	0.43 [0.39, 0.47]	0.055
FEVG (%)	64.89 [59.17, 68.57]	62.16 [56.20, 69.67]	0.395
SGL VG (%)	18.40 [17.35, 19.25]	17.75 [16.70, 18.62]	0.103
DTDVD (mm)	28.50 [25.50, 30.00]	29.00 [27.00, 30.00]	0.597
TAPSE (mm)	24.00 [21.00, 26.00]	23.00 [20.00, 25.00]	0.205
Onde E (m/s)	0.64 [0.57, 0.71]	0.60 [0.50, 0.70]	0.378
Onde A (m/s)	0.76 [0.60, 0.82]	0.68 [0.60, 0.80]	0.309
TDE (ms)	223.00 [192.50, 254.50]	194.00 [160.00, 228.00]	0.028
E/A	0.83 [0.74, 1.20]	0.86 [0.71, 1.07]	0.818
Flux mitral (%)			0.651
Normal	30 (50.8)	12 (57.1)	
Trouble de la relaxation	27 (45.8)	9 (42.9)	
Pseudo-normal	2 (3.4)	0 (0.0)	
Restrictif	0 (0)	0 (0)	
E' latéral (cm/s)	10.00 [8.50, 12.60]	10.00 [8.60, 11.10]	0.730
E' septal (cm/s)	8.00 [7.00, 9.23]	8.00 [6.78, 9.00]	0.861
E/E' moyenné	7.45 [6.44, 8.43]	7.20 [6.19, 7.97]	0.441
Volume OG (ml/m <sup>2</sup> )	25.00 [20.00, 29.00]	27.00 [22.60, 32.00]	0.417
Vmax IT (m/s)	2.40 [2.30, 2.60]	2.41 [2.30, 2.66]	0.686
Grade de dysfonction diastolique, critères élargis, n (%)			0.206
0	29 (49.2)	12 (57.1)	
1	22 (37.3)	9 (42.9)	
2	8 (13.6)	0 (0.0)	

**Tableau 6** Caractéristiques échocardiographiques de repos de la population de patients avec une fonction diastolique normale selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort.

Les caractéristiques échocardiographiques d'effort de la population de patients avec une fonction diastolique normale selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort sont décrites dans le tableau 7. Contrairement au tableau 3 on ne retrouvait pas de différence significative sur la présence de trouble de la cinétique entre les deux groupes.

	<b>Absence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 59)</b>	<b>Présence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 21)</b>	<b>P value</b>
<b>25 W</b>			
Onde E (m/s)	0.84 [0.70, 0.92]	1.00 [0.90, 1.20]	<0.001
Onde A (m/s)	0.90 [0.76, 1.10]	1.10 [1.00, 1.20]	0.003
E/A	0.91 [0.78, 1.12]	1.00 [0.80, 1.11]	0.547
E' latéral (cm/s)	13.00 [11.00, 15.00]	9.00 [8.00, 11.00]	<0.001
E' septal (cm/s)	11.00 [9.00, 12.57]	8.20 [7.96, 9.00]	<0.001
E/E' moyenné	7.15 [5.94, 8.23]	11.05 [10.65, 13.24]	<0.001
Vmax IT (m/s)	2.70 [2.38, 2.88]	3.10 [2.50, 3.16]	0.256
SGL VG (%)	18.80 [17.80, 20.02]	19.85 [19.05, 20.62]	0.098
<b>Pic de l'effort</b>			
Pourcentage de FMT (%)	86.03 [76.90, 89.31]	87.16 [82.25, 91.85]	0.183
Trouble de la cinétique n (%)	2 (3.4)	0 (0.0)	0.968

**Tableau 7** caractéristiques échocardiographiques à l'effort de la population de patients avec une fonction diastolique normale selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort.

Les caractéristiques du strain de l'OG dans la population de patient avec une fonction diastolique normale selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort sont décrites dans le tableau 8. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quel que soit la modalité de strain OG réalisé.

	<b>Absence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 59)</b>	<b>Présence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 21)</b>	<b>P value</b>
<b>Repos</b>			
Strain OG réservoir 2D (%)	30.50 [24.25, 36.00]	27.50 [24.00, 32.00]	0.193
Strain OG conduction 2D (%)	15.50 [11.00, 19.00]	13.50 [11.00, 16.00]	0.239
Strain OG contraction 2D (%)	15.00 [13.00, 17.75]	13.50 [10.75, 18.25]	0.490
Strain OG réservoir 2D < 18%, n (%)	2 (4.0)	1 (5.0)	1.000
Strain OG contraction 2D < 8%, n (%)	5 (10.0)	2 (10.0)	1.000
Strain OG contraction 2D < 14%, n (%)	18 (36.0)	10 (50.0)	0.418
Strain OG réservoir 3D (%)	23.00 [16.00, 26.50]	25.00 [17.00, 30.85]	0.413
Strain OG conduction 3D (%)	13.00 [8.50, 18.00]	14.00 [7.50, 15.50]	0.715
Strain OG contraction 3D (%)	8.00 [7.00, 12.00]	10.00 [5.50, 16.85]	0.487
<b>Effort</b>			
Strain OG réservoir 2D (%)	40.00 [33.00, 44.00]	40.50 [34.00, 44.50]	0.943
Strain OG conduction 2D (%)	19.00 [15.00, 26.00]	17.50 [14.00, 23.50]	0.708
Strain OG contraction 2D (%)	18.00 [15.00, 25.00]	20.00 [16.75, 23.75]	0.687

**Tableau 8** Caractéristiques du strain de l'oreillette gauche dans la population de patients avec une fonction diastolique normale stratifiée selon la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'effort.

La régression logistique entre différents paramètres associés à une dysfonction diastolique à l'effort dans la population classée « fonction diastolique normale » est décrite dans le tableau 9. On ne retrouvait pas de paramètres associés à une

dysfonction diastolique à l'effort dans la population classée « fonction diastolique normale ».

	$\beta \pm SE$ /OR [IC 95%]	P value
<b>Univarié</b>		
Age	-0.0009 ± 0.02	0.96
Sexe masculin	1.52 [0.50;5.21]	0.48
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.03 ± 0.05	0.53
HTA	0.78 [0.26;2.52]	0.66
Dyslipidémie	1.42 [0.50; 4.35]	0.51
Hypertrophie oreillette gauche électrique	1.07 [0.33; 3.45]	0.90
FEVG (%)	-0.02 ± 0.03	0.45
VTDVG (mL)	-0.003 ± 0.01	0.78
SGL VG (%)	-0.28 ± 0.16	0.08
Volume OG (ml/m <sup>2</sup> )	0.02 ± 0.04	0.65
Strain OG réservoir 2D (%)	-0.06 ± 0.04	0.13
Strain OG contraction 2D (%)	-0.03 ± 0.06	0.62
Strain OG réservoir 3D (%)	0.05 ± 0.04	0.28
TAPSE (mm)	-0.10 ± 0.08	0.20

**Tableau 9** Régression logistique entre différents paramètres associés à une dysfonction diastolique à l'effort dans la population classée « fonction diastolique normale ».

### **E. Faisabilité**

La faisabilité des différents paramètres d'évaluation de la fonction diastolique est décrite dans le tableau 10. Le flux mitral, le rapport E/E' et le volume OG étaient réalisables chez presque tous les patients. Au repos, la faisabilité du strain OG 2D était de 87%, elle chutait à 46% à l'effort. Le strain OG 3D était plus difficile à réaliser avec une faisabilité de 71%. L'IT était difficilement alignée puisqu'elle n'était retrouvée que chez 51% des patients au repos et 25% à l'effort.

<b>Paramètres d'étude fonction diastolique</b>	<b>Faisabilité</b>
<b>Repos</b>	
E/A	118 (100%)
E/E' moyenné	118 (100%)
Volume OG	117 (99%)
Vmax IT	60 (51%)
Strain OG 2D	103 (87%)
Strain OG 3D	84 (71%)
<b>Faible effort 25 W</b>	
E/A	115 (97%)
E/E' moyenné	107 (91%)
Volume OG	95 (81%)
Vmax IT	29 (25%)
Strain OG 2D	54 (46%)

**Tableau 10** Faisabilité des différents paramètres d'évaluation de la fonction diastolique

#### **F. Pronostic des patients à un an**

L'impact pronostique à un an d'une dysfonction diastolique de repos est décrit dans le tableau 11. Dans la population générale, 31,2% des patients étaient victimes d'une diminution de plus de 15% du SGL VG, 4,7% de MACE et 66,1% de majoration du NT-proBNP. Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes. Cependant on note une tendance non significative à une diminution de plus de 15% du SGL dans les groupes avec fonction diastolique anormale et indéterminée.

	<b>Population générale</b>		<b>Fonction diastolique</b>			<b>P value</b>
	<b>(n=65)</b>	<b>Normale (n=52)</b>	<b>Anormale (n=7)</b>	<b>Indéterminée (n=6)</b>		
Diminution SGL > 15%, n (%)	10 (31.2)	5 (22.7)	3 (50.0)	2 (50.0)	0.304	
MACE, n (%)	3 (4.7)	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.695	
Majoration NT-proBNP, n (%)	39 (66.1)	34 (70.8)	2 (40.0)	3 (50.0)	0.260	

**Tableau 11** Impact pronostique à un an d'une dysfonction diastolique de repos

L'impact pronostique à un an d'une dysfonction diastolique d'effort en cas de fonction diastolique de repos normale est décrit dans le tableau 12. En l'absence de dysfonction

diastolique à l'effort, la diminution du SGL de plus de 15% était retrouvée chez 30% des patients, les MACE chez 6,5% des patients et la majoration du NT-proBNP chez 71,4% des patients. Il n'y avait pas de différence significative chez les patients présentant une dysfonction diastolique à l'effort avec des prévalences respectives à 12,5%, 7,1% et 76,9%.

	<b>Absence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 31)</b>	<b>Présence de dysfonction diastolique à l'effort (n = 14)</b>	<b>P value</b>
Diminution SGL > 15%, n (%)	3 (30.0)	1 (12.5)	0.751
MACE, n (%)	2 (6.5)	1 (7.1)	1.000
Majoration NT-proBNP, n (%)	20 (71.4)	10 (76.9)	1.000

**Tableau 12** Impact pronostique à un an d'une dysfonction diastolique d'effort en cas de fonction diastolique de repos normale

#### **IV. Discussion**

##### **A. Résultats principaux**

Dans notre étude, incluant des patients diabétiques de type II suivis au CHU de Lille et n'ayant jamais présenté d'insuffisance cardiaque clinique, la prévalence de la dysfonction diastolique au repos était de 11,9% (10,2% de fonction diastolique indéterminée). Les patients étaient majoritairement des hommes de 59 ans avec des facteurs de risque de développer de l'insuffisance cardiaque (obésité avec IMC moyen de 30 kg/m<sup>2</sup> et HTA présente chez 76,1% des patients), un diabète équilibré (HbA1c moyenne de 7,1%), l'absence d'activation neuro hormonale (NT-proBNP médian à 29 ng/l) et une fonction systolique ventriculaire gauche normale (FEVG moyenne à 64%). En présence d'une fonction diastolique normale au repos, le « diastolic stress test » permettait de démasquer une dysfonction diastolique sous-jacente chez 26,2% des patients. Après 1 an de suivi, sur une partie seulement de la population, la présence

d'une dysfonction diastolique au repos ou dépistée à l'effort ne permettait pas de prédire la diminution du SGL, la majoration du NT-proBNP ou les MACE.

**a. Dysfonction diastolique au repos :**

En comparaison aux recherches antérieures, la prévalence de la dysfonction diastolique était plus faible dans notre étude. Dans l'étude de Boyer JK. et al (71), elle était de 75%. Les patients de cette étude présentaient pourtant moins de facteurs de risque de dysfonction diastolique, puisque celle-ci incluait des patients de moins de 60 ans, et excluait les patients aux antécédents d'HTA et de coronaropathie. La durée moyenne de suivi du diabète était de 5,5 ans contre 9 ans dans notre étude. L'étude était plus ancienne, les modalités et moyens de prise en charge du diabète n'étaient donc pas les mêmes. La définition de la dysfonction diastolique était plus large, se diagnostiquant sur des critères qui ne sont, pour la plupart, plus utilisés (un parmi les suivants : E/A inférieur à 1 ou supérieur à 2, TDE inférieur à 150 ou supérieur à 220 ms, temps de relaxation isovolumique inférieur à 60 ou supérieur à 100 ms, changement du E/A après manœuvre de Valsalva supérieur à 40%, vitesse de l'onde E' sur n'importe quel site inférieure à 8 cm/s, vitesse de propagation du flux mitral couleur en mode M inférieure à 45cm/s).

Dans l'étude de Nishi T. et al (78), sa prévalence était de 45%. Les caractéristiques des patients inclus étaient superposables aux nôtres avec un âge moyen de 59ans, une majorité d'homme, un IMC moyen à 29 kg/m<sup>2</sup>, une prévalence de l'HTA de 72%, une HbA1c moyenne à 7,5% et une FEVG moyenne à 65%. L'étude était également récente avec une inclusion de patient entre 2016 et 2018. Cependant la définition de la dysfonction diastolique était plus large et reposait sur un rapport E/E' supérieur à 10. Les critères de définition de la dysfonction diastolique jouent donc un rôle majeur sur sa prévalence. En effet, dans notre étude, la prévalence de la dysfonction

diastolique est de 11,9% en utilisant les critères diagnostiques des recommandations de 2016 alors qu'elle est de 63,2% en utilisant les critères plus larges se basant sur la figure 8. L'étude d'Almeida JG. et al (17) démontre que les nouvelles recommandations de 2016 font chuter la prévalence de la dysfonction diastolique. En effet, cette étude effectuée dans la population générale, rapporte que prévalence de la dysfonction diastolique asymptomatique est de 38,1% selon les recommandations de 2009 alors qu'elle est de 1,4% selon les recommandations de 2016.

Nous n'avons pas montré de différence significative en termes de pronostic à 1 an entre les différents groupes de fonction diastolique au repos. Playford D. et al. (37), avaient déjà étudié l'impact de l'algorithme des recommandations de 2016 sur la mortalité cardiovasculaire dans la population globale. L'étude avait conclu à une majoration du risque de décès d'origine cardiovasculaire à 5 ans chez les patients avec FEVG normale et présentant une fonction diastolique indéterminée (8,6% d'évènements) et anormale (13,3% d'évènements) en comparaison des patients avec une fonction diastolique normale (5,9% d'évènements). Cette différence de résultat par rapport à notre étude peut être expliquée par un nombre de patients inclus beaucoup plus important ( $n = 436\ 360$ ), un suivi plus long et peu d'évènements décrits à 1 an (survenus après une durée médiane de 1631 [896-2678] jours). Blomstrand P. et al. (73) avaient également étudié l'impact pronostique de la dysfonction diastolique sur les MACE, cette fois-ci chez une population de diabétique de type II. Ils avaient démontré une forte association entre la présence d'une dysfonction diastolique et l'apparition de MACE avec un risque relatif à 3,05. Contrairement à notre étude, la dysfonction diastolique était définie par un rapport E/E' supérieur à 15 et le rapport E/E' moyen des patients de l'étude était de 14,4. Aucun de nos patients avaient un rapport E/E' supérieur à 15 et le rapport E/E' moyen chez les patients avec une

dysfonction diastolique était de 9,82. Bien qu'un rapport E/E' supérieur à 8 soit déjà associé à une augmentation des MACE, plus ce rapport augmente plus ce risque semble être élevé (28,37). En plus de cela, les patients inclus n'étaient pas tous indemnes d'insuffisance cardiaque clinique. Nos patients étaient donc probablement à un stade moins avancé de la maladie. Comme dans les autres études, le nombre de patients inclus (n = 406) et le suivi (moyen de 67mois) étaient plus importants que dans la nôtre.

**b. Dysfonction diastolique d'effort :**

Dans notre étude la prévalence de la dysfonction diastolique d'effort chez les patients avec une fonction diastolique normale au repos est de 26,2%. Cette prévalence est peu décrite dans la littérature. Dans l'étude de Nishi T. et al (78), la définition de la dysfonction diastolique à l'effort était identique à la nôtre. L'effort avait cependant été réalisé sur tapis roulant. Le taux d'apparition d'une dysfonction diastolique à l'effort était de 16%. Ce taux plus faible que le nôtre peut être expliqué par une prévalence plus élevée de la dysfonction diastolique au repos dans leur étude. Le seuil de E/E' supérieur à 10, choisi dans notre étude, est inférieur à la valeur recommandée de 14 (36). Ce seuil nous a permis d'être plus sensible dans la détection de la dysfonction diastolique et reste pertinent puisque les pressions de remplissage du ventricule gauche (PRVG) s'élèvent dès que le rapport E/E' dépasse 8 (29). Ce seuil avait été proposé par Nishi T. et al.

Nous n'avons pas montré de différence significative en termes de pronostic entre les différents groupes de fonction diastolique à l'effort. Holland DJ et al (56), avaient déjà étudié l'impact de la dysfonction diastolique à l'effort mais dans la population générale (comportant 21% de patients diabétiques). La dysfonction diastolique d'effort était associée de manière significative au décès ou à l'hospitalisation d'origine

cardiovasculaire. Pourtant, le seuil de  $E/E'$  à 14,5 définissant la dysfonction diastolique d'effort était plus élevé que dans notre étude. Mais l'étude comprenait un nombre plus élevé de patients ( $n = 522$ ) et un suivi plus long (médiane de 13,2 mois). On note également que les patients avaient bien plus d'ischémie induite à l'effort puisqu'elle était présente chez près de 50% d'entre eux alors qu'elle l'était chez seulement 6 % de nos patients. Kim SA et al (79), avaient également démontré une valeur pronostique de la dysfonction diastolique à l'effort sur le décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque mais cette fois ci dans une population de diabétique. La fonction diastolique à l'effort ne prenait en compte qu'un seul paramètre et était représenté par la variation du  $e'$  septal entre l'effort et le repos, le suivi était bien plus long (médiane de 57mois), le nombre de patients suivi plus élevé ( $n = 197$ ).

Dans notre étude, la fonction diastolique était évaluée après un faible effort de 25 W sur ergomètre alors que certaines études comme celle de Holland et al. (56) et de Nishi et al. (78) l'étudiaient après un effort maximal sur tapis roulant. Cependant, les patients cibles sont la plupart du temps obèses et déconditionnés à l'effort rendant difficile la réalisation d'un effort maximal. En effet seulement un peu plus de la moitié des patients de notre étude atteignaient le seuil de 85% de la FMT lors de l'effort. L'effort à minima aurait pu également être réalisé par handgrip mais cet examen est difficile de réalisation pour les patients, difficile à monitorer et à homogénéiser entre les patients (80)).

On a noté une hétérogénéité de l'évolution du  $E/e'$  au faible effort chez les patients avec une fonction diastolique normale au repos. On ne retrouvait pas de paramètres de repos permettant de prédire cette évolution.

On a observé une tendance à un SLG du ventricule gauche plus élevé au faible effort dans la population présentant une dysfonction diastolique à l'effort par rapport à celle

ne présentant pas de dysfonction diastolique à l'effort. Compte-tenu de la taille de l'échantillon, ces résultats sont à prendre avec précaution. Toutefois, on pourrait émettre l'hypothèse que le sous-groupe présentant une dysfonction diastolique à l'effort est plus à risque d'HFpEF et l'on sait que dans cette population, il y a une élévation de l'élastance télésystolique du ventricule gauche et de l'Aorte, ce qui est problématique à l'effort. On rappelle que dans notre étude, le groupe avec une dysfonction diastolique à l'effort, a, en base, une vitesse de l'onde de pouls (VOP) plus élevée (de façon non significative  $p=0,33$ ). Comme expliqué par Borlaug et al. (81), l'interaction entre un ventricule gauche rigide et une aorte rigide, entraîne une majoration de la pression artérielle systolique à l'effort et altère l'éjection ventriculaire gauche. Ainsi, le SLG plus élevé dans la population avec dysfonction diastolique à l'effort, pourrait être le reflet de ce coût énergétique supplémentaire nécessaire au VG pour éjecter le sang à travers la valve aortique.

## **B. Forces**

Nous avons identifié plusieurs aspects positifs à notre étude, lesquelles méritent une attention particulière.

Premièrement, plusieurs études avaient tenté de décrire la prévalence de la dysfonction diastolique de repos chez le diabétique mais aucune d'entre elle ne l'avait fait en se basant sur les nouveaux critères des recommandations de l'EACVI/ASE de 2016. Nous connaissons maintenant la prévalence de la dysfonction diastolique de repos dans cette population de patient. La fonction diastolique à l'effort chez le diabétique a également très peu été étudiée. Nous n'avons retrouvé qu'une étude préalable évaluant l'impact pronostique d'une dysfonction diastolique à l'effort chez le patient diabétique asymptomatique.

On note également que notre étude dresse une large description des paramètres de fonction diastolique au repos et à l'effort des patients diabétiques. Ces paramètres sont pour la plupart faciles à réaliser. En effet, au repos, le flux mitral, le rapport E/E' et le volume de l'OG étaient faisables chez la quasi-totalité de nos patients. A l'effort le rapport E/e' était réalisable chez plus de 9 patients sur 10.

Ensuite, les recommandations de l'ESC insistent sur le dépistage de l'insuffisance cardiaque chez les diabétiques. On sait qu'ils ont plutôt tendance à faire de l'HFpEF. A l'heure de la médecine personnalisée il semble important de prédire l'évolution vers un stade C d'insuffisance cardiaque. C'est ainsi qu'une évaluation précise de la fonction diastolique est primordiale.

De plus, on constate qu'il y a un vrai intérêt à étudier les gens à risque d'insuffisance cardiaque dans un contexte de stress. En effet, Reddy et al. (82) ont décrit que chez les patients présentant de l'HFpEF, il y avait une rigidité ventriculaire gauche et aortique mais également une réponse artérielle plus importante aux variations de débit cardiaque.

Pour finir, l'effort réalisé pourrait également être l'occasion de débiter un programme de réentraînement et de perte de poids comme indiqué dans les nouvelles recommandations de l'ESC (64).

### **C. Limites**

Notre étude comporte quelques limites qu'il convient de prendre en considération.

Tout d'abord, l'étude est extraite de la cohorte PRECIDIAB expliquant un biais de sélection. Elle respectait des critères d'exclusions stricts et notamment la présence d'un rapport E/E' moyen supérieur à 14, excluant potentiellement des patients avec une dysfonction diastolique asymptomatique. Cependant afin de ne pas perdre en puissance les quelques patients avec un SGL inférieur à 16% normalement exclus de

la cohorte ont tout de même été inclus. Elle était monocentrique, dans un CHU pratiquant par conséquent des soins tertiaires. Les patients inclus étaient volontaires et avaient donc plus tendance à se prendre en charge. Comme dans la plupart des études cliniques, celle-ci compte en majorité des hommes.

On note également que peu de patients recevaient les nouveaux traitements du diabète avec 21% de la population sous inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et 16,2% sous analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP1). Cependant ces traitements sont maintenant recommandés en première intention (64) et ils permettraient d'améliorer la fonction diastolique des patients diabétiques (83,84). Le profil de patient est donc probablement amené à évoluer.

Ensuite, la cohorte étant en construction, l'étude manque de puissance et de suivi. En effet, la plupart des études pronostiques préalables comportaient plus de patients avec un suivi plus long. Le faible taux de patients associé à une faible période de suivi ne nous permet pas de conclure sur le pronostic de la dysfonction diastolique d'effort chez ces patients.

Puis, le critère de jugement est échocardiographique et non clinique. Le choix d'une baisse de 15% de SGL ventriculaire gauche comme valeur pronostique est inspiré des recommandations ESC de cardio oncologie utilisant ce critère de suivi pour dépister la dysfonction ventriculaire gauche débutante afin d'initier d'éventuels traitements cardioprotecteurs (85). On sait également que l'altération du SGL ventriculaire gauche chez les patients diabétiques a un rôle pronostique (86).

Pour finir, la mesure de la Vmax de l'IT était difficile de réalisation avec une faisabilité de 51% au repos et seulement 25% à l'effort. Ces chiffres sont superposables à ceux de l'étude de Nishi et al.(78), décrits respectivement à 61 et 12%. Pourtant sa mesure est bien recommandée pour la définition de la dysfonction diastolique de repos et

d'effort. Cependant, le strain réservoir de l'OG est plus facilement réalisable (87% au repos et 46% à l'effort) et aussi bien corrélé au PRVG (42). Se pose donc la question de remplacer la Vmax de l'IT par strain réservoir de l'OG dans l'algorithme de diagnostic de la dysfonction diastolique du ventricule gauche.

#### **D. Perspectives**

Cette étude est l'une des premières issues de la cohorte PRECIDIAB, toujours en cours. Peu de patients sont inclus pour le moment mais la cohorte devrait en inclure environ 600. Le suivi n'était que d'un an mais devrait être de 4 ans au terme de l'étude. L'inclusion de plus de patients ainsi qu'un suivi plus long permettrait d'avoir plus de puissance et d'espérer l'obtention de résultats significatifs.

L'utilisation de nouvelles molécules, telles que les inhibiteurs du SGLT2, modifie le pronostic de ces patients (87). Par conséquent, les profils de patients devraient changer et de nouvelles cohortes devront être réalisées pour connaître le pronostic de ces futurs patients.

#### **V. Conclusion**

Dans une population de diabétique de type II indemnes d'insuffisance cardiaque clinique, l'étude de la fonction diastolique à l'effort permet de dépister un nombre non négligeable de patients présentant une dysfonction diastolique non diagnostiquée au repos. Son étude semble faisable chez la plupart des patients. Cependant, dans la présente étude, nous ne retrouvons pas d'impact pronostique de la dysfonction diastolique dépistée à l'effort. Il convient de poursuivre les inclusions afin d'augmenter la puissance statistique de l'étude. D'autres études sont nécessaires afin de mieux apprécier la valeur pronostique de cet examen.

## VI. Bibliographie

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
2. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 14 mai 2013;34(19):1424-31.
3. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 10 févr 2018;391(10120):572-80.
4. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242-52.
5. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol*. 1 avr 2015;104(4):342-50.
6. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
7. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000-2010. *JAMA Intern Med*. 1 juin 2015;175(6):996-1004.

8. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 1 août 2018;6(8):678-85.
9. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 20 janv 2015;131(3):269-79.
10. Chassot PG. Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. Lausanne; 2019 [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pac5.ch/fr>
11. López B, González A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Díez J. Biochemical Assessment of Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease. *Hypertension.* nov 2001;38(5):1222-6.
12. Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, Han X, Courtois M, Weinheimer CJ, et al. Transgenic Expression of Fatty Acid Transport Protein 1 in the Heart Causes Lipotoxic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 4 févr 2005;96(2):225-33.
13. Camici PG, Olivetto I, Rimoldi OE. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 1 avr 2012;52(4):857-64.
14. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, et al. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure. *JAMA.* 24 août 2011;306(8):856-63.
15. Lam CSP, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, et al. Cardiac and Non-Cardiac Dysfunction as Precursors of Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction in the Community. *Circulation.* 5 juill 2011;124(1):24-30.
16. S SK, Desai N, Gona OJ, K VK, B M. Impact of Updated 2016 ASE/EACVI VIS-À-VIS 2009 ASE Recommendation on the Prevalence of Diastolic Dysfunction and LV

Filling Pressures in Patients with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Imaging*. janv 2021;29(1):31-43.

17. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 avr 2018;19(4):380-6.

18. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 1 avr 2016;4(4):237-48.

19. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA*. 8 janv 2003;289(2):194-202.

20. Yang H, Negishi K, Wang Y, Nolan M, Marwick TH. Imaging-Guided Cardioprotective Treatment in a Community Elderly Population of Stage B Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 mars 2017;10(3):217-26.

21. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *The Lancet*. 23 juin 2007;369(9579):2079-87.

22. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):744-58.

23. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How

- to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21 oct 2019;40(40):3297-317.
24. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 févr 2019;32(2):216-232.e2.
25. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral Ratio of Peak Early to Late Diastolic Filling Velocity as a Predictor of Mortality in Middle-Aged and Elderly Adults. *Circulation*. 23 avr 2002;105(16):1928-33.
26. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Redfield MM. Determination of Left Ventricular Filling Pressure by Doppler Echocardiography in Patients With Coronary Artery Disease: Critical Role of Left Ventricular Systolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 1 déc 1997;30(7):1819-26.
27. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures. *Circulation*. 10 oct 2000;102(15):1788-94.
28. Wu VCC, Huang YC, Wang CL, Huang YC, Lin YS, Kuo CF, et al. Association of Echocardiographic Parameter E/e' With Cardiovascular Events in a Diverse Population of Inpatients and Outpatients With and Without Cardiac Diseases and Risk Factors. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 mars 2023;36(3):284-94.
29. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Circulation*. 7 août 2007;116(6):637-47.

30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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*. 1 janv 2015;28(1):1-39.e14.
31. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: Comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 janv 1995;8(1):37-47.
32. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 15 déc 2002;90(12):1284-9.
33. Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, et al. Prognostic Implications of Left Atrial Volume Index in Patients in Sinus Rhythm. *Am J Cardiol*. juin 2010;105(11):1635-9.
34. Neuman Y, Kotliroff A, Bental T, Siegel RJ, David D, Lishner M. Pulmonary artery pressure and diastolic dysfunction in normal left ventricular systolic function. *Int J Cardiol*. 4 juill 2008;127(2):174-8.
35. Strange G, Stewart S, Celermajer DS, Prior D, Scalia GM, Marwick TH, et al. Threshold of Pulmonary Hypertension Associated With Increased Mortality. *J Am Coll Cardiol*. juin 2019;73(21):2660-72.
36. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.

déc 2016;17(12):1321-60.

37. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 3 nov 2020;22(5):505-15.

38. Pak M, Kitai T, Kobori A, Sasaki Y, Okada T, Murai R, et al. Diagnostic Accuracy of the 2016 Guideline-Based Echocardiographic Algorithm to Estimate Invasively-Measured Left Atrial Pressure by Direct Atrial Cannulation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 oct 2022;15(10):1683-91.

39. Sorrentino R, Esposito R, Santoro C, Vaccaro A, Coccozza S, Scalamogna M, et al. Practical Impact of New Diastolic Recommendations on Noninvasive Estimation of Left Ventricular Diastolic Function and Filling Pressures. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 févr 2020;33(2):171-81.

40. Badano LP, Koliaş TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 juin 2018;19(6):591-600.

41. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 janv 2017;30(1):59-70.e8.

42. Inoue K, Khan FH, Remme EW, Ohte N, García-Izquierdo E, Chetrit M, et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 26 janv 2021;23(1):61-70.

43. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 févr 2022;23(2):e34-61.
44. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 oct 2018;11(10):1405-15.
45. Modin D, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Alhakak AS, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 juill 2019;20(7):804-15.
46. Yu B, Lin I, Cornish B, Lin K, Park L, Perla G, et al. Relationship between global longitudinal strain and left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 12 mars 2019;73(9\_Supplement\_1):1675-1675.
47. Dini FL, Fabiani I, Miccoli M, Galeotti GG, Pugliese NR, D'Agostino A, et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic dysfunction in obese subjects and the role of left ventricular global longitudinal strain and mass normalized to height. *Echocardiography*. 2018;35(8):1124-31.
48. Hayashi T, Yamada S, Iwano H, Nakabachi M, Sakakibara M, Okada K, et al. Left Ventricular Global Strain for Estimating Relaxation and Filling Pressure – A Multicenter Study –. *Circ J*. 2016;80(5):1163-70.
49. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General

Population. *Circ Cardiovasc Imaging*. mars 2017;10(3):e005521.

50. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic Stress Test. *JACC Cardiovasc Imaging*. janv 2020;13(1):272-82.

51. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 nov 2016;17(11):1191-229.

52. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 28 févr 2017;135(9):825-38.

53. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK. Estimation of Left Ventricular Filling Pressure with Exercise by Doppler Echocardiography in Patients with Normal Systolic Function: A Simultaneous Echocardiographic–Cardiac Catheterization Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 mai 2007;20(5):477-9.

54. Ha JW, Lulic F, Bailey KR, Pellikka PA, Seward JB, Tajik AJ, et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *Am J Cardiol*. 1 janv 2003;91(1):114-5.

55. Sud K, Bhatia KS, Vogel B, Bohra C, Argulian E. Prognostic significance of exercise-induced diastolic dysfunction: A systematic review. *Echocardiography*. 2020;37(10):1594-602.

56. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic Implications of Left Ventricular Filling Pressure With Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging*. mars 2010;3(2):149-56.

57. Shim CY, Kim SA, Choi D, Yang WI, Kim JM, Moon SH, et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular

ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise. *Heart*. 1 sept 2011;97(17):1417-24.

58. Omar AMS, Konje S, Muñoz-Estrella A, Alam L, Gandhi K, Moras E, et al. Prognostic significance of incorporating exercise tissue doppler mitral annular early diastolic velocity in exercise diastolic dysfunction assessment. *Echocardiography*. 2023;40(5):397-407.

59. Krepp JM, Lin F, Min JK, Devereux RB, Okin PM. Relationship of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy to the Presence of Diastolic Dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(6):552-60.

60. Sumita Y, Nakatani S, Murakami I, Taniguchi M. Significance of left atrial overload by electrocardiogram in the assessment of left ventricular diastolic dysfunction. *J Echocardiogr*. juin 2020;18(2):105-12.

61. Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, Faggiano P, Masson S, Latini R, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1102-12.

62. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, deFilippi CR, Gottdiener JS, Butler J. Echocardiography, Natriuretic Peptides, and Risk for Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 févr 2012;5(2):131-40.

63. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal Noninvasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressures. *Circulation*. 25 mai 2004;109(20):2432-9.

64. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al.

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 25 août 2023;ehad192.

65. Lundbæk K. DIABETIC ANGIOPATHY: A SPECIFIC VASCULAR DISEASE. The Lancet. 20 févr 1954;263(6808):377-9.

66. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol. 8 nov 1972;30(6):595-602.

67. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. mai 2018;20(5):853-72.

68. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 1 janv 2008;29(2):270-6.

69. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. Eur Heart J. 14 juill 2015;36(27):1718-27.

70. Salvador DB, Gamba MR, Gonzalez -Jaramillo Nathalia, Gonzalez -Jaramillo Valentina, Raguindin PFN, Minder B, et al. Diabetes and Myocardial Fibrosis. JACC Cardiovasc Imaging. mai 2022;15(5):796-808.

71. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1 avr 2004;93(7):870-5.

72. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Scherer

M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*. 1 juill 2010;53(7):1331-40.

73. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, Lindström T, Länne T, Maret E, et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 sept 2015;16(9):1000-7.

74. From AM, Scott CG, Chen HH. The Development of Heart Failure in Patients With Diabetes Mellitus and Pre-Clinical Diastolic Dysfunction: A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 26 janv 2010;55(4):300-5.

75. Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The Association Between Glucose Abnormalities and Heart Failure in the Population-Based Reykjavík Study. *Diabetes Care*. 1 mars 2005;28(3):612-6.

76. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. sept 2001;24(9):1614-9.

77. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 août 2018;19(8):838-46.

78. Nishi T, Kobayashi Y, Christle JW, Cauwenberghs N, Boralkar K, Moneghetti K, et al. Incremental value of diastolic stress test in identifying subclinical heart failure in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 août 2020;21(8):876-84.

79. Kim SA, Shim CY, Kim JM, Lee HJ, Choi DH, Choi EY, et al. Impact of left

ventricular longitudinal diastolic functional reserve on clinical outcome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 1 août 2011;97(15):1233-8.

80. Favata F. Valeur prédictive du couplage ventriculo-artériel au repos et au hand-grip dans une population de post-infarctus : cohorte RIGID-MI [Internet]. Université de Lille (2022-...); 2022 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-36877>

81. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular–Vascular Interaction in Heart Failure. *Cardiol Clin*. 1 août 2011;29(3):447-59.

82. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 11 juill 2017;70(2):136-48.

83. Matsumura K, Sugiura T. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac function and cardiovascular outcome: a systematic review. *Cardiovasc Ultrasound*. déc 2019;17(1):26.

84. Wong SY, Lee ARYB, Sia AHJ, Wo YJ, Teo YH, Teo YN, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist (GLP-1RA) on Cardiac Structure and Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 12 juill 2022;

85. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 1 nov 2022;43(41):4229-361.

86. Liu JH, Chen Y, Yuen M, Zhen Z, Chan CWS, Lam KSL, et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus.

Cardiovasc Diabetol. 3 févr 2016;15:22.

87. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 1 févr 2021;6(2):148-58.

**AUTEUR(E) : Nom : MULLER**

**Prénom : Pierre**

**Date de soutenance : 19 octobre 2023**

**Titre de la thèse :** Impact pronostique de la dysfonction diastolique à l'effort chez les patients diabétiques de type II indemnes d'insuffisance cardiaque clinique : données issues de la cohorte PRECIDIAB

**Thèse - Médecine - Lille « 2023 »**

**Cadre de classement :** *Cardiologie*

**DES + FST/option :** *Médecine Cardiovasculaire, option Imagerie Cardiaque d'Expertise*

**Mots-clés :** dysfonction diastolique ; diastolic stress test ; diabète ; cardiomyopathie diabétique ; pronostic ; insuffisance cardiaque.

**Résumé :**

**Contexte :** L'insuffisance cardiaque clinique est fréquente et a une valeur pronostique chez le diabétique. L'étude de la fonction diastolique permettrait de dépister les patients encore asymptomatiques. Son étude à l'effort, ou diastolic stress test, permettrait de diagnostiquer une dysfonction diastolique non présente au repos. L'objectif de notre travail était d'étudier l'impact pronostique à 1 an d'une dysfonction diastolique évaluée à l'effort dans une cohorte de patients diabétique de type 2 en prévention primaire cardiovasculaire.

**Méthode :** L'étude était prospective, observationnelle, monocentrique réalisée au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille. De juin 2021 à mai 2023, 118 patients étaient inclus et 65 suivis à 1 an, tous issus de la cohorte PRECIDIAB. Une consultation avec échocardiographie transthoracique (ETT) était réalisée à l'inclusion et à 1 an de suivi. L'effort était réalisé à l'inclusion sur ergomètre. La fonction diastolique de repos était définie grâce à l'algorithme des recommandations ASE/EACVI de 2016. La fonction diastolique au faible effort était définie par l'augmentation du rapport E/E' par rapport au repos et l'élévation du rapport E/E' > 10 au faible effort (25W). Le critère de jugement principal était la diminution du strain global longitudinale (SGL) ventriculaire gauche de plus de 15% à 1 an par rapport à l'inclusion. Les critères de jugement secondaires étaient l'apparition d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) et la majoration du taux de NT-proBNP.

**Résultats :** La prévalence de la dysfonction diastolique au repos était de 11,9% (10,2% de fonction diastolique indéterminée). En présence d'une fonction diastolique normale au repos, le diastolic stress test permettait de démasquer une dysfonction diastolique sous-jacente chez 26,2% des patients. Après 1 an de suivi, la présence d'une dysfonction diastolique au repos ou dépistée à l'effort ne permettait pas de prédire la diminution du SGL, la majoration du NT-proBNP ou les MACE.

**Conclusion :** Cette analyse intermédiaire de la cohorte PRECIDIAB, ne retrouve pas d'impact pronostique de la dysfonction diastolique dépistée à l'effort chez les patients diabétiques mais il convient de poursuivre les inclusions et le suivi.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Christophe BAUTERS**

**Assesseurs : Pr David MONTAIGNE, Pr Augustin COISNE**

**Directeur de thèse : Dr Samy AGHEZZAF**