



**HAL**  
open science

# Obstruction microvasculaire post-infarctus : effet sur la fonction diastolique et la réponse à l'activité physique

Rébecca Codiat

► **To cite this version:**

Rébecca Codiat. Obstruction microvasculaire post-infarctus : effet sur la fonction diastolique et la réponse à l'activité physique. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2017. dumas-01787666

**HAL Id: dumas-01787666**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01787666>**

Submitted on 7 May 2018

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

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

UNIVERSITE DES ANTILLES

2017

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

N° 2017ANTI0239

**OBSTRUCTION MICROVASCULAIRE  
POST-INFARCTUS: EFFETS SUR LA FONCTION  
DIASTOLIQUE ET LA REPONSE A L'ACTIVITE  
PHYSIQUE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Paris Diderot

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 20 octobre 2017

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**CODIAT Rébecca**

**Examineurs de la thèse :**

Monsieur Damien LOGEART.....Professeur, Président  
Monsieur François CARRE.....Professeur, Juge  
Monsieur Marc SIROL.....Professeur, Juge  
Monsieur Jocelyn INAMO.....Docteur, Juge  
Monsieur Alain COHEN-SOLAL.....Professeur, Directeur

## REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur Damien LOGEART, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre soutien, vos conseils et encouragements qui m'ont été précieux. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur François CARRE, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et enseigné la cardiologie du sport. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Marc SIROL, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Docteur Jocelyn INAMO, vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre accueil lors de mon stage dans votre service ainsi que pour votre aide et vos conseils en tant que coordonateur de DES. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Alain COHEN-SOLAL, je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance pour ce travail de thèse dans lequel vous m'avez guidée, ainsi que pour votre accueil lors de mon stage à l'Hôpital Lariboisière.*

*A l'équipe médicale et paramédicale du service de cardiologie de l'hôpital Lariboisière, merci pour votre efficacité, votre bonne humeur et votre enthousiasme.*

*A l'équipe de médecine du sport de Pontchaillou pour votre accueil chaleureux en Bretagne, votre gentillesse, vos enseignements et votre soutien.*

*Aux équipes médicales et paramédicales de Guadeloupe et de Martinique pour votre accueil et vos enseignements.*

*Aux statisticiens qui m'ont apporté leur aide, Simon Lorrain, Aurélie et Simon.*

*A mes co-internes, chefs et amis Parisiens.*

*A mes co-internes, chefs et amis Bretons.*

*A ma famille d'adoption Antillaise, à Vincent.*

*A mes amies et amis Lillois et d'ailleurs.*

*A ma famille,*

*A mes parents pour leur soutien, accompagnement, dévouement et sacrifices.*

*Je vous serai éternellement reconnaissante.*

*A mes soeurs, pour leur humour et leur gentillesse. Vous êtes ce que j'ai de plus précieux.*

*A Dany, pour tes précieux conseils et ta sagesse.*

*A Pierre-François pour m'avoir transmis ton amour du jeu.*

*A Christiane, Jean-Pierre. A Papi Louis, A Papy Jean-Claude.*

*A mamie Rosa, à tata Samyra.*

*A Quentin.*

# UNIVERSITE DES ANTILLES

\*\*\*\*\*



\*\*\*\*\*

## FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

\*\*\*

**Président de l'Université des Antilles :** Eustase JANKY

**Doyen de la Faculté de Médecine :** Raymond CESAIRE

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine:** Suzy DUFLO

**Rémi NEVIERE**

**Physiologie**

CHU de MARTINIQUE

**Bruno HOEN**

**Maladies Infectieuses**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 15 45

**Pascal BLANCHET**

**Chirurgie Urologique**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :

05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

**André-Pierre UZEL**

**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel :

05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

**Pierre COUPPIE**

**Dermatologie**

CH de CAYENNE Fax : 05 94 39 52 83

**Thierry DAVID**

**Ophtalmologie**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

**Suzy DUFLO**

**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel :  
05 90 93 46 16

**Eustase JANKY**

**Gynécologie-Obstétrique**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05  
90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

**Michel DE BANDT**

**Rhumatologie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52 -  
Fax : 05 96 75 84 44

**François ROQUES**

**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 71 -  
Fax : 05 96 75 84 38

**Jean ROUDIE**

**Chirurgie Digestive**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21  
01/05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

**Jean-Louis ROUVILLAIN**

**Chirurgie Orthopédique**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 28

**SAINTE-ROSE Christian**

**Neurochirurgie Pédiatrique**

CHU de MARTINIQUE

**André CABIE**

**Maladies Infectieuses**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 01

**Philippe CABRE**

**Neurologie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61

**Raymond CESAIRE**

**Bactériologie-Virologie-Hygiène option  
virologie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 11

**Michel CARLES**

**Anesthésiologie/Réanimation**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :  
05 96 89 11 82

**Maryvonne DUEYMES-BODENES**

**Immunologie**

CH de CAYENNE Tel : 05 96 55 24 24

**Régis DUVAUFERRIER**

**Radiologie et imagerie Médicale**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 84

**Annie LANNUZEL**

**Neurologie**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :  
05 90 89 14 13

**Louis JEHEL**

**Psychiatrie Adulte**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44

**Mathieu NACHER**

**Epidémiologie**

CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24

**Guillaume THIERY**

**Réanimation**

CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05  
90 89 17 74

**Magalie DEMAR-PIERRE**

**Parasitologie et Infectiologie**

CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09

**Vincent MOLINIE**

**Anatomie Cytologie Pathologique**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20  
85/55 23 50

**Philippe KADHEL**

**Gynécologie-Obstétrique**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

**Jeannie HELENE-PELAGE**

**Médecine Générale**

Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44  
40 - Fax : 05 90 84 78 90

**MEJDOUBI Mehdi**

**Radiologie et Imagerie**

CHU de MARTINIQUE

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES ASSOCIES**

**Karim FARID**

**Médecine Nucléaire**

CHU de MARTINIQUE



**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS****Christophe DELIGNY****Gériatrie et biologie du vieillissement**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55

**Jocelyn INAMO****Cardiologie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 72 -

Fax : 05 96 75 84 38

**Franciane GANE-TROPLENT****Médecine générale**

Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39

37

**Fritz-Line VELAYOUDOM épouse  
CEPHISE****Endocrinologie**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :

05 90 89 13 03

**Marie-Laure LALANNE-MISTRIH****Nutrition**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :

05 90 89 13 00

**Sébastien BREUREC****Bactériologie &Vénérologie**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :

05 90 89 12 80

**Narcisse ELENGA****Pédiatrie**

CH de CAYENNE

**GELU-SIMEON Moana**

**Gastroentérologie**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Fax :

05 90 75 84 38

**CHEFS DE CLINIQUE DES UNIVERSITES - ASSSTANTS DES HÔPITAUX**

**DARCHE Louis**

**Chirurgie Générale et Viscérale**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 01

**MARY Julia**

**Rhumatologie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52

**MOINET Florence**

**Rhumatologie et Médecine Interne**

CHU de MARTINIQUE

**Philippe CARRERE**

**Médecin Générale**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

**DE RIVOYRE Benoit**

**Ophtalmologie**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :

05 90 89 14 50

**SEVERYNS Mathieu**

**Orthopédie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 90 55 22 28

**NABET Cécile**

**Parasitologie et Mycologie**

CH de CAYENNE

**DOURNON Nathalie**

**Maladies Infectieuses**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

**BORJA DE MOZOTA Daphné**

**Gynécologie Obstétrique**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :  
0590 89 19 89

**DEBBAGH Hassan**

**Urologie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 0596 55 22 71

**JACQUES-ROUSSEAU Natacha**

**Anesthésiologie/Réanimation**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :  
05 96 89 11 82

**BANCEL Paul**

**ORL**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :  
05 90 93 46 16

**MONFORT Astrid**

**Cardiologie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 72

**PARIS Eric**

**Réanimation**

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05  
94 3953 39

**SAJIN Ana Maria**

**Psychiatrie**

CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44

**GHASSANI Ali**

**Gynécologie Obstétrique**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel :  
0590 89 19 89

**PIERRE-JUSTIN Aurélie**

**Neurologie**

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05  
90 89 13 40

**GALLI-DARCHE Paola**

**Neurologie**

CHU de MARTINIQUE

**MOUREAUX Clément**

**Urologie**

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05  
9089 13 95

**MOUNSAMY Josué**

**Médecine Générale**

Clinique les Nouvelles Eaux Marines et  
Cabinet

**PLACIDE Axiane**

**Médecine Générale**

CHU de MARTINIQUE

**NIEMETZKY Florence**

**Médecine Générale**

CH de CAYENNE

**PROFESSEURS EMERITES**

**CARME Bernard**

**Parasitologie**

**CHARLES-NICOLAS Aimé**

**Psychiatrie Adulte**

**ARFI Serge**

**Médecine interne**

## RESUME

**INTRODUCTION:** L'obstruction microvasculaire (OMV) est pourvoyeuse de dysfonction systolique et de remodelage ventriculaire gauche, altérant le pronostic post-infarctus. Le but de notre étude était de déterminer l'effet de l'OMV sur la fonction diastolique, la capacité à l'effort et la récupération après réadaptation cardiaque.

**MATERIEL ET METHODES:** 47 patients ayant bénéficié d'un programme de réadaptation pour un infarctus du myocarde (STEMI) ont été inclus. L'OMV était quantifiée visuellement en IRM cardiaque, la fonction diastolique et la capacité à l'effort étaient évaluées par échographie transthoracique (ETT) et par épreuve d'effort cardiorespiratoire (EECR) avant et après réadaptation. Les patients étaient répartis en 2 groupes selon la sévérité de l'OMV.

**RESULTATS:** Chez les patients ayant une OMV sévère, la fonction diastolique était altérée avec une diminution de l'onde e' latérale ( $p = 0,04$ ), une augmentation de E/A ( $p = 0,05$ ), E/e' latéral ( $p < 0,0001$ ) et du BNP ( $p = 0,002$ ). La capacité à l'effort était altérée avec une pente VE/VCO<sub>2</sub> augmentée ( $p = 0,0009$ ) et un pouls d'oxygène diminué ( $p = 0,002$ ). Le pic de VO<sub>2</sub> n'était pas significativement altéré ( $p=0,3$ ), tandis que sa récupération ( $p < 0,0001$ ), celle de la charge atteinte ( $p < 0,0001$ ) et du BNP ( $p = 0,004$ ) n'étaient pas limitées par l'OMV. La fonction diastolique après réadaptation restait altérée en cas d'OMV sévère avec une dysfonction diastolique grade 3 ( $p = 0,04$ ) et un E/e' latéral augmenté ( $p = 0,003$ ). Après analyse multivariée, seule l'association entre OMV sévère et E/e' latéral  $> 10$  persistait, indépendamment de la fonction systolique (FEVG) ( $p = 0,0496$ ), qui était plus altérée avant et après réadaptation (respectivement ( $p = 0,004$ ) et ( $p = 0,008$ )) en cas d'OMV.

**DISCUSSION:** L'OMV est à l'origine d'une altération de la fonction diastolique et de la capacité à l'effort post-infarctus mais ne limite pas la récupération après réadaptation. Ces résultats ne semblent pas indépendants de la FEVG.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Microvascular obstruction (MVO) provides systolic dysfunction and left ventricular remodeling, impairing post-infarction prognosis. The aim of our study was to determine the effect of MVO on diastolic function, exercise capacity and recovery after cardiac rehabilitation.

**METHODS:** 47 patients who underwent a rehabilitation program for myocardial infarction (STEMI) were included. MVO was visually quantified by cardiac magnetic resonance (CMR), diastolic function and exercise capacity were assessed by echocardiography and cardiopulmonary exercise testing (CPX) before and after rehabilitation. The patients were divided into 2 groups according to MVO severity.

**RESULTS:** In patients with severe MVO, diastolic function was impaired with a decreased lateral  $e'$  wave ( $p = 0.04$ ), an increased  $E/A$  ( $p = 0.05$ ), lateral  $E/e'$  ( $p < 0.0001$ ) and BNP ( $p = 0.002$ ). Exercise capacity was impaired with an increased  $VE/VCO_2$  slope ( $p = 0.0009$ ) and a decreased oxygen pulse ( $p = 0.002$ ). The oxygen uptake peak ( $VO_2$  peak) was not significantly altered ( $p = 0.3$ ) and its recovery ( $p < 0.0001$ ), as well as peak work rate recovery ( $p < 0.0001$ ) and BNP recovery ( $p = 0.004$ ) were not limited by MVO. Diastolic function after rehabilitation remained impaired in MVO patients who had more than third grade diastolic dysfunction ( $p = 0.04$ ) and increased lateral  $E/e'$  ( $p = 0.003$ ). After multivariate analysis, the association between severe MVO and lateral  $E/e' > 10$  was the only which persisted regardless of LVEF ( $p = 0.0496$ ). Systolic function (LVEF) was more impaired in the presence of MVO before and after rehabilitation (respectively ( $p = 0.004$ ) and ( $p = 0.008$ )).

**DISCUSSION:** After myocardial infarction, MVO is associated with impaired diastolic function and exercise capacity but does not limit the after rehabilitation recovery. These results do not appear to be independent of the LVEF.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ARA 2 : Antagonistes du Récepteur de l'Angiotensine II	IT : Insuffisance Tricuspidale
ASE : American Society of Echocardiography	IVA : artère Inter-Ventriculaire Antérieure
ATP : Adénosine Triphosphate	Mg : artère Marginale
BB : Bêta-Bloquants	OMV : Obstruction Microvasculaire
BNP : Peptide Natriurétique de type B	OMS: Organisme Mondial pour la Santé
CD : artère Coronaire Droite	PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
CX : artère Circonflexe	POG : Pression Oreillette Gauche
D(a-v)O <sub>2</sub> : Différence Artério-Veineuse en Oxygène	PRVG : Pressions de Remplissage Ventriculaire Gauche
ECG : Electrocardiogramme	Qc max : Débit cardiaque maximal
EECR : Epreuve d'effort CardioRespiratoire	TDE : Temps de Décélération de l'onde E
ETT : Echographie Transthoracique	SCA : Syndrome Coronarien Aigu
FC : Fréquence Cardiaque	SSFP : Steady-state free precession
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche	STEMI: Infarctus du myocarde avec Elévation du segment ST
HFpEF: Heart Failure preserved Ejection Fraction: Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	SV1 : premier Seuil Ventilatoire
IC : Intervalle de Confiance	SV2 : deuxième Seuil Ventilatoire
IDM: Infarctus du Myocarde	VES : Volume d'Ejection Systolique
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion	VG : Ventricule/ventriculaire Gauche
	VO <sub>2</sub> : Volume d'Oxygène pic de VO <sub>2</sub> : consommation maximale d'oxygène, capacité aérobie

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
RESUME	12
ABSTRACT	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES TABLEAUX ET ANNEXES	18
I. INTRODUCTION	19
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OMV	20
1. DEFINITION ET DECOUVERTE	20
2. MECANISME D'ISCHEMIE-REPERFUSION	20
3. FACTEURS FAVORISANT L'OMV	22
4. CONSEQUENCES DE L'OMV	23
5. EVALUATION : IRM CARDIAQUE	24
III. REMODELAGE ET FONCTION DIASTOLIQUE	26
1. PHYSIOPATHOLOGIE DU REMODELAGE VG	26
2. IMPLICATIONS CLINIQUES DU REMODELAGE VG	26
3. ROLE DE L'OMV SUR LE REMODELAGE VG	27
4. PHYSIOLOGIE DE LA DIASTOLE	28
5. LA DYSFONCTION DIASTOLIQUE	29
6. ROLE DE L'OMV SUR LA FONCTION DIASTOLIQUE	30
7. EVALUATION DE LA FONCTION DIASTOLIQUE: L'ETT	32
8. EVALUATION DE LA CAPACITE A L'EFFORT: L'ECCR	36
9. CRITERE BIOLOGIQUE: LE BNP	38
IV. ACTIVITE PHYSIQUE ET READAPTATION	40
1. DEFINITION	40
2. INDICATIONS	40
3. EVALUATION PRE-READAPTATION	40
4. CONTENU ET DEROULEMENT DU PROGRAMME	41
5. BENEFICES DE L'ACTIVITE PHYSIQUE	41



V. MATERIEL ET METHODES	43
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE	43
2. METHODES	43
3. POPULATION	44
4. EVALUATION DE L'OMV	44
5. EVALUATION DE LA FONCTION CARDIAQUE	46
6. ANALYSE STATISTIQUE	49
VI. RESULTATS	50
1. OMV ET FONCTION DIASTOLIQUE POST-INFARCTUS	50
2. REPONSE A L'EFFORT: L'EECR	55
3 . REPONSE A LA READAPTATION CARDIAQUE	56
4. RELATION ENTRE OMV ET FEVG	63
5. ANALYSE MULTIVARIEE	65
VII. DISCUSSION	67
1. OMV ET FONCTION DIASTOLIQUE	67
2. OMV ET REPONSE A L'EFFORT	69
3. OMV ET REPONSE A LA READAPTATION	70
4. RÔLE DE LA FEVG	73
5. LIMITES DE CETTE ETUDE	75
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78
BIBLIOGRAPHIE	85
ANNEXES	86
SERMENT D'HIPPOCRATE	87

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Schéma représentant les multiples mécanismes contribuant au phénomène de no-reflow dans les microvaisseaux.	21
FIGURE 2 . Classification TIMI (thrombolysis in myocardial infarction).	22
FIGURE 3: Présence et persistance de l'OMV pour prédire le remodelage ventriculaire gauche à 1 an.	23
FIGURE 4-1. Corrélation entre OMV détectée par la Thioflavine-S (A) comparée à l'IRM cardiaque (B).	25
FIGURE 4-2: 2 coupes IRM petit axe écho de gradient.	25
FIGURE 5. Phases d'évolution du remodelage VG.	27
FIGURE 6. Courbes de survie en fonction du volume télésystolique VG et de la FEVG.	28
FIGURE 7. Physiologie de la diastole.	29
FIGURE 8. Valeurs normales pour l'évaluation Doppler et la fonction diastolique.	30
FIGURE 9. Corrélation entre ventriculographie gauche et flux transmitral en échographie transthoracique.	31
FIGURE 10. Grades de dysfonction diastolique.	34
FIGURE 11 : Algorithmes pour le diagnostic de la dysfonction diastolique.	35
FIGURE 12. EECR chez un patient coronarien à FEVG préservée.	39

## LISTE DES TABLEAUX ET ANNEXES

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et IRM et lien avec l'OMV	51
Tableau 2. Caractéristiques échographiques et biologiques et lien avec l'obstruction microvasculaire.	54
Tableau 3. Caractéristiques de l'épreuve d'effort cardiorespiratoire et lien avec l'obstruction microvasculaire.	55
Tableau 4. Comparaison avant et après réadaptation cardiaque des caractéristiques cliniques, échographiques, EECR et biologiques et lien avec l'obstruction microvasculaire.	68
Tableau 5. Caractéristiques cliniques, échographiques, EECR et biologiques et lien avec l'obstruction microvasculaire après réadaptation cardiaque.	60
Tableau 6. Caractéristiques de la population avant et après réadaptation et résultats de l'analyse appariée avant-après en fonction de l'obstruction microvasculaire: variables ayant montré des résultats statistiquement significatifs.	61
Tableau 7. Etude de la FEVG < 40% et de l'OMV sévère comme variables explicatives des critères de dysfonction diastolique: résultats de l'analyse bivariée et multivariée par régression logistique.	64
Tableau 8. Résultats de l'analyse bivariée et multivariée par régression logistique sur les critères échographiques d'évaluation de la fonction diastolique.	66
Annexe 1. Traitement médicamenteux avant et après réadaptation cardiaque.	80

## I. INTRODUCTION

La cardiopathie ischémique est la première cause d'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés [1,2]. On estimait l'incidence de l'infarctus du myocarde à 120 000 / an en France en 2007, avec un taux de mortalité de 15% par an. Après la revascularisation d'un infarctus du myocarde, le phénomène de « no-reflow » dont l'obstruction microvasculaire (OMV) est responsable, est un facteur prédictif puissant de remodelage ventriculaire gauche (VG) et de survenue d'évènements cardiaques [3]. Cette OMV est retrouvée chez 37 % à 50 % des patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) [5]. Elle est définie après une période d'ischémie transitoire comme la persistance d'un défaut de perfusion microvasculaire au sein de la zone de myocarde infarcté, en dépit de la désobstruction optimale du vaisseau épigardique proximal [6, 7]. Ce phénomène a été décrit dans plusieurs organes, notamment le cerveau, le rein et le myocarde. Il est causé par des phénomènes inflammatoires et microthrombotiques liés à l'ischémie-reperfusion induite par l'infarctus puis sa revascularisation [8]. Le Gold Standard pour sa mise en évidence est l'IRM cardiaque avec mesure du rehaussement tardif, mettant en évidence un défaut de perfusion myocardique apparaissant comme une zone d'hyposignal au sein de la zone infarcté, qui apparaît en hypersignal. Afin de limiter les conséquences de l'infarctus et de l'OMV, à savoir le remodelage, la dilatation et la moindre récupération de la fonction VG responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité, le suivi d'un programme de réadaptation cardiaque est recommandé en post-infarctus. Son contenu, multidisciplinaire, est ajusté en fonction de critères notamment fonctionnels évalués par l'échocardiographie transthoracique (ETT) et l'épreuve d'effort cardio-respiratoire (EECR). La corrélation entre OMV et remodelage VG et altération de la fonction systolique est établie, et il a été montré chez l'animal que la dysfonction diastolique est plus marquée dans les territoires où l'OMV est importante [9]. Cependant, l'effet de l'OMV sur la fonction diastolique et sur la réponse à l'activité physique chez l'homme a été peu étudié jusqu'ici. Ainsi, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet de l'OMV sur la fonction

diastolique et la capacité à l'effort post-infarctus, puis de rechercher une limitation de la récupération après un programme de réadaptation cardiaque.

## II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OMV

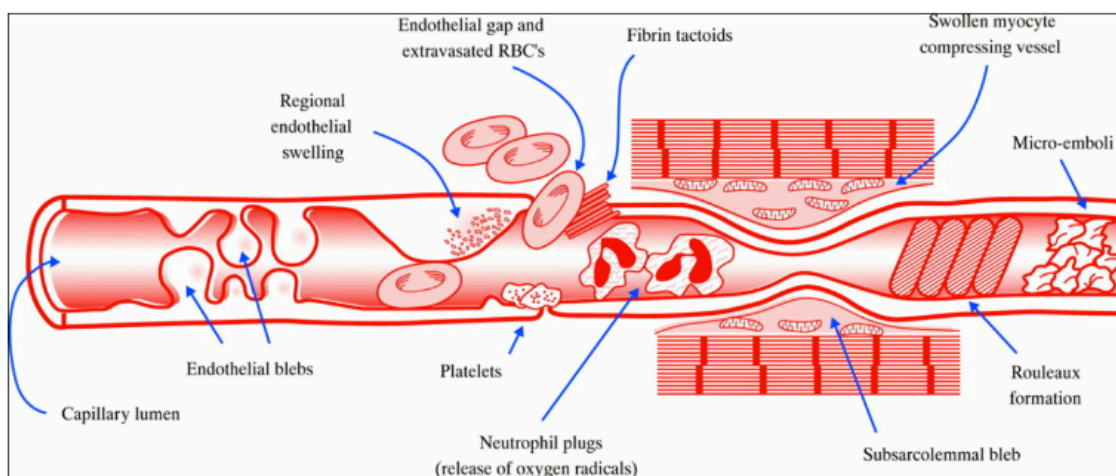
### 1. DEFINITION ET DECOUVERTE

L'OMV est l'un des principaux mécanismes du « no-reflow » qui limite la reperfusion du tissu myocardique [10, 11]. Ce concept a été décrit pour la première fois en 1974 par Kloner and al. chez le chien après occlusion coronaire temporaire. Des lésions structurelles de la microvascularisation liées au phénomène d'ischémie-reperfusion avec une diminution du flux sanguin étaient observées en microscopie optique [12]. La mise en évidence de l'OMV chez l'homme date de 1992 par Ito and al. en échographie de contraste [13]. Après injection intracoronaire de thioflavine-S (marqueur de viabilité capillaire fluorescent), les zones d'OMV ne se coloraient pas en microscopie électronique contrairement aux zones infarctées sans OMV qui apparaissaient fluorescentes à l'examen sous la lampe à ultra-violet [14] (Figure 4-1B).

### 2. MECANISME D'ISCHEMIE-REPERFUSION

L'apparition de l'OMV est favorisée par le mécanisme d'ischémie-reperfusion. Elle peut représenter jusqu'à 50% de la taille de l'IDM [15] et son apparition est progressive durant les 48 premières heures post-infarctus. Au niveau cellulaire, les espèces réactives de l'oxygène sont directement incriminées dans les altérations cardiaques. En effet l'ischémie est responsable d'un passage en métabolisme anaérobie avec une acidose, une hyperkaliémie et une hyperlactatémie [16]. La reperfusion brutale induit une correction rapide du pH tissulaire provoquant le blocage de la chaîne respiratoire, la libération de radicaux libres [17], une surcharge intracellulaire de  $Ca^{2+}$  et la libération de facteurs pro-apoptotiques [10].

On observe donc en microscopie optique une nécrose des cardiomyocytes associée à une hémorragie, une congestion des globules rouges et une infiltration par des cellules mononucléées. En effet, il existe une dysfonction endothéliale entraînant un gonflement des cellules endothéliales et leur protrusion dans la lumière vasculaire, une libération de substances vasoactives favorisant le vasospasme et entretenant l'inflammation et le recrutement de cellules formant des microthromboses [6]. Il existe aussi une composante obstructive liée à la microembolisation distale athérosclérotique. L'ensemble de ces mécanismes prolongent l'ischémie des myocytes [10]. La reperfusion entraîne 4 types de lésions [19] : la nécrose myocytaire induite par la reperfusion elle-même, des lésions vasculaires liées à un dommage progressif du système vasculaire durant la phase de reperfusion, une sidération myocardique (lésion de reperfusion fonctionnelle) et des arythmies de reperfusion survenant précocement après la revascularisation.



**FIGURE 1. SCHEMA REPRESENTANT LES MULTIPLES MECANISMES CONTRIBUANT AU PHENOMENE DE NO-REFLOW DANS LES MICROVASCESSEUX D'APRES REFFELMANN T ET KLONER R A.**

[18]

### 3. FACTEURS FAVORISANT L'OMV

Les facteurs identifiés comme favorisant l'apparition d'OMV sont la taille de la zone infarctée, la localisation proximale de la lésion [18, 20, 21], la durée de l'occlusion coronaire (> 200 minutes), la durée de la reperfusion [18], la sévérité de l'ischémie (flux TIMI 0) [21-24], le caractère transmural de l'infarctus [25] et l'altération préalable de la microcirculation [26]. A l'inverse, les facteurs associés à une moindre incidence de l'OMV sont la dyslipidémie, une coronaropathie tritonculaire, et un antécédent de coronaropathie [24].

**Grade 0 (no perfusion):** There is no antegrade flow beyond the point of occlusion.

**Grade 1 (penetration without perfusion):** The contrast material passes beyond the area of obstruction but "hangs up" and fails to opacify the entire coronary bed distal to the obstruction for the duration of the cineangiographic filming sequence.

**Grade 2 (partial perfusion):** The contrast material passes across the obstruction and opacifies the coronary bed distal to the obstruction. However, the rate of entry of contrast material into the vessel distal to the obstruction or its rate of clearance from the distal bed (or both) are perceptibly slower than its entry into or clearance from comparable areas not perfused by the previously occluded vessel — e.g., the opposite coronary artery or the coronary bed proximal to the obstruction.

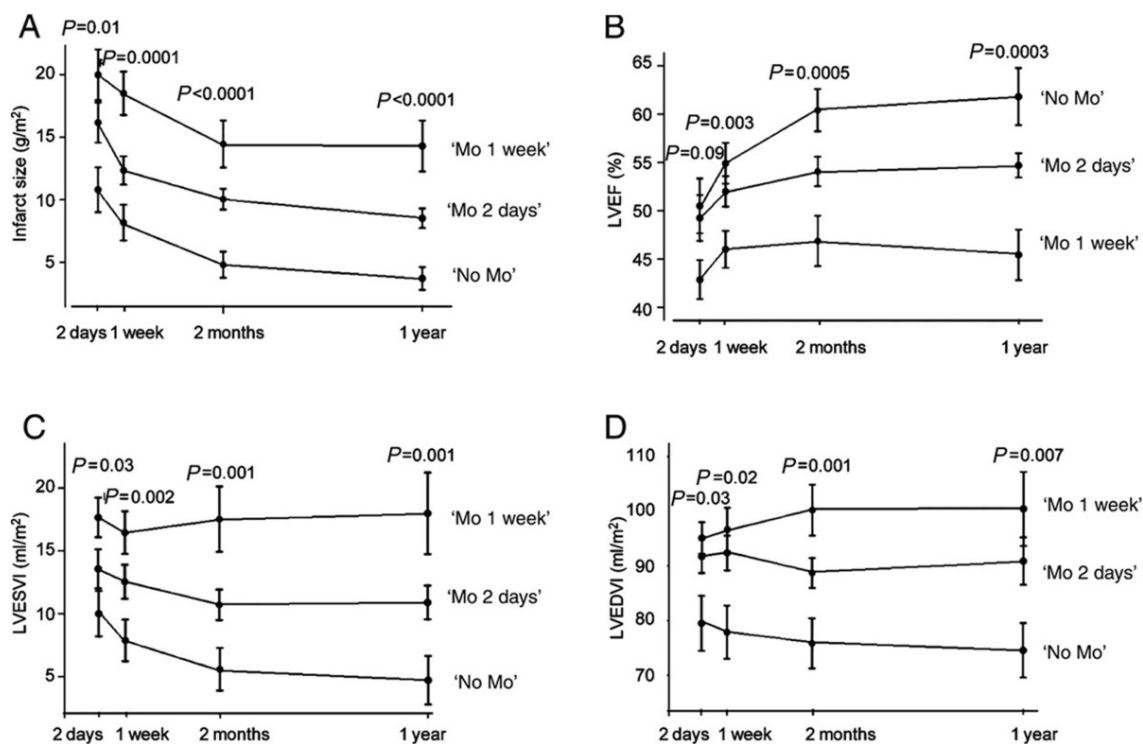
**Grade 3 (complete perfusion):** Antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs as promptly as antegrade flow into the bed proximal to the obstruction, and clearance of contrast material from the involved bed is as rapid as clearance from an uninvolved bed in the same vessel or the opposite artery.

**FIGURE 2 . CLASSIFICATION TIMI (THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION):**

[27]

#### 4. CONSEQUENCES DE L'OMV

L'OMV est responsable du remodelage [96], de la dilatation, de la fibrose et de la dysfonction du ventricule gauche [10, 26, 28, 32]. C'est un facteur pronostic prépondérant dans l'évolution clinique après un infarctus du myocarde. En effet, dans plusieurs études, elle limitait la récupération fonctionnelle du myocarde [34, 36] et majorait la probabilité d'avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée à 6 mois et à 2 ans [28]. De plus, une méta-analyse a montré que la présence d'OMV était significativement associée à la survenue d'évènements cardiaques à 6 ans d'un infarctus du myocarde (Major Adverse Cardiac Events: décès, décès d'origine cardiaque, récurrence d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque, angor instable, accident vasculaire cérébral embolique, fibrillation auriculaire). L'OMV était en analyse multivariée un facteur pronostique supérieur à la FEVG et à d'autres facteurs cliniques [33]. Sa présence est donc associée à une évolution péjorative en post-infarctus.



**FIGURE 3. PRÉSENCE ET PERSISTANCE DE L'OMV POUR PRÉDIRE LE REMODELAGE VENTRICULAIRE GAUCHE A 1 AN: -A: TAILLE DE L'INFARCTUS -B: FEVG -C: DIAMETRE TÉLÉDIASTOLIQUE VG -D: DIAMETRE TELESYSTOLIQUE VG [52]**



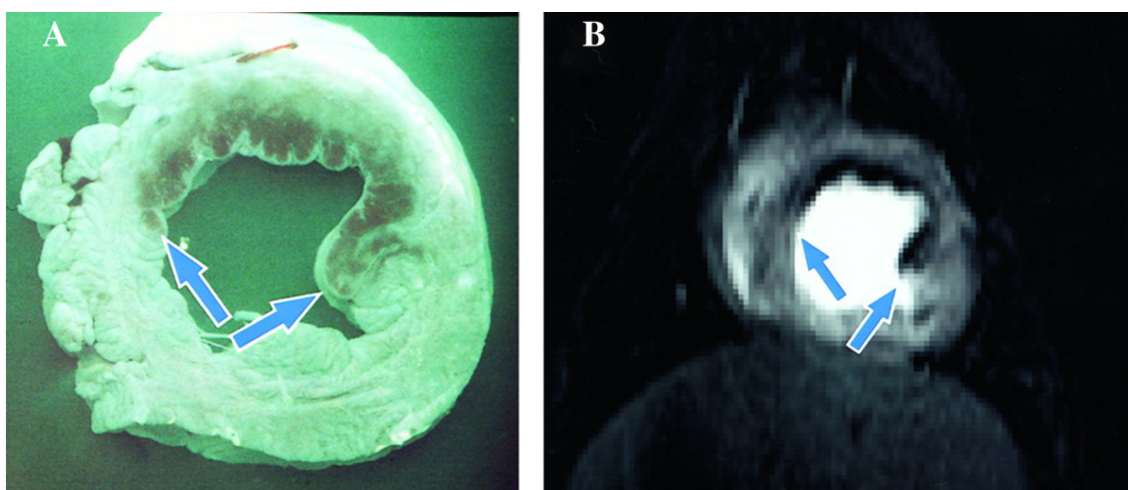
## 5. EVALUATION : IRM CARDIAQUE

### A. TECHNIQUE

Les séquences utilisées sont des séquences Steady State Free Precession (SSFP) ou écho de gradient balancé. Elles permettent l'obtention de séquences dynamiques multiphases avec un suivi de la distribution tissulaire du produit de contraste [15]. Ses avantages sont : sa haute résolution temporelle (environ 30ms) adaptée à l'étude du no-reflow qui est un phénomène dynamique et transitoire, une couverture anatomique complète du VG [26], une haute résolution spatiale (environ 1,5mm) permettant une bonne délimitation des vaisseaux myocardiques et une bonne reproductibilité [38]. L'étude anatomique permet la quantification de la taille de l'infarctus, l'évaluation des volumes ventriculaires et de la masse myocardique. L'étude fonctionnelle permet la quantification de la FEVG globale et segmentaire (par étude de l'épaississement myocardique (strain) et des paramètres quantitatifs de déformation myocardique) [26]. Enfin l'analyse dynamique de la perfusion myocardique permet la quantification de l'OMV [26].

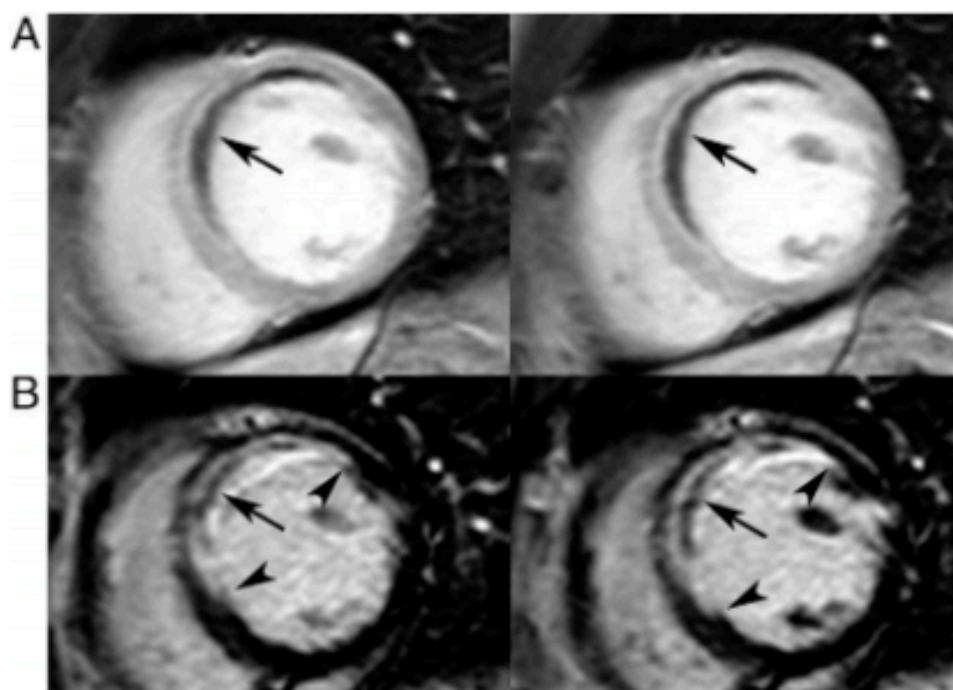
### B. MISE EN EVIDENCE DE L'OMV

L'OMV apparaît comme un défaut de réhaussement du signal T1 après injection de gadolinium (= absence de wash-in) dans la zone infarctée qui apparaît en hypersignal (Figure 4-1 et 4-2). Elle est toujours identifiable au premier passage de gadolinium (défaut de réhaussement précoce), mais les anomalies de signal persistent 5 à 10 minutes en cas d'OMV marquée (défaut de réhaussement tardif) [36]. Ainsi, le défaut de réhaussement précoce serait plus sensible, et le défaut de réhaussement tardif plus spécifique et mieux corrélé au pronostic [39]. En effet, le défaut de réhaussement tardif est le meilleur facteur prédictif de remodelage ventriculaire gauche ultérieur [36, 39, 40] et de la fonction cardiaque à 90 jours [41] (par rapport à dilatation des volumes VG et diminution de la FEVG à 4 mois).



**FIGURE 4-1.**  
CORRELATION ENTRE OMV DÉTECTÉE PAR LA THIOFLAVINE-S (A) COMPARÉE À L'IRM  
CARDIAQUE (B) PAR ROCHITTE C E ET AL.

[37]



**FIGURE 4-2.**  
2 COUPES IRM PETIT AXE ÉCHO DE GRADIENT. A: PASSAGE PRÉCOCE DU  
PRODUIT DE CONTRASTE (2MINUTES APRÈS INJECTION) AVEC DÉFAUT DE  
RÉHAUSSEMENT CENTRAL CORRESPONDANT À L'OMV ANTÉROSEPTALE  
(FLÈCHES). B: PASSAGE TARDIF DU PRODUIT DE CONTRASTE (10 MINUTES  
APRÈS INJECTION) AVEC RÉHAUSSEMENT TARDIF CORRESPONDANT À LA  
ZONE INFARCTIE (PETITES FLÈCHES) AVEC UN DÉFAUT DE RÉHAUSSEMENT  
CENTRAL CORRESPONDANT À LA ZONE D'OBSTRUCTION MICROVASCULAIRE  
(GRANDE FLÈCHE) PAR BEKKERS AND AL. [29]

### III. REMODELAGE ET FONCTION DIASTOLIQUE

#### 1. PHYSIOPATHOLOGIE DU REMODELAGE VG

Le phénomène de remodelage cardiaque est lié à une réponse du myocarde à l'ischémie-reperfusion. La mise en place de mécanismes adaptatifs cellulaires suite à son changement d'environnement a des conséquences moléculaires et cellulaires qui s'avèrent être délétères et se manifestant cliniquement par une dégradation de la fonction cardiaque [10]. La perte de contractilité liée à l'ischémie myocardique est à l'origine d'une stagnation sanguine dans le VG et donc d'une élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche (PRVG). Les fibres myocardiques sont donc étirées et la contractilité des myocytes est améliorée dans le but de maintenir le débit cardiaque (loi de Frank Starling). Ceci constitue le stimulus de reprogrammation génomique des cardiomyocytes qui s'hypertrophient et s'allongent avec ajout de sarcomères provoquant une dilatation du VG. Par ailleurs, la baisse de la pression artérielle engendrée par la perte de contractilité est à l'origine de l'activation de systèmes neuro-hormonaux dont le rôle dans le remodelage est majeur. En parallèle, le remodelage de la matrice extracellulaire est à l'origine d'une fibrose myocardique [10]. Le phénomène de remodelage cardiaque évolue en 2 phases: la phase aiguë, suivie d'un remodelage compensé ou d'une insuffisance cardiaque.

#### 2. IMPLICATIONS CLINIQUES DU REMODELAGE VG

La dilatation et la déformation du VG sont à l'origine d'une diminution des capacités de relaxation et de compliance du VG et ainsi d'une dysfonction diastolique et d'une insuffisance cardiaque chronique. L'augmentation du volume télésystolique VG est le plus fort facteur prédictif de mortalité et de morbidité post-infarctus par rapport à la FEVG et au volume télédiastolique VG [42, 43].

### 3. ROLE DE L'OMV SUR LE REMODELAGE VG

L'OMV est associée à une diminution de la déformation myocardique locale et du myocarde adjacent [9, 44]. Cette altération de la distensibilité myocardique peut expliquer l'augmentation du remodelage observée en cas d'OMV étendue puisqu'elle augmente le stress pariétal [44]. La corrélation entre degré d'OMV et remodelage VG est indépendante de la taille de l'infarctus [44].

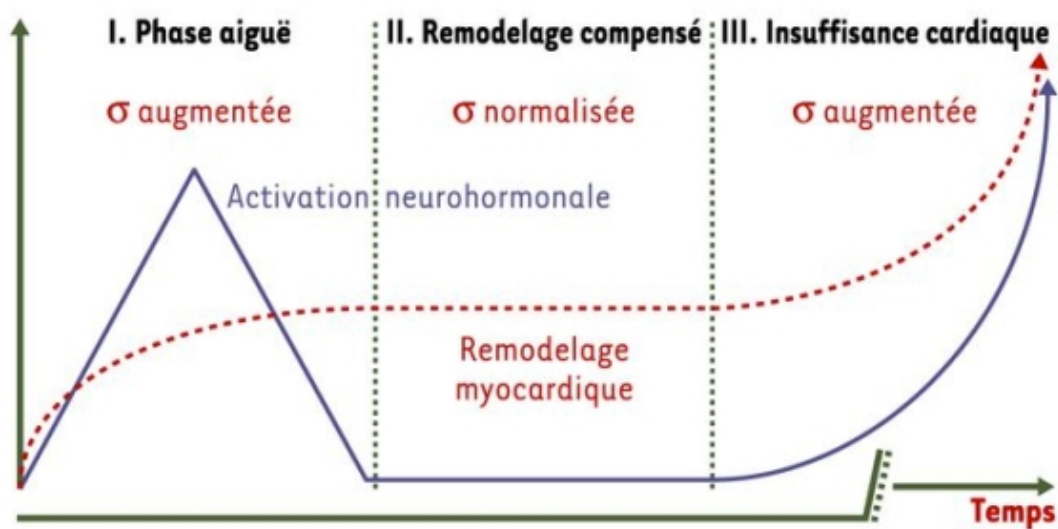


FIGURE 5. PHASES D'ÉVOLUTION DU REMODELAGE VG D'APRES GAERTNER R AND AL. [10]

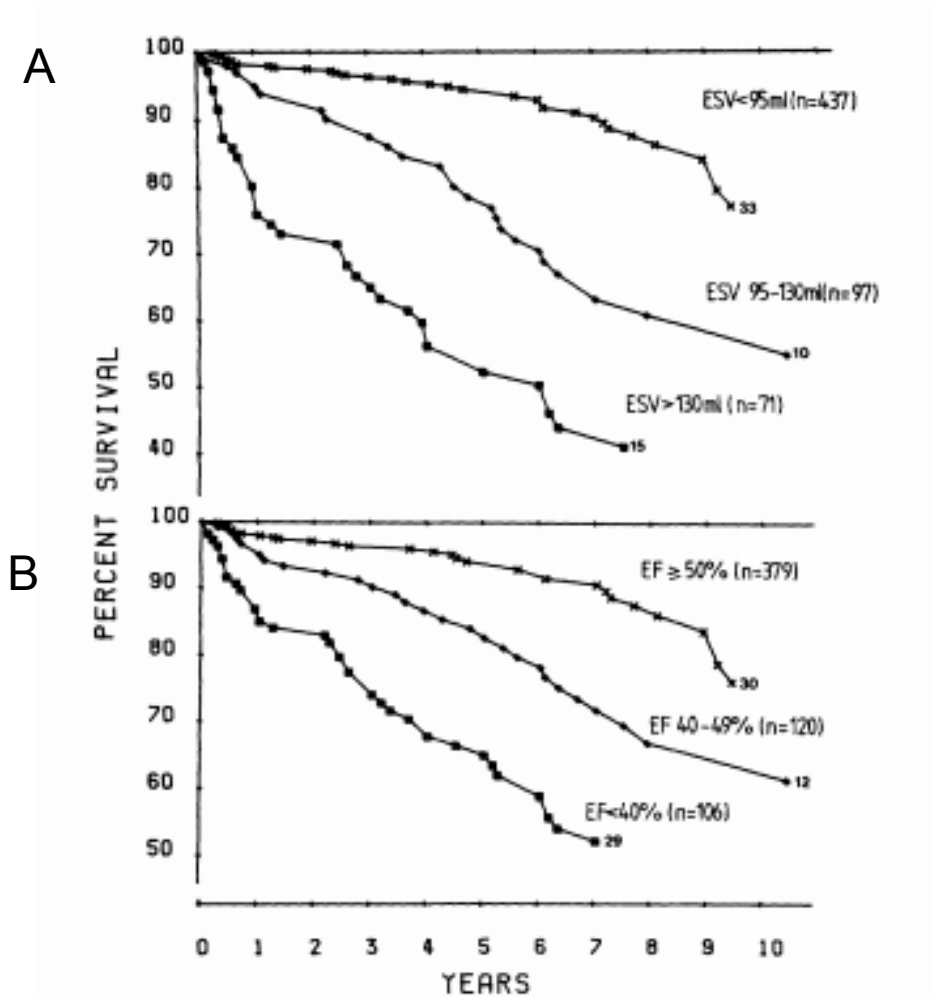
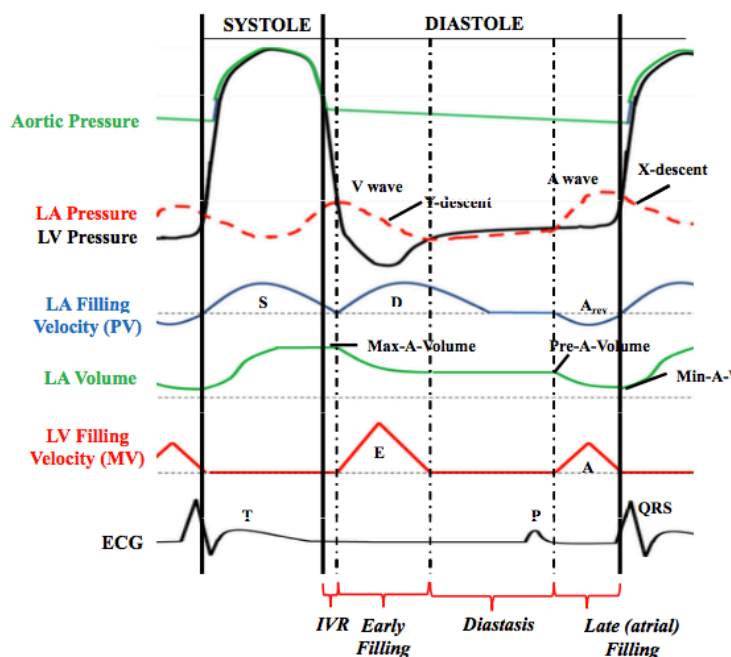


FIGURE 6. COURBES DE SURVIE EN FONCTION DU VOLUME TELESYSTOLIQUE (A) ET DE LA FEVG (B) [19]

#### 4. PHYSIOLOGIE DE LA DIASTOLE

La diastole est composée de 4 phases: la relaxation isovolumique, le remplissage rapide, le remplissage lent et enfin la contraction OG (figure 4). La dysfonction diastolique correspond à une anomalie des propriétés mécaniques myocardiques, caractérisée par une rigidité anormale de la paroi ventriculaire provoquant un défaut de relaxation ventriculaire gauche et une altération du remplissage, indépendamment de la fonction systolique [45].

**FIGURE 7. PHYSIOLOGIE DE LA  
DIASTOLE D'APRES ROSEN-  
BERG ET MANNING**  
[64]



## 5. LA DYSFONCTION DIASTOLIQUE

Les déterminants de la fonction diastolique sont la relaxation qui est un processus actif et la compli ance dépendant des propriétés passives du VG. L'ischémie myocardique est pourvoyeuse de dysfonction diastolique dès les premiers stades de la maladie coronaire où l'on observe une modification de la compli ance ventriculaire [45, 46]. En post-infarctus, la majoration supplémentaire de la rigidité ventriculaire gauche est directement corr el e au pronostic immédiat de décès par insuffisance cardiaque aiguë [47]. Le pronostic post-infarctus est aggrav e en présence d'une dysfonction diastolique associ e à la dysfonction systolique, comme l'ont montré en particulier deux études. Celle de 2004 par E. Kinova and al. qui mettait en évidence la corrélation entre le profil échographique pseudo-normal ou restrictif (défini par un ratio  $E/A \geq 1$  ou  $2$  et  $E/V_p \geq 1.5$ ) et l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde [48], et celle d' Aurigemma and al. qui a montré que le pic vélocité de l'onde E et le ratio  $E/A$  étaient associ es positivement à l'incidence de insuffisance cardiaque congestive [49]. Cela correspond à la notion que la fonction diastolique estim e en ETT est un bon reflet des propriétés de compli ance et de relaxation VG, et est un facteur pronostique de l'insuffisance cardiaque.

**Table 1** Normal values for Doppler-derived diastolic measurements

Measurement	Age group (y)			
	16-20	21-40	41-60	>60
IVRT (ms)	50 ± 9(32-68)	67 ± 8(51-83)	74 ± 7(60-88)	87 ± 7(73-101)
E/A ratio	1.88 ± 0.45(0.98-2.78)	1.53 ± 0.40(0.73-2.33)	1.28 ± 0.25(0.78-1.78)	0.96 ± 0.18(0.6-1.32)
DT (ms)	142 ± 19(104-180)	166 ± 14(138-194)	181 ± 19(143-219)	200 ± 29(142-258)
A duration (ms)	113 ± 17(79-147)	127 ± 13(101-153)	133 ± 13(107-159)	138 ± 19(100-176)
PV S/D ratio	0.82 ± 0.18(0.46-1.18)	0.98 ± 0.32(0.34-1.62)	1.21 ± 0.2(0.81-1.61)	1.39 ± 0.47(0.45-2.33)
PV Ar (cm/s)	16 ± 10(1-36)	21 ± 8(5-37)	23 ± 3(17-29)	25 ± 9(11-39)
PV Ar duration (ms)	66 ± 39(1-144)	96 ± 33(30-162)	112 ± 15(82-142)	113 ± 30(53-173)
Septal é (cm/s)	14.9 ± 2.4(10.1-19.7)	15.5 ± 2.7(10.1-20.9)	12.2 ± 2.3(7.6-16.8)	10.4 ± 2.1(6.2-14.6)
Septal é/á ratio	2.4*	1.6 ± 0.5(0.6-2.6)	1.1 ± 0.3(0.5-1.7)	0.85 ± 0.2(0.45-1.25)
Lateral é (cm/s)	20.6 ± 3.8(13-28.2)	19.8 ± 2.9(14-25.6)	16.1 ± 2.3(11.5-20.7)	12.9 ± 3.5(5.9-19.9)
Lateral é/á ratio	3.1*	1.9 ± 0.6(0.7-3.1)	1.5 ± 0.5(0.5-2.5)	0.9 ± 0.4(0.1-1.7)

Data are expressed as mean ± SD (95% confidence interval). Note that for é velocity in subjects aged 16 to 20 years, values overlap with those for subjects aged 21 to 40 years. This is because é increases progressively with age in children and adolescents. Therefore, the é velocity is higher in a normal 20-year-old than in a normal 16-year-old, which results in a somewhat lower average é value when subjects aged 16 to 20 years are considered.

\*Standard deviations are not included because these data were computed, not directly provided in the original articles from which they were derived.

**FIGURE 8. VALEURS NORMALES POUR L'ÉVALUATION DOPPLER ET LA FONCTION DIASTOLIQUE (54)**

## 6. ROLE DE L'OMV SUR LA FONCTION DIASTOLIQUE

Il a été montré par Azevedo CF and al. en 2004 que chez le chien, il existait à l'IRM cardiaque réalisée 24 heures après occlusion coronaire suivie d'une reperfusion, une dysfonction systolique et diastolique significative des segments atteints avec une altération de la relaxation myocardique en diastole précoce. La dysfonction diastolique était plus marquée dans les segments atteints d'OMV et persistait malgré une récupération systolique complète [9]. De même, une étude de Gerber et al. menée en 2000 a mis en évidence un lien entre OMV et rigidité myocardique, en étudiant les déformations myocardiques sur un modèle canin d'ischémie - reperfusion. Les résultats montraient une altération des déformations longitudinales et circonférentielles dans les zones myocardiques atteintes d'OMV [36]. Chez l'humain, la seule étude ayant observé les effets de l'OMV et de l'hémorragie intramyocardique en post-infarctus sur la fonction diastolique est une étude de Zaho and al. [25] et n'avait pas mis en évidence de dysfonction diastolique significative en cas d'OMV seule ou associée à l'hémorragie.

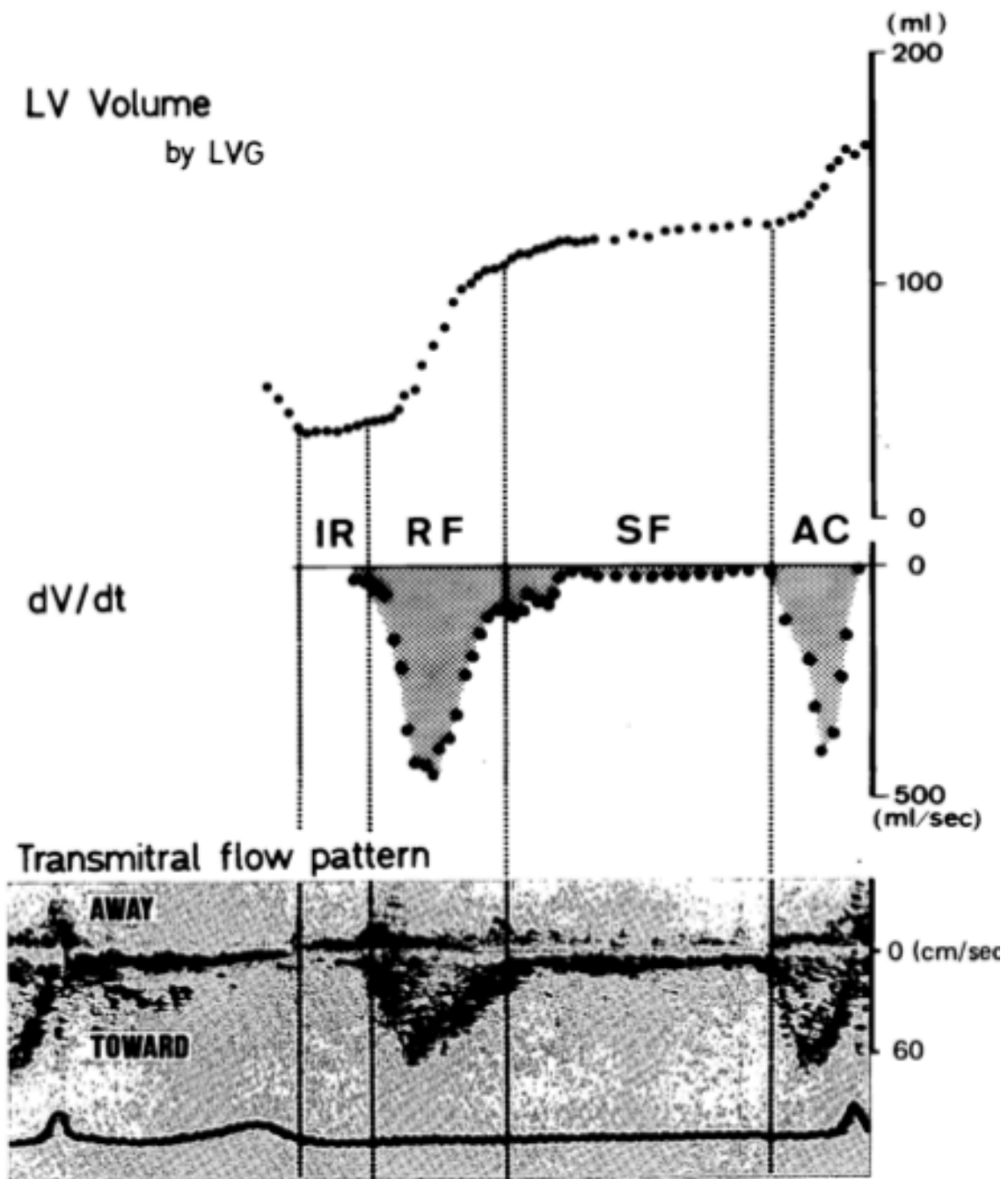


FIGURE 9. CORRELATION ENTRE VENTRICULOGRAPHIE GAUCHE ET FLUX TRANSMITRAL EN ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE [50]

IR= RELAXATION ISOVOLUMIQUE, RF=REPLISSAGE RAPIDE, SF= REPLISSAGE LENT, AC=CONTRACTION ATRIALE  
D'APRES KITABATAKE AND AL. [50]



## 7. EVALUATION DE LA FONCTION DIASTOLIQUE: L'ETT

Une étude de Kitabatake and al. en 1982 a mis en évidence la bonne corrélation entre les courbes de vélocité du flux mitral obtenues en échocardiographie trans-thoracique et les courbes obtenues par d'autres méthodes acceptées comme la ventriculographie gauche (Figure 9) [50]. L'ETT est donc la méthode de choix pour l'évaluation de la fonction systolique et diastolique des ventricules gauche et droit [8, 51] puisqu'elle permet une étude non invasive par des critères validés et reproductibles [54]. Les modalités les plus utilisées sont le Doppler Pulsé sur l'anneau mitral, le Doppler Tissulaire (Tissue Doppler imaging) et le Doppler continu. Les valeurs normales attendues pour les différents critères décrits ci-dessous sont résumées dans la figure 8. Les indices échographiques dérivés du flux mitral sont dépendants de la pré-charge, mais cette limitation est compensée par les indices mesurés par le Doppler tissulaire [46].

### A. ANALYSE DOPPLER DU FLUX TRANSMITRAL

L'étude conjointe du rapport E/A et du temps de décélération de l'onde E permet de déterminer le profil mitral, bien corrélé aux PRVG et au pronostic surtout chez les patients ayant une FEVG altérée [54]. Quatre types de profil mitral ont été définis [55, 56]. L'anomalie de relaxation ou dysfonction diastolique minime ( $E/A < 1$  ou TDE  $> 240$  ms) est la manifestation la plus précoce du processus pathologique. Elle est fréquemment présente dans la coronaropathie [56] et augmente chez le sujet âgé. L'inversion du rapport E/A résulte d'une diminution de la vitesse du flux diastolique précoce par anomalie de relaxation VG empêchant un remplissage passif optimal (onde E) ou d'une augmentation du flux diastolique tardif (onde A) évoquant plutôt un trouble de la compliance gênant la systole auriculaire (remplissage actif) et ayant pour conséquence une augmentation de la POG. Le profil pseudo-normal reflète une dysfonction diastolique modérée avec majoration de la pression dans l'oreillette gauche (POG) dès le début de

la diastole avec pour conséquence une augmentation de la vitesse de l'onde E et une normalisation du rapport E/A puisque E et A sont augmentées [55, 56]. La dysfonction diastolique sévère ou profil restrictif ( $E/A > 2$  et  $TDE < 150 \text{ ms} \pm \text{HTAP} \pm \text{dilatation OG}$ ) reflète presque toujours une POG élevée ( $> 25 \text{ mmHg}$ ) [56], et lorsqu'il est mis en évidence peu de temps après une ischémie myocardique multiplie le risque de décès par 4 quel que soit le degré de dysfonction systolique [58]. C'est un important facteur pronostique d'évènements péjoratifs après infarctus du myocarde, indépendamment de la FEVG [59]. Il est à noter que les normes de vitesse du profil mitral varient en fonction du sexe, de l'âge, de la fréquence cardiaque et des conditions de charge (figure 10) [56].

## B. ETUDE DE LA RELAXATION DOPPLER TISSULAIRE

La vitesse tissulaire de l'onde e' est mesurée en Doppler tissulaire à l'anneau mitral septal et latéral. Sa diminution est le reflet d'une altération de la relaxation VG. Les valeurs normales de la vitesse de l'onde e' sont, selon le lieu de mesure : e' latérale  $> 15 \text{ cm/sec}$ , e' médiale  $> 10 \text{ cm/seconde}$  [54]. Elles sont considérées comme altérées pour une valeur de e' septale  $< 7 \text{ cm/sec}$  et de e' latérale  $< 10 \text{ cm/sec}$ . L'onde e' permet de corriger l'effet de la relaxation ventriculaire gauche sur l'onde E, et le rapport E/e' moyenné permet de prédire les PRVG: normales si  $< 8$ , élevées si  $> 14$  avec une haute spécificité [54] chez les patients ayant une fonction systolique préservée [55]. Son interprétation est limitée par les troubles de la cinétique segmentaire. Fontes-Carvalho and al. ont également montré que le rapport E/e' septal était le meilleur prédicateur échographique d'une capacité fonctionnelle réduite après un infarctus du myocarde avec une corrélation significative au pic de  $VO_2$  et à la pente  $VE/VCO_2$  [61]. E/e' donne donc un reflet précis des PRVG et un reflet de la fonction diastolique, qui sont des déterminants de la capacité à l'effort [62, 63].

**Table 4** LV relaxation, filling pressures and 2D and Doppler findings according to LV diastolic function

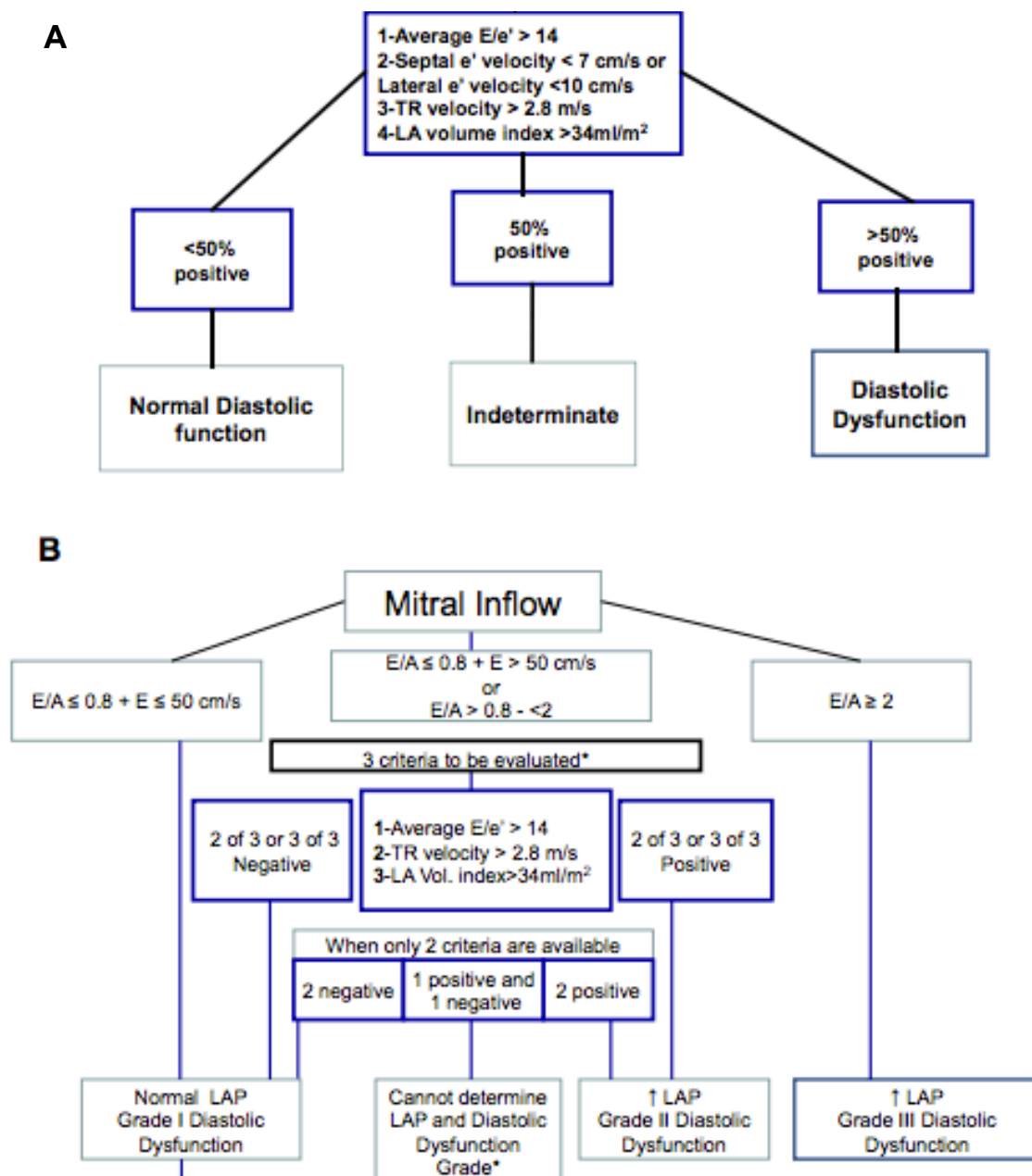
	Normal	Grade I	Grade II	Grade III
LV relaxation	Normal	Impaired	Impaired	Impaired
LAP	Normal	Low or normal	Elevated	Elevated
Mitral E/A ratio	$\geq 0.8$	$\leq 0.8$	$>0.8$ to $<2$	$>2$
Average E/e' ratio	$<10$	$<10$	10–14	$>14$
Peak TR velocity (m/sec)	$<2.8$	$<2.8$	$>2.8$	$>2.8$
LA volume index	Normal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

**FIGURE 10. GRADES DE DYSFONCTION DIASTOLIQUE** [54]

### C. ETUDE DES PRESSIONS DE REMPLISSAGE VG

L'évaluation du grade de dysfonction diastolique et des PRVG se fait, en fonction de la FEVG, selon un algorithme défini par l'ASE/EAVCI dans ses dernières recommandations en 2016 et qui prend en compte le flux mitral, la vitesse  $e'$  à l'anneau mitral, la vitesse du pic de régurgitation tricuspide en Doppler continu et le volume de l'oreillette gauche. Trois grades de dysfonction diastolique sont définis selon le nombre de critères atteignant le seuil d'anormalité: pas de dysfonction (seulement si FEVG normale), dysfonction grade 1 correspondant à une POG normale, dysfonction grade 2 et grade 3 correspondant à une élévation respectivement moyenne et importante de la POG (figure 12).

Le rôle de l'oreillette gauche dans la diastole est majeur puisqu'elle est responsable de 15 à 30% du remplissage VG. Sa dilatation est souvent un marqueur de dysfonction diastolique sévère et chronique [54]. Il existe donc une association significative entre le remodelage de l'OG et les indices échographiques de dysfonction diastolique [83].



**FIGURE 11 : ALGORITHMES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA DYSFONCTION DIASTOLIQUE (A) CHEZ LES SUJETS AVEC FEVG NORMALE ; (B) CHEZ LES PATIENTS AVEC FEVG ALTÉRÉE OU INSUFFISANCE CARDIAQUE À FEVG PRÉSERVÉE (54)**

## 8. EVALUATION DE LA CAPACITE A L'EFFORT: L'EECR

L'EECR est la technique de référence pour l'évaluation de la capacité aérobie et fonctionnelle [65]. Elle précise les capacités à l'effort avant et après réadaptation, estimées par le pic de VO<sub>2</sub> et le seuil d'adaptation ventilatoire (SV1). Ceci permet de fixer le niveau d'intensité du réentraînement en endurance et de déterminer les mécanismes physiopathologiques des limitations à l'effort en précisant la part de la dysfonction ventriculaire gauche, du déconditionnement musculaire et/ou de la limitation respiratoire. Le test est habituellement réalisé sous traitement médicamenteux. L'épreuve d'effort en fin de réadaptation permet une évaluation objective des effets du réentraînement et des possibilités physiques du patient notamment dans le cadre de sa réinsertion socioprofessionnelle [66].

### A. CAPACITE AEROBIE

Le pic de VO<sub>2</sub> est le témoin de la capacité maximale aérobie à l'effort [67]. Ses principaux déterminants sont le débit cardiaque et l'extraction périphérique de l'oxygène (D(a-v)O<sub>2</sub>). Il est exprimé en ml/minute et ajusté selon le poids en ml/kg/minute afin de faciliter les comparaisons individuelles. Il est également exprimé en % de la VO<sub>2</sub> maximale théorique (calculée en fonction du sexe, de l'âge (A), du poids (P), de la taille du patient selon une équation d'estimation, la formule de Cooper et Storer sur ergocycle:  $50,02-0,394(A) \times (P)$  chez l'homme et  $42,83-0,371(A) \times (P)$  chez la femme). Le pic de VO<sub>2</sub> est obtenu au maximum de l'effort atteint. Ainsi, une limitation de l'augmentation du pic de VO<sub>2</sub> peut être liée: à un déconditionnement périphérique (baisse du D(a-v) O<sub>2</sub>), à une limitation cardiaque (insuffisance cardiaque ou limitation de la FC), ou par un traitement bêta bloquant.

Le pic de VO<sub>2</sub> est le Gold Standard pour le pronostic et son altération est un facteur pronostique indépendant d'évènements cardiaques majeurs [69]. Son interprétation est sensibilisée par la co-interprétation d'autres facteurs tels que le rapport VE/

VCO<sub>2</sub> (notamment en cas de traitement par bêta bloquants)<sup>[68]</sup>. Par ailleurs, la mesure du pic de VO<sub>2</sub> permet d'évaluer les bénéfices des différentes thérapeutiques, en particulier la réadaptation cardiaque, sur la tolérance à l'effort qui a également une valeur pronostique. En effet, les patients dits « répondeurs » dont le pic de VO<sub>2</sub> s'améliore de plus de 6% après reconditionnement à l'effort ont un meilleur pronostic que ceux dont le pic de VO<sub>2</sub> est peu modifié, indépendamment de facteurs tels que la FEVG ou le taux de peptide natriurétique de type B (BNP) <sup>[70, 71]</sup>.

## B. PENTE VE/VCO<sub>2</sub>

C'est une pente de régression linéaire correspondant au nombre de litres d'air ventilés pour éliminer un litre de CO<sub>2</sub> produit. C'est un marqueur de l'efficacité respiratoire du sujet à l'effort et un marqueur pronostique supérieur au pic de VO<sub>2</sub> et indépendant de la FEVG chez les patients porteurs d'une dysfonction diastolique et chez les patients sous bêta bloquants <sup>[68, 72]</sup>. Le rapport VE/VCO<sub>2</sub> reste interprétable en cas de test sous-maximal et est indépendant des critères démographiques <sup>[73, 74]</sup>. Il est considéré comme anormal si supérieur à 35, et comme facteur péjoratif si > 40 <sup>[75]</sup>.

Les causes d'élévation de la pente VE/VCO<sub>2</sub> sont principalement liées à 2 mécanismes chez l'insuffisant cardiaque : l'hyperventilation (liée à un ergoréflexe musculaire dans l'insuffisance cardiaque) et l'augmentation de l'espace mort par insuffisance d'augmentation du débit pulmonaire à l'effort. Ainsi la pente VE/VCO<sub>2</sub> est corrélée à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et à l'HTAP post capillaire à l'effort.

## C. LE POULS D'OXYGENE

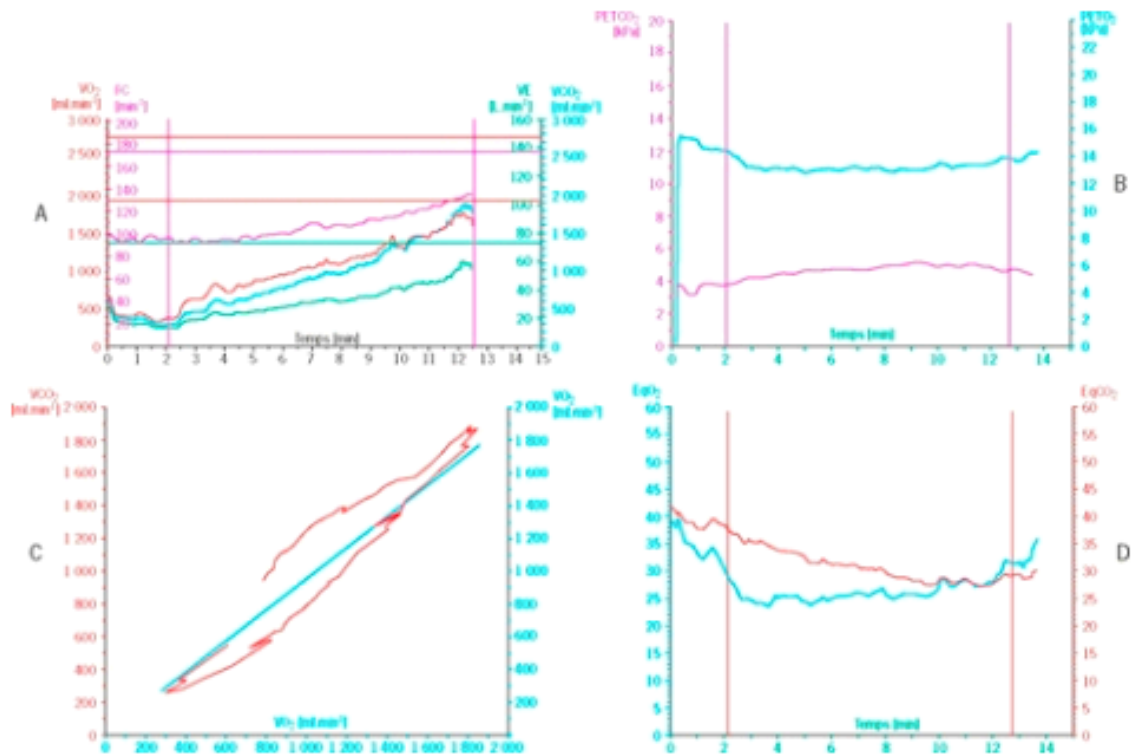
Il correspond au produit  $VO_2 / FC = VES \times D(a-v)O_2$ . C'est donc un reflet du VES et un indice indirect du transport cardio-pulmonaire de l'oxygène. Au cours de l'effort à charge croissante, la D(a-v)O<sub>2</sub> augmente même en présence d'une insuffisance

cardiaque. Une stagnation du pouls d'O<sub>2</sub> reflète donc une baisse du VES et donc une dysfonction ventriculaire gauche. Le pouls d'O<sub>2</sub> s'analyse donc en évaluant sa cinétique plutôt que sa valeur absolue (plafonnement, diminution, rebond à l'arrêt de l'effort). Par ailleurs, un pouls d'O<sub>2</sub> augmenté est un marqueur de bon pronostic, mais inférieur au pic de VO<sub>2</sub> [67].

Les oscillations respiratoires du pouls d'O<sub>2</sub> qui peuvent être observées sont liées à un retard circulatoire et traduisent un asynchronisme des chémorécepteurs aortiques à l'hypocapnie et de la réponse ventilatoire centrale. Elles sont le témoin d'une insuffisance cardiaque sévère avec élévation des PRVG. L'apparition et la prévalence d'oscillations respiratoires est la même dans la dysfonction diastolique et systolique et leur identification chez les patients ayant une dysfonction diastolique permet d'identifier les patients à risque élevé et ont une valeur pronostique péjorative [76].

## 9. CRITERE BIOLOGIQUE: LE BNP

En post-infarctus, le BNP est associé à la dysfonction myocardique [104]. Sa simplicité d'analyse et sa forte association à la survie à long terme après un IDM [77] en font un marqueur de choix pour la stratification du risque [78]. Un taux de NT-pro-BNP  $\geq$  80 pg/ml a été montré comme prédictif d'une OMV de grade 3 après un STEMI indépendamment de la FEVG [79, 80]. Par ailleurs, la libération du BNP est directement proportionnelle à l'expansion du volume ventriculaire gauche et à l'augmentation des PRVG. D'autres études ont montré qu'un taux de BNP élevé correspondait à un degré de dysfonction diastolique plus avancé avec souvent un profil mitral restrictif. Il contribue donc significativement à l'identification des patients présentant une dysfonction diastolique [57, 81].



**FIGURE 12. EECR CHEZ UN PATIENT CORONARIEN À FEVG PRÉSERVÉE**  
**A : COURBES DE  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$ , FC ET VE EN FONCTION DU TEMPS**  
**B : COURBES DE  $PETO_2$  ET  $PETCO_2$  EN FONCTION DU TEMPS**  
**C : COURBES DE  $\dot{V}O_2$  ET  $\dot{V}CO_2$  EN FONCTION DE  $\dot{V}O_2$  (ML/MIN)**  
**D : COURBES D'ÉQUIVALENT  $O_2$  ET ÉQUIVALENT  $CO_2$  EN FONCTION DU TEMPS.**  
**D'APRÈS COHEN-SOLAL A. ET CARRE F. [67]**



## IV. ACTIVITE PHYSIQUE ET READAPTATION

### 1. DEFINITION

La définition de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) est la suivante: "La réadaptation cardiaque est l'ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement sur le processus évolutif de la maladie, ainsi que pour assurer aux patients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible, afin qu'ils puissent par leurs propres efforts préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la vie de la communauté" [82]. C'est une thérapie adjuvante dans l'insuffisance cardiaque et son efficacité pour les patients coronariens est démontrée avec une réduction de la morbi-mortalité [83], une amélioration de la capacité fonctionnelle et une amélioration de la qualité de vie [84-85].

### 2. INDICATIONS

Ses indications sont larges, et sa place dans la pathologie ischémique myocardique est majeure avec une recommandation Classe I Grade A après un SCA. La réadaptation ambulatoire doit être privilégiée et doit être débutée après stabilisation de l'état clinique [66].

### 3. EVALUATION PRE-READAPTATION

Le bilan d'entrée a pour but la stratification du risque et la recherche de contre-indications à débiter un programme de réadaptation cardiaque. Il comporte au minimum un examen clinique complet avec électrocardiogramme (ECG), une ETT et une épreuve d'effort. L'examen clinique recherche notamment des complications du SCA. L'échographie cardiaque permet principalement l'évaluation de la FEVG et des PRVG qui sont des marqueurs pronostiques importants respectivement chez le coronarien et dans l'insuffisance cardiaque. L'EECR recherche en particulier des modifications du

segment ST et des anomalies du profil tensionnel à l'effort, une limitation de l'effort par les symptômes, une capacité d'effort altérée, une insuffisance chronotrope, une récupération lente de la fréquence cardiaque mais également le pic de VO<sub>2</sub>, la puissance maximale aérobie, la pente VE/VCO<sub>2</sub> et les oscillations ventilatoires qui ont une valeur pronostique reconnue [66]. Cette EECR est réalisée sous traitement ce qui permet de guider le niveau d'entraînement, tout particulièrement en cas de prise de bêtabloquants [66].

#### 4. CONTENU ET DEROULEMENT DU PROGRAMME

La prise en charge lors du programme de réadaptation cardiaque est multidisciplinaire et associe un programme de ré-entraînement et de reconditionnement à l'effort à une prise en charge plus globale (éducation thérapeutique, optimisation du traitement, prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et prise en charge psychologique).

Le programme de réadaptation et de réentraînement doit durer au minimum 6 à 8 semaines pour être efficace et comprend différentes phases [86], dont les modalités notamment de durée et d'intensité sont déterminées suite à l'EECR: la première consiste en une réadaptation segmentaire pour diminuer le déconditionnement à l'effort, et la seconde une phase de réadaptation est globale avec des séances en endurance.

#### 5. BENEFICES DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

La pratique d'une activité physique a montré de nombreux effets bénéfiques notamment un ralentissement des dommages vasculaires par effet anti-inflammatoire, une restauration de la fonction endothéliale [87] par action anti-oxydante et amélioration de la vasodilatation [88], une diminution des résistances vasculaires périphériques avec

augmentation FEVG, une diminution de la circulation neuro-hormonale en partie responsable du remodelage VG, une majoration de l'effet de pré-conditionnement lié aux épisodes ischémiques transitoires pré-infarctus [88] et une normalisation de l'activité calcique avec restauration de la contractilité des myocytes chez l'insuffisant cardiaque [88]. Une étude a montré une amélioration moyenne de 20,5 % du pic de VO<sub>2</sub> [89] et une méta-analyse récente a retrouvé une augmentation moyenne de 2,16 ml/kg/min de ce pic de VO<sub>2</sub>, associée à une amélioration de 15,1 watts de la charge maximale [89, 90]. Le ratio E/e' était également amélioré chez les patients atteints de dysfonction systolique [91]. Chez les patients ayant une dysfonction diastolique, Edelmann F and al. ont montré que le ratio E/e' était fortement associé au pic de VO<sub>2</sub>, et que l'amélioration de la fonction diastolique par l'exercice physique pouvait significativement améliorer la capacité à l'effort [92]. Tabet and al. ont montré en 2013 que la progression du pic de VO<sub>2</sub> et de la puissance circulatoire entre le début de la fin d'un programme de réadaptation cardiaque avait une meilleure valeur pronostique que leur évaluation après complétion du programme [93] et que l'absence d'amélioration de la capacité à l'exercice était un facteur de mauvais pronostic indépendamment de la FEVG [71]. Enfin, sur le plan clinique, l'activité améliore la survie à moyen terme [24, 94] et la qualité de vie [95] après hospitalisation pour infarctus du myocarde.

## V. MATERIEL ET METHODES

### 1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

- A. Déterminer l'effet de l'OMV sur la fonction diastolique post-infarctus évaluée par l'échographie - Doppler transthoracique.
- B. Déterminer l'effet de l'OMV sur la réponse à l'effort post-infarctus, évaluée par l'épreuve d'effort cardiorespiratoire.
- C. Déterminer l'effet de l'OMV sur la réponse à un programme de réadaptation cardiaque.

### 2. METHODES

Le recueil des données a été fait rétrospectivement à partir de la liste des patients ayant bénéficié d'un programme de réadaptation cardiaque ambulatoire à l'hôpital Lariboisière entre 2011 et 2014. Parmi ces patients étaient sélectionnés ceux qui bénéficiaient d'une réadaptation cardiaque dans les suites d'un STEMI revascularisé par angioplastie avec implantation d'un stent, et qui avaient bénéficié d'une IRM cardiaque dans les 6 jours ayant suivi l'épisode aigu et où figurait l'interprétation de l'OMV. Parmi ces patients étaient sélectionnés ceux qui avaient bénéficié d'une ETT et d'une EECR avant et après réadaptation. Pour l'interprétation des résultats de l'EECR, les courbes obtenues lors de l'examen ainsi que le tableau des valeurs et le compte-rendu de l'opérateur étaient relus. Pour l'interprétation des échographies cardiaques, les boucles et images enregistrées, comptes-rendus et tableaux de valeurs étaient relus.

### 3. POPULATION

Étaient inclus les hommes et femmes de plus de 18 ans ayant eu un SCA ST+ revascularisé dans les 12 premières heures suivant le début de la douleur par angioplastie, avec obstruction d'une artère coronaire documentée à la coronarographie, puis ayant bénéficié d'une IRM cardiaque dans les 2 à 6 jours suivant l'évènement coronarien avec interprétation de l'OMV, et ayant suivi un programme de réadaptation cardiaque mené à terme.

Étaient exclus les patients porteurs d'une cardiopathie préexistante, ceux n'ayant pu bénéficier d'une IRM cardiaque avec quantification de l'OMV (contre-indication à l'IRM, IRM cardiaque non réalisée ou OMV non interprétée par l'opérateur dans le compte-rendu de l'IRM), et ceux n'ayant pas terminé leur programme de réadaptation cardiaque. Il est à noter que les 12 patients ayant une valvulopathie mitrale de type insuffisance mitrale minime ont été inclus, la valvulopathie n'ayant pas été considérée comme significative.

### 4. EVALUATION DE L'OMV

#### A. PROTOCOLE IRM CARDIAQUE

D'après le protocole utilisé dans la thèse « Etude IRM des facteurs prédictifs du remodelage ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde » par Heger Gzara [96].

L'IRM cardiaque a été réalisée 4+/-2 jours après l'évènement aigu avec une machine 1.5-Tesla (Avanto/ Siemens Medical Solutions, Forchheim, Allemagne). Une antenne de surface constituée de cinq éléments en réseau phasé était utilisée pour la réception du signal et un électrocardiographe permettait la synchronisation cardiaque de l'acquisition. Le protocole d'acquisition consistait en une série d'acquisitions ciné en petit axe, en long axe vertical (2 cavités) et horizontal (4 cavités) en séquences de type

Steady-state free precession (SSFP) correspondant à un écho de gradient à l'état d'équilibre. Les acquisitions ciné petit axe recouvraient l'ensemble du VG de l'apex à la base en utilisant des coupes contiguës de 8mm d'épaisseur. Une injection intraveineuse périphérique de gadolinium (DOTAREM) à la dose de 0.2 mmol/kg était administrée afin d'apprécier la perfusion myocardique sur les séquences de premier passage puis sur les séquences de réhaussement tardif 10 minutes après l'injection.

## B. ANALYSE DES DONNEES [96]

Les images IRM étaient étudiées grâce à un logiciel de post traitement spécifique (Qmass MR 7.0; Medis, Leiden, Pays bas). L'analyse a été réalisée par deux experts en aveugle de toute information clinique ou angiographique. Un consensus entre les deux était obtenu pour les résultats définitifs. L'OMV était définie comme une zone d'hyposignal au sein de la séquelle d'infarctus en hypersignal sur les séquences de réhaussement tardif. L'évaluation directe de la sévérité de l'OMV était visuelle, sur les séquences de réhaussement tardif. Comme l'a montré l'étude de Sirol M. and al. en 2014 [97], il s'agit d'une méthode faisable, rapide, reproductible et exacte avec une très faible variabilité inter et intra-observateur ( $\kappa = 0.93$  and  $\kappa = 0.96$ , respectivement) et avec une excellente concordance avec la méthode de référence d'évaluation par planimétrie quantitative [98]. Dans cette étude, nous avons, à partir des compte rendus d'IRM cardiaque des patients, recueilli le degré d'OMV que nous avons réparti en 4 catégories: absente, minime, modérée et sévère, selon l'évaluation visuelle du radiologue décrite dans le compte-rendu [97].

## 5. EVALUATION DE LA FONCTION CARDIAQUE

### A. ECHOGRAPHIE CARDIAQUE

#### a. Evaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche (FEVG)

La FEVG était déterminée selon la méthode de référence par sommation des disques (mesure en Simpson Biplan). Les recommandations européennes de 2016 sur l'insuffisance cardiaque préconisent une classification selon 3 groupes: FEVG préservée > 50%, intermédiaire entre 40 et 49%, altérée < 40%. Dans notre étude nous avons choisi d'utiliser un seuil de 45%, utilisé dans les recommandations pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque diastolique [99] et un seuil <40% pour les analyses de régression logistique afin de sélectionner les patients ayant une altération plus sévère de la FEVG.

#### b. Evaluation de la fonction diastolique

L'évaluation de la fonction diastolique était conforme aux recommandations de l'American Society of Echocardiography (ASE) et de l'European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) [54].

L'acquisition du flux mitral était faite en Incidence apicale 4 cavités avec flux Doppler pulsé et volume d'échantillonnage placé à l'extrémité des feuillets valvulaires mitraux. L'acquisition du flux Doppler tissulaire pulsé color M-mode était en coupe apicale 4 cavités avec volume d'échantillonnage Doppler pulsé à la base latérale et septale de la valve mitrale pour la mesure de l'onde e' septale et latérale. L'oreillette gauche était mesurée en surface (cm<sup>2</sup>) en monoplan en coupe apicale 4 cavités. La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) était estimée par le flux Doppler continu d'insuffisance tricuspide (IT) avec alignement optimal entre le tir Doppler et le flux d'IT lorsque celui-ci était présent, en coupe apicale 4 cavités. Les résultats de la

mesure n'étaient pas donnés en cas de définition insuffisante de l'enveloppe du flux d'IT.

Les critères utilisés pour définir la fonction diastolique étaient les suivants: vélocité de l'onde E et de l'onde A, rapport E/A, temps de décélération de l'onde E (TDE), vélocité tissulaire de l'onde e' septale et latérale, rapport E/e' septal, latéral et moyenné, surface de l'oreillette gauche et PAPS. Le critère « profil mitral » correspondait aux 4 profils déterminés dans le paragraphe « analyse Doppler du flux transmitral ».

La vélocité de l'onde e' septale et latérale étaient étudiées en valeur continue, et les seuils choisis pour l'analyse multivariée étaient une vélocité de l'onde e' septale < 7cm/sec et latérale inférieure à 10 cm/sec [54], traduisant une anomalie de la relaxation. Le rapport E/e' a été mesuré au niveau septal et latéral puis moyenné entre ces 2 mesures. Le rapport E/e' latéral reflète des PRVG élevées lorsqu'il est supérieur à 14, et normales si <8 [54]. Pour l'analyse de régression logistique nous avons choisi un seuil arbitraire de 10 pour définir une élévation du rapport E/e'.

Le critère « pressions de remplissage ventriculaires gauches » (PRVG) était reporté tel qu'indiqué dans le compte-rendu de l'échocardiographie, laissé à l'appréciation de l'opérateur ayant réalisé l'examen. Dans notre étude rétrospective, le volume de l'oreillette gauche n'avait pas été estimé et le critère utilisé était donc la surface de l'oreillette gauche, pathologique si >20cm<sup>2</sup>. La PAPS était considérée comme élevée si > 35mmHg [54]. Le grade de dysfonction diastolique était défini selon un algorithme (figure 11) prenant en compte la FEVG, le rapport E/A, la vélocité de l'onde E, le rapport E/e' moyenné, la vélocité de l'onde E' septale ou de l'onde E' latérale et le volume de l'oreillette gauche lorsque ces critères étaient disponibles. Si un trop grand nombre de critères manquaient, elle était considérée comme variable manquante pour l'analyse statistique.



## B. EPREUVE D'EFFORT CARDIORESPIRATOIRE

L'EECR était réalisée avant puis après le programme de réadaptation cardiaque. Elle était triangulaire à charge croissante menée sur ergocycle jusqu'à épuisement. Les indices  $VO_2$ ,  $VCO_2$  et  $VE$  étaient mesurés en cycle-à-cycle.

Les critères étudiés étaient le pic de  $VO_2$  en valeur absolue et en % de la théorique, la charge maximale, le rapport  $VE/VCO_2$  et le pouls d'oxygène avec plafonnement et oscillations respiratoires.

Le pic de  $VO_2$  était étudié en valeur continue, ajusté au poids (ml/min/kg), et en % de la  $VO_2$  maximale théorique, avec une valeur considérée pathologique en dessous du seuil de 80%. La pente  $VE/VCO_2$  était étudiée en valeur continue et considérée pathologique si  $> 35$  [77, 87]. La méthode de mesure retenue pour la pente  $VE/VCO_2$  était la mesure sur tous les points versus avant  $SV_1$  (« pente totale »), en raison de sa meilleure valeur pronostique [100].

Le pouls d'oxygène ( $VO_2/FC$ ) était analysé en valeur continue et en pourcentage de la valeur théorique attendue, et pathologique si  $< 80\%$  de la valeur prédite. On notait également la cinétique de la courbe  $VO_2/FC$  et notamment la présence d'oscillations respiratoires pathologiques.

## C. BIOLOGIE: le BNP

Notre étude étant monocentrique, le seuil choisi pour déterminer un taux de BNP élevé était celui du laboratoire où les dosages ont été effectués soit 300pg/ml.

## 6. ANALYSE STATISTIQUE

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide des logiciels SAS et Statview. Les variables continues étaient exprimées en moyenne et écart-types +/- déviation standard avec un intervalle de confiance à 95% ou en nombre et pourcentage du groupe pour les variables nominales. La comparaison des groupes a été effectuée à l'aide de tests non paramétriques en raison d'un nombre de sujets faible, inférieur à 30 par groupe. Pour les valeurs nominales, le test exact de Fisher a été utilisé, pour les variables continues le test de Wilcoxon.

Pour la comparaison des groupes avant et après réadaptation, une analyse en sous-groupes avec test non paramétrique de Wilcoxon apparié a été utilisé.

Une régression logistique bivariée était ensuite réalisée pour étudier le lien entre OMV et FEVG < 40% sur les paramètres de fonction diastolique, et enfin une régression bivariée avec l'OMV, FEVG, âge et facteurs de risque cardiovasculaire permettait la sélection des variables explicatives significatives au seuil de 20% à inclure dans l'analyse de régression multiple réalisée avec IC 95%.

## VI. RESULTATS

Les patients ont été répartis en 2 groupes selon le degré d'OMV. Les patients ayant une OMV absente et minime correspondaient au « groupe 1 » et les patients ayant une OMV modérée à sévère appartenait au « groupe 2 ».

### 1. OMV ET FONCTION DIASTOLIQUE POST-INFARCTUS

#### A. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET IRM

Les caractéristiques cliniques de la population sont résumées dans le tableau 1.

La population était composée de 47 patients, 43 hommes et 4 femmes, âgés de 37 à 79 ans avec une moyenne d'âge de  $56,4 \pm 9$  ans. Le facteur de risque prépondérant était le tabagisme avec 30 fumeurs actifs soit 63,8% des patients, suivi par la dyslipidémie (44,7%), l'hypertension artérielle (25,5%) et enfin le diabète (14,9%). L'artère concernée par le SCA était majoritairement l'artère inter-ventriculaire antérieure atteinte dans 75% des cas, puis l'artère coronaire droite (12%), puis la circonflexe (10%) et enfin la marginale chez 1 patient. L'OMV était présente chez 75% des patients : 12 patients n'avaient pas d'OMV, 9 patients soit 19,1% avaient une OMV minime, 3 patients soit 6,4% avaient une OMV modérée et 23 patients soit 48,9% avaient une OMV sévère. Les 21 patients soit 45% qui avaient une OMV absente à minime constituaient le groupe 1 et les 26 patients soit 55% qui avaient une OMV modérée à sévère constituaient le groupe 2.

Les patients suivaient un traitement médical optimal et conforme aux recommandations [8] comportant une anti-agrégation plaquettaire (simple, double ou associée à une anticoagulation), un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA 2) et par bêta-bloquants (BB) ajusté selon les caractéristiques cliniques des patients (Annexe 1).

La répartition des patients était homogène entre les 2 groupes pour l'âge, le sexe et l'IMC. Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient répartis de manière homogène pour l'HTA, le diabète et la dyslipidémie. Il existait une différence significative du tabagisme qui était plus fréquent dans le groupe 1 avec 81% de fumeurs contre 50% dans le groupe 2 ( $p = 0,04^*$ ). L'IVA était l'artère la plus fréquemment atteinte dans les 2 groupes.

Tableau 1  
Caractéristiques cliniques et IRM et lien avec l'obstruction microvasculaire (n = 47 patients)

Variable	Tous les patients (n = 47)	Obstruction microvasculaire		valeur de $p$
		absente à minime (n = 21)	modérée à sévère (n = 26)	
<b>Caractéristiques cliniques</b>				
Age (années)	56,4 ± 9	53,3 ± 9	58,9 ± 8,3	0,07
Hommes, n(%)	43 (91,5)	18 (85,7)	25 (96,16)	0,31
IMC	25,6 ± 3,7	27,15 ± 4,1	24,4 ± 2,9	0,08
Facteurs de risque cardiovasculaires, n(%)				
-HTA	12 (26,1)	4 (19)	8 (32)	0,5
-Diabète	7 (14,9)	2 (9,5)	5 (19,23)	0,44
-Dyslipidémie	21 (44,7)	9 (42,9)	12 (46,2)	1
-Tabac	30 (63,8)	17 (81)	13 (50)	0,04*
Territoire, n(%)				
-IVA	35 (74,5)	15 (71,4)	20 (76,9)	
-Cx	5 (10,6)	1 (4,8)	4 (15,4)	
-CD	6 (12,8)	5 (23,8)	1 (3,9)	
-Mg	1 (2,1)	0	1 (3,9)	
OMV, n(%)				
-absente	12 (25,5)			
-minime	9 (19,1)			
-moyenne	3 (6,4)			
-sévère	23 (48,9)			

\*:  $p < 0,05$

## B. PARAMETRES ÉCHOGRAPHIQUES DE FONCTION DIASTOLIQUE

L'ensemble des paramètres échographiques reflétant la fonction diastolique post-infarctus sont résumés dans le tableau 2.

La FEVG était en moyenne de  $45,3 \pm 9,4$  %, significativement plus basse dans le groupe 2 avec  $41,6 \pm 9,3$  contre  $50 \pm 7,3$  % dans le groupe 1 ( $p = 0,004^{**}$ ) et les patients ayant une FEVG altérée étaient plus nombreux dans le groupe 2 avec 18 patients (69,2 %) contre 8 patients dans le groupe 1 (28,1 %) ( $p = 0,04^*$ ).

Le profil mitral était normal chez 19,2% des patients (23,8% du groupe 1 et 15,4% du groupe 2), pseudo-normal chez 29,8% des patients (28,6% du groupe 1 et 30,8% du groupe 2), de type trouble de la relaxation chez 43,5% des patients (47,6% du groupe 1 et 40% du groupe 2) et de type restrictif chez 8,7% des patients (0 du groupe 1 et 4 patients soit 16% du groupe 2). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,3$ ), cependant les 4 patients ayant un profil mitral restrictif étaient tous dans le groupe 2.

Le grade de dysfonction diastolique établi selon l'algorithme proposé par l'ASE/EACVI [54] n'était pas significativement différent entre les 2 groupes ( $p = 0,6$ ). 78,2% des patients avaient une dysfonction diastolique grade 1, et 10,9% grade 2 et grade 3. Les patients étaient également répartis dans les 2 groupes. La proportion de patients ayant une dysfonction grade 3 était plus importante dans le groupe 2 avec 4 patients (16 %) contre 1 (4,8 %) dans le groupe 1, sans différence statistiquement significative. Les PRVG étaient élevées chez 30,4 % des patients, et leur proportion était plus élevée dans le groupe 2 (19% des patients du groupe 1 et 40% des patients du groupe 2), sans différence statistiquement significative.

Le rapport E/A était en moyenne de  $1,21 \pm 0,49$ . Il était significativement plus élevé dans le groupe 2 à  $1,36 \pm 0,58$  contre  $1,03 \pm 0,28$  dans le groupe 1 ( $p = 0,05^*$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur la vitesse de l'onde E et la vitesse de l'onde A étudiées séparément (respectivement  $p = 0,9$  et  $p = 0,1$ ).

La mesure de l'onde e' septale n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. La vélocité tissulaire de l'onde e' latérale était significativement plus altérée dans le groupe 2 à  $6,8 \pm 2,5$  contre  $9,17 \pm 2,80$  dans le groupe 1 ( $p = 0,04^*$ ) reflétant une relaxation plus altérée dans le groupe 2.

Le rapport E/e' septal n'était pas significativement différent entre les 2 groupes. Le rapport E/e' latéral était significativement plus élevé dans le groupe 2 à  $9,9 \pm 2,9$  contre  $6,8 \pm 1,6$  dans le groupe un ( $p < 0,0001^{****}$ ). Cette différence n'était pas retrouvée pour le critère E/e' moyenné.

La surface de l'OG et les PAPS étaient en valeur absolue plus élevées dans le groupe 2, sans différence significative entre les 2 groupes.

## C. PARAMETRES BIOLOGIQUES

Le taux de BNP moyen était de  $274,1 \pm 225,5$  pg/ml, significativement plus élevé dans le groupe 2 avec  $350 \pm 248,6$  contre  $166,4 \pm 127,1$  dans le groupe 1 ( $p = 0,002^*$ ). Le nombre de patients ayant un BNP élevé était significativement plus élevé dans le groupe 2 avec 14 patients (53,8%) ayant un BNP > 300pg/ml contre 1 seul patient (4,76%) dans le groupe 1 ( $p = 0,0004^*$ ).

Tableau 2

Caractéristiques échographiques et biologiques et lien avec l'obstruction microvasculaire (n = 47 patients)

Variable	Tous les patients (n = 47)	Obstruction microvasculaire		valeur de p
		absente à minime (n = 21)	modérée à sévère (n = 26)	
<b>Echographie</b>				
FEVG (%)	45.3 ± 9.4	50 ± 7,3	41,6 ± 9,3	0,004**
- FEVG altérée < ou = 45%	26 (55,3)	8 (28,1)	18 (69,2)	0,04*
Profil mitral (n, %)				0,3
- Normal	9 (19,15)	5 (23,8)	4 (15,4)	
- Pseudo-normal	14 (29,8)	6 (28,6)	8 (30,8)	
- Trouble de la relaxation	20 (43,5)	10 (47,6)	10 (40)	
- Profil restrictif	4 (8,7)	0	4 (16)	
Grade de dysfonction diastolique				0,6
- Grade 1	36 (78,2)	18 (85,7)	18 (72)	
- Grade 2	5 (10,9)	2 (9,5)	3 (12)	
- Grade 3	5 (10,9)	1 (4,76)	4 (16)	
PRVG élevées (n, %)	14 (30,4)	4 (19,1)	10 (40)	0,2
Rapport E/A	1,21 ± 0,49	1,03 ± 0,28	1,36 ± 0,58	0,05*
E	63,48 ± 20,47	63,93 ± 21,89	63 ± 19,71	0,9
A	57,15 ± 13,59	60,29 ± 11,34	53,77 ± 15,41	0,1
e' septal	6,2 ± 1,95	6,96 ± 2,07	5,6 ± 1,67	0,3
e' latéral	8,04 ± 2,86	9,17 ± 2,80	6,825 ± 2,48	0,04*
- Relaxation altérée (n, %)	18 (72)	8 (61,5)	10 (83,3)	0,4
Rapport E/e' septal	10,92 ± 2,8	10,45 ± 3,84	11,28 ± 1,72	0,2
Rapport E/E' latéral	8,49 ± 2,84	6,82 ± 1,56	9,93 ± 2,92	0,0001****
- Rapport E/E' lat élevé (n, %)	2 (18,8)	1 (14,29)	1 (25)	1
Rapport E/E' moyenné	10,00 ± 2,28	9,21 ± 2,63	10,59 ± 1,86	0,1
- Rapport E/e' moyenné élevé (n, %)	2 (18,2)	1 (14,28)	1 (25)	0,7
Oreillette gauche (cm <sup>2</sup> )	19,06 ± 3,76	18,88 ± 4,67	19,25 ± 2,7	0,8
Oreillette gauche dilatée (n, %)	11 (25,6)	6 (31,6)	5 (20,8)	0,5
PAPS (mmHg)	33,3 ± 7,8	31,8 ± 6,5	35,5 ± 9,3	0,3
HTAP (n, %)	9 (20,9)	3 (15)	6 (26,1)	0,5
<b>Biologie</b>				
BNP (pg/ml)	274,1 ± 225,5	164,4 ± 127,1	350 ± 248,6	0,002*
BNP > 300pg/ml (n, %)	15 (31,9)	1 (4,76)	14 (53,8)	0,0004****

\*: p&lt;0,05, \*\*: p&lt;0,01, \*\*\*: p&lt;0,001, \*\*\*\*p&lt;0,0001

## 2. REPONSE A L'EFFORT: L'EECR

L'ensemble des paramètres EECR reflétant la réponse à l'effort sont résumés dans le tableau 3.

Le pic de VO<sub>2</sub> moyen était de 21 ± 5,1 ml/kg/min et 34 patients soit 72% avaient un pic de VO<sub>2</sub> altéré. Le pic de VO<sub>2</sub> était plus bas dans le groupe 2 sans différence significative. La pente VE/VCO<sub>2</sub> était en moyenne de 36,7 ± 10,1 avec 74,5% des patients ayant une pente anormale > 35. La pente VE/VCO<sub>2</sub> était significativement plus altérée dans le groupe 2 à 39,7 ± 11,9 contre 32,9 ± 5,6 dans le groupe 1 (p = 0,009\*\*) et le nombre de patients ayant une pente > 35 était significativement supérieur dans le groupe 2 représentant 92% des patients contre 52% dans le groupe 1 (p = 0,003\*\*). Le pouls d'oxygène en ml/battement était significativement plus altéré dans le groupe 2 avec une moyenne de 12,6 ± 3,1 contre 15,9 ± 3,3 dans le groupe 1 (p=0,002\*\*) et le pourcentage de la théorique était significativement plus bas dans le groupe 2 (113,3 ± 20,6 dans le groupe 1 et 97,5 ± 20,4 dans le groupe 2 (p = 0,02\*). Aucun patient n'était sous le seuil des 80% de la théorique dans le groupe 1, contre 23% des patients du groupe 2 (p = 0,03\*). A propos de la cinétique du pouls d'oxygène, 4 patients du groupe 1 et 8 patients du groupe 2 présentaient un plafonnement de la courbe VO<sub>2</sub>/FC. Les patients qui présentaient des oscillations respiratoires étaient tous dans le groupe 2 dont ils représentaient 11,5%, et avaient tous une FEVG altérée (entre 35 et 42%).

Tableau 3

Caractéristiques de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire et lien avec l'obstruction microvasculaire (n = 47 patients)

Variable	Tous les patients (n = 47)	Obstruction microvasculaire		valeur de p
		absente à minime (n = 21)	modérée à sévère (n = 26)	
<b>Epreuve d'effort cardiorespiratoire</b>				
VO <sub>2</sub> pic (ml/kg/minute)	21 ± 5.1	21,8 ± 4,3	20,3 ± 5,6	0,3
%VO <sub>2</sub> max théorique (% de la théorique)	71.1 ± 17.2	76,7 ± 16,8	66,5 ± 16,4	0,1
-VO <sub>2</sub> <80% de la théorique (n,%)	34 (72)	14 (66,6)	20 (76,9)	0,5
Charge maximale ( Watts )	112 ± 35	122,3 ± 30,8	103,7 ± 36,5	0,1
VE/VCO <sub>2</sub> pente	36.7 ± 10.1	32,9 ± 5,6	39,7 ± 11,9	0,009**
-VE/VCO <sub>2</sub> > 35 anormale, n(%)	35 (74,5)	11 (52,4)	24 (92,3)	0,003**
Pouls d'oxygène ( ml/battement )	14 ± 3.6	15,9 ± 3,3	12,6 ± 3,1	0,002**
- Plafonnement (n, %)	12 (25,5)	4 (19,1)	8 (30,8)	0,5
- Oscillations	3 (6,4)	0	3 (11,5)	0,2
% Pouls d'oxygène (% de la théorique)	104.6 ± 21.8	113,3 ± 20,6	97,5 ± 20,4	0,02*
- pouls d'oxygène <80% de la théorique	6 (12,8)	0	6 (23,1)	0,03*

\* : p<0,05, \*\* : p<0,01, \*\*\* : p<0,001, \*\*\*\*p<0,0001



### 3 . REPONSE A LA READAPTATION CARDIAQUE

#### A. COMPARAISON AVANT ET APRES READAPTATION CARDIAQUE

Les différences des paramètres cliniques, EECR, échographiques et biologiques entre le début et la fin du programme de réadaptation cardiaque sont résumées dans le tableau 4.

##### a. Paramètres de l'EECR

Le pic de VO<sub>2</sub> augmentait de manière significative dans les deux groupes ( $p < 0,0001^{****}$ ) avec dans le groupe 1:  $+ 2,7 \pm 4,4$  ml/min/kg soit  $+ 12\%$  et dans le groupe 2:  $+ 3,7 \pm 4,8$  ml/min/kg soit  $+ 19\%$ , sans différence significative entre les 2 groupes ( $p = 0,6$ ). Le gain après réadaptation était de  $9,3 \pm 3,4\%$  de la VO<sub>2</sub> maximale théorique dans le groupe 1 ( $p = 0,005^{**}$ ) et  $14,1 \pm 6 \%$  dans le groupe 2 ( $p < 0,0001^{****}$ ) sans différence significative entre les 2 groupes. La charge maximale augmentaient significativement dans les deux groupes avec respectivement  $+ 24,6 \pm 8,6$  ( $p < 0,0002^{***}$ ) et  $+ 22,7 \pm 6,2$  ( $p < 0,0001^{****}$ ) sans différence significative entre les 2 groupes ( $p = 0,6$ ).

La pente VE/VCO<sub>2</sub> s'améliorait dans le groupe 2 avec une récupération de  $-1,8 \pm 0,94$  sans différence significative par rapport à avant réadaptation ( $p = 0,3$ ), et augmentait dans le groupe 1 avec  $+ 3,2 \pm 2,3$  sans différence significative par rapport à avant réadaptation ( $p=0,09$ ). Cette évolution était significativement différente entre les 2 groupes ( $p = 0,05^*$ ).

Le pouls d'oxygène n'évoluait pas de manière significative entre avant et après la réadaptation cardiaque, et pas de manière significativement différente entre les 2 groupes. On observait une augmentation significative du pourcentage du pouls d'oxygène théorique dans le groupe 2 avec  $+ 10 \pm 2,2$  ( $p=0,04^*$ ), et non significative dans le groupe 1. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

### b. Paramètres échographiques

La FEVG augmentait de manière significative dans chaque groupe:  $+ 7,4 \pm 3,8$  ( $p = 0,005^{**}$ ) dans le groupe 1 et  $+ 7,7 \pm 4,4$  ( $p = 0,0006^{***}$ ) dans le groupe 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Le rapport E/A n'évoluait pas significativement avant et après réadaptation au sein de chaque groupe et il n'y avait pas de différence en fonction de l'OMV. La vélocité de l'onde E augmentait de manière significative dans la population totale et dans le groupe 1 (respectivement  $+ 9,95 \pm 2,48$  ( $p = 0,02^*$ ) et  $+ 14,2 \pm 2,8$  ( $p = 0,02$ )), sans amélioration statistiquement significative dans le groupe 2 avec  $+ 6,8 \pm 1,1$  ( $p=0,4$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

La vélocité de l'onde A augmentait de manière significative au sein de la population totale ( $+ 10,7 \pm 2,1$  ( $p = 0,02^*$ )) sans différence significative au sein des groupes ni entre les groupes. L'onde e' septale et e' latérale augmentaient de manière significative au sein de la population totale (respectivement  $+ 1,8 \pm 4,4$  soit  $+53\%$   $p=0,005^{**}$  et  $+ 2,5 \pm 2,9$  soit  $+ 40\%$   $p= 0,01^{**}$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative au sein de chaque groupe ni entre les deux groupes.

Le rapport E/e' septal se modifiait de manière significativement différente selon l'OMV ( $p = 0,05^*$ ) avec une augmentation non significative dans le groupe 1 ( $+ 0,18 \pm 0,12$   $p = 0,3$ ) et une diminution non significative dans le groupe 2 ( $- 4,66 \pm 4,27$   $p = 0,08$ ). Le rapport E/e' latéral et moyenné, la surface de l'oreillette gauche et les PAPS n'évoluait pas de manière significative avant et après réadaptation au sein de chaque groupe ni entre les 2 groupes.

### c. Paramètres biologiques

Le BNP s'améliorait significativement dans la population totale avec  $- 78,1 \pm 2$  ( $p < 0,0001^{****}$ ) et dans chaque groupe avec respectivement  $- 46,3 \pm 2,1$  ( $p=0,05^*$ ) et  $- 101 \pm -1,6$  ( $p = 0,004^{**}$ ) dans les groupes 1 et 2. Cette amélioration était statistiquement plus prononcée dans le groupe OMV sévère ( $p = 0,02^*$ ).

Tableau 4

Comparaison avant et après réadaptation cardiaque des caractéristiques cliniques, échographiques, EECR et biologiques et lien avec l'obstruction microvasculaire (n = 47 patients)

Variable	Tous les patients		Obstruction microvasculaire				valeur de p intergroupes
	(n = 47)	p avant-après	absente à minimale		modérée à sévère		
			(n = 21)	p avant-après	(n = 26)	p avant-après	
<b>Epreuve d'effort cardio-respiratoire</b>							
VO2 pic (ml/kg/minute)	3,28 ± 6,46	<0,0001****	2,73 ± 4,38	<0,0001****	3,72 ± 4,84	<0,0001****	0,6
%VO2 max théorique (% de la théorique)	11,96 ± 6,57	<0,0001****	9,29 ± 3,35	0,005**	14,12 ± 5,95	<0,0001****	0,5
Charge maximale ( Watts )	23,55 ± 8,6 »	<0,0001****	24,57 ± 5,99	0,0002***	22,73 ± 6,2	<0,0001****	0,6
VE/VCO2 pente	0,45 ± 0,36	0,7	3,19 ± 2,31	0,09	-1,77 ± -0,94	0,3	0,05*
Pouls d'oxygène ( ml/battement )	0,61 ± 1,63	0,1	0,28 ± 0,49	0,3	0,87 ± 1,72	0,1	0,8
% Pouls d'oxygène (% de la théorique)	8,19 ± 2,60	0,01*	6 ± 1,4	0,09	9,96 ± 2,18	0,04*	0,6
T 1/2 VO2 (ms)	-3,59 ± -0,88	0,4	-4,75 ± -0,91	0,1213	-2,69 ± -0,44	0,3	0,6
<b>Echographie</b>							
FEVG (%)	7,56 ± 5,84	<0,0001****	7,38 ± 3,83	0,005**	7,68 ± 4,36	0,0006****	0,7
Rapport E/A	-0,1 ± -0,94	0,4	-0,22 ± -1,78	0,3	-0,004 ± -2,02	0,7	0,6
E	9,95 ± 2,48	0,02*	14,2 ± 2,84	0,02*	6,75 ± 1,14	0,4	0,9
A	10,74 ± 2,1	0,05*	9,67 ± 1,4	0,4	11,7 ± 1,50	0,2	0,9
TDE	6,4 ± 0,5	0,5	4,2 ± 0,5	0,5	8,1 ± 0,6	0,8	0,4
e' septal	1,8 ± 4,423	0,005**	2,25 ± 3,61	0,07	1,2 ± 4,77	0,1	0,3
e' latéral	2,47 ± 2,87	0,01**	1,99 ± 1,82	0,2	3,25 ± 2,13	0,2	0,5
Rapport E/e' septal	-2,51 ± -2,10	0,07	0,18 ± 0,12	0,3	-4,66 ± -4,27	0,08	0,05*
Rapport E/E' latéral	-0,39 ± 0,888	0,2	0,007 ± 0,009	0,7	-0,72 ± -1,34	0,2	0,5
Rapport E/E' moyenné	-0,91 ± -1,06	0,3	-1,41 -1,62	0,2	-0,2 ± -0,12	0,9	0,5
Oreillette gauche (cm2)	0,85 ± 0,69	0,5	0,9 ± 0,46	0,6	0,8 ± 0,5	0,7	0,9
PAPS (mmHg)	2,93 ± 1	0,3	2,7 ± 0,70	0,5	3,4 ± 0,72	0,8	0,5
<b>Biologie</b>							
BNP (pg/ml)	-78,07 ± -2,04	0,0001****	-46,28 ± -2,08	0,05*	-100,96 ± -1,6	0,004**	0,02*

\* : p<0,05, \*\* : p<0,01, \*\*\* : p<0,001, \*\*\*\*p<0,0001

## B. COMPARAISON DES GROUPES APRES READAPTATION

Les caractéristiques cliniques, EECR, échographiques et biologiques après réadaptation cardiaque sont résumées dans le tableau 5.

### a. Paramètres de l'EECR

Le pic de VO2, le pourcentage de la VO2 maximale théorique et le nombre de patients sous le seuil péjoratif de 80% de la théorique n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes (respectivement p = 0,5, p = 0,3 et p = 0,4). La charge maximale atteinte n'était pas significativement différente entre les groupes (p = 0,07).

La pente VE/VCO2 ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes avec 35,9 ± 7,6 dans le groupe 1 et 37,6 ± 6,5 dans le groupe 2 (p = 0,3). Cependant le nombre de patients ayant une pente VE/VCO2 > au seuil péjoratif de 35 restait significativement supérieur dans le groupe 2 avec 88,5% des patients contre

61,9% dans le groupe 1 ( $p = 0,04^*$ ). La valeur absolue du pouls d'oxygène était significativement différente entre les 2 groupes, plus altérée dans le groupe 2 à  $13,4 \pm 4,4$  ml/battement contre  $16,1 \pm 3,5$  ml/battement dans le groupe 2 ( $p = 0,01^{**}$ ). Il n'y avait pas de différence significative en terme de plafonnement et d'oscillations respiratoires, ni de différence significative du pourcentage du pouls d'O<sub>2</sub> maximal théorique ( $p = 0,1$ ). Un seul patient présentait des oscillations respiratoires, il se trouvait dans le groupe 2.

#### b. Paramètres échographiques

Il persistait après réadaptation cardiaque une différence significative de FEVG entre les 2 groupes avec  $57,4 \pm 5$  dans le groupe 1 contre  $49,1 \pm 11,7$  % dans le groupe 2 ( $p = 0,008^{**}$ ). La proportion de patients ayant une FEVG  $< 45\%$  n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du profil mitral entre les groupes, mais les patients ayant un profil mitral restrictif appartenaient tous au groupe 2 dont ils représentaient 26,1 %. Le grade de dysfonction diastolique était significativement différent entre les groupes ( $p = 0,04^*$ ). Les patients ayant une dysfonction diastolique grade 1 et 2 étaient plus nombreux dans le groupe 1 (grade 1 représentant 81,2% et grade 2 représentant 18,8% du groupe 1, contre grade 1 représentant 62,9% et grade 2 représentant 8,3 % du groupe 2). Les patients présentant une dysfonction diastolique de grade 3 appartenaient tous au groupe 2 représentant, 29,2% de ce groupe. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en terme de PRVG. 28% des patients du groupe 2 avaient des PRVG élevées. L'onde e' septale et e' latérale n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes. Le rapport E/e' septal et E/e' moyenné n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes. Le rapport E/e' latéral était significativement plus élevé dans le groupe 2 à  $8,6 \pm 2,7$  contre  $6,9 \pm 2,8$  dans le groupe 1 ( $p = 0,03^*$ ). Il n'y avait pas de différence significative de surface de l'oreillette gauche ni des PAPS entre les groupes.

Tableau 5

Caractéristiques cliniques, échographiques, EECR et biologiques et lien avec l'obstruction microvasculaire après réadaptation cardiaque (n = 47 patients)

Variable	Tous les patients (n = 47)	Obstruction microvasculaire		valeur de p
		absente à minime (n = 21)	modérée à sévère (n = 26)	
<b>Epreuve d'effort cardio-respiratoire</b>				
VO2 pic (ml/kg/minute)	24,3 ± 6,1	24,5 ± 4,6	24,3 ± 7,2	0,5
%VO2 max théorique (% de la théorique)	83 ± 17,7	86 ± 17,4	80,6 ± 18	0,3
-VO2 <80% de la théorique (n,%)	22 (46,8)	8 (38)	14 (53,8)	0,4
Charge maximale ( Watts )	135,6 ± 42,6	146,9 ± 38,9	126,5 ± 44	0,07
VE/VCO2 pente	36,8 ± 7	35,9 ± 7,6	37,6 ± 6,5	0,3
-VE/VCO2 > 35 anormale, n(%)	36 (76,6)	13 (61,9)	23 (88,5)	0,04*
Pouls d'oxygène ( ml/battement )	14,6 ± 4,2	16,1 ± 3,5	13,4 ± 4,4	0,01**
- Plafonnement (n, %)	11 (23)	3 (14,3)	8 (30,8)	0,3
- Oscillations	1 (2,1)	0	1 (3,9)	1
% Pouls d'oxygène (% de la théorique)	112,7 ± 26,1	119,3 ± 26,8	107,4 ± 24,7	0,1
- pouls d'oxygène <80% de la théorique	4 (8,5)	1 (4,8)	3 (11,9)	0,6
<b>Echographie</b>				
FEVG (%)	52,4 ± 10,3	57,3 ± 5	49,1 ± 11,7	0,008**
- FEVG altérée < ou = 45%	9 (21,4)	1 (5,9)	8 (32)	0,06
Profil mitral (n, %)				0,1
- Normal	12 (30,8)	7 (43,76)	5 (21,7)	
- Pseudo-normal	4 (10,3)	1 (6,3)	3 (13)	
- Trouble de la relaxation	17 (43,6)	8 (50)	9 (39,1)	
- Profil restrictif	6 (15,4)	0	6 (26,1)	
Grade de dysfonction diastolique				0,04*
- Grade 1	28 (70)	13 (81,2)	15 (62,9)	
- Grade 2	5 (12,5)	3 (18,8)	2 (8,3)	
- Grade 3	7(17,5)	0	7 (29,2)	
PRVG élevées (n, %)	8 (19,5)	1 (5,88)	7 (28)	0,1
Rapport E/A	1,28 ± 0,63	1,13 ± 0,34	1,39 ± 0,76	0,7
E	74,3 ± 18,2	75,6 ± 20,1	73,4 ± 17,5	0,6
A	63,4 ± 23	70,6 ± 23,1	58,5 ± 22,4	0,2
e' septal	8,5 ± 2,7	9,5 ± 2,8	7,6 ± 2,3	0,1
e' latéral	10,5 ± 2,9	11,5 ± 3	9,8 ± 2,8	0,2
- Relaxation altérée (n, %)	8 (30,7)	2 (18,1)	6 (40)	0,4
Rapport E/e' septal	8,8 ± 3	8,1 ± 2,2	9,4 ± 3,7	0,6
Rapport E/E' latéral	7,9 ± 2,8	6,9 ± 2,8	8,6 ± 2,7	0,03*
- Rapport E/E' latéral élevé (n, %)	2 (10)	1 (7,7)	1 (14,3)	1
Rapport E/E' moyenné	8,5 ± 2,7	7,9 ± 2,4	9,2 ± 3,1	0,2
- Rapport E/e' moyenné élevé (n, %)	2 (10)	1 (7,6)	1 ( 14,3)	0,6
Oreillette gauche (cm2)	20,1 ± 3,5	19,4 ± 3,7	20,7 ± 3,3	0,5
Oreillette gauche dilatée (n, %)	12 (30,8)	5 (31,3)	7 (30,4)	1
PAPS (mmHg)	34,7 ± 13	31,1 ± 12,9	39,9 ± 11,9	0,2
HTAP (n, %)	10 (26,3)	5 (31,3)	5 (22,7)	0,7
<b>Biologie</b>				
BNP (pg/ml)	199,2 ± 275,6	118,2 ± 90,6	257,6 ± 344,4	0,1
BNP anormal (n, %)	6 (12,8)	1 (4,8)	5 (19,2)	0,2

\* : p < 0,05, \*\* : p < 0,01, \*\*\* : p < 0,001, \*\*\*\* : p < 0,0001

### c. Paramètres biologiques

Après réadaptation, il n'existait pas de différence significative en terme de valeur absolue du BNP entre les 2 groupes ( $118,2 \pm 90,6$  dans le groupe 1 contre  $257,6 \pm 344,4$  dans le groupe 2 ( $p=0,1$ ), ni sur la proportion de patients ayant un BNP altéré ( $p=0,2$ ).

## C. TABLEAU RECAPITULATIF

Le tableau 6 reprend l'ensemble des variables ayant montré des différences statistiquement significatives entre les deux groupes, ou entre le début et la fin du programme de réadaptation cardiaque avec leurs valeurs avant, après, et la différence avant-après réadaptation.

**Tableau 6**

Caractéristiques de la population avant et après réadaptation et résultats de l'analyse appariée avant-après en fonction de l'obstruction microvasculaire: variables ayant montré des résultats statistiquement significatifs.

Variable		Tous les patients	Obstruction microvasculaire		valeur de <i>p</i>
		(n = 47)	absente à minime (n = 21)	modérée à sévère (n = 26)	
<b>Epreuve d'effort cardio-respiratoire</b>					
VO2 pic (ml/kg/minute)	avant	21 ± 5,1	21,8 ± 4,3	20,3 ± 5,6	0,30
	après	24,3 ± 6,1	24,5 ± 4,6	24,3 ± 7,2	0,5
	diff. avant-après	3,28 ± 6,43****	2,73 ± 4,3****	3,72 ± 4,84****	0,6
%VO2 max théorique (% de la théorique)	avant	71,1 ± 17,2	76,7 ± 16,8	66,5 ± 16,4	0,1
	après	83 ± 17,7	86 ± 17,4	80,6 ± 18	0,3
	diff. avant-après	11,96 ± 6,57****	9,29 ± 3,35**	14,12 ± 5,95****	0,5
Charge maximale ( Watts )	avant	112 ± 35	122,3 ± 30,8	103,7 ± 36,5	0,1
	après	135,6 ± 42,6	146,9 ± 38,9	126,5 ± 44	0,07
	diff. avant-après	23,55 ± 8,6****	24,57 ± 5,99****	22,73 ± 6,2****	0,6
VE/VCO2 pente	avant	36,7 ± 10,1	32,9 ± 5,6	39,7 ± 11,9	0,009**
	après	36,8 ± 7	35,9 ± 7,6	37,6 ± 6,5	0,3
	diff. avant-après	0,45 ± 0,36	3,19 ± 2,31	-1,77 ± -0,94	0,05*
-VE/VCO2 > 35 anormale, n(%)		35 (74,5)	11 (52,4)	24 (92,3)	0,003**
		36 (76,6)	13 (61,9)	23 (88,5)	0,04*
Pouls d'oxygène ( ml/battement )	avant	14 ± 3,6	15,9 ± 3,3	12,6 ± 3,1	0,002**
	après	14,6 ± 4,2	16,1 ± 3,5	13,4 ± 4,4	0,01**
	diff. avant-après	0,61 ± 1,63	0,28 ± 0,49	0,87 ± 1,72	0,8
- Oscillations	avant	3 (6,4)	0	3 (11,5)	0,2
	après	1 (2,1)	0	1 (3,9)	1
% Pouls d'oxygène (% de la théorique)	avant	104,6 ± 21,8	113,3 ± 20,6	97,5 ± 20,4	0,02*
	après	112,7 ± 26,1	119,3 ± 26,8	107,4 ± 24,7	0,1
	diff. avant-après	8,19 ± 2,60 **	6 ± 1,4	9,96 ± 2,18*	0,6
- pouls d'oxygène <80% de la théorique	avant	6 (12,8)	0	6 (23,1)	0,03*
	après	4 (8,5)	1 (4,8)	3 (11,9)	0,6

\*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ , \*\*\*\*:  $p < 0,0001$

**Tableau 6 (suite)**

Caractéristiques de la population avant et après réadaptation et résultats de l'analyse appariée avant-après en fonction de l'obstruction microvasculaire: variables ayant montré des résultats statistiquement significatifs.

Variable		Obstruction microvasculaire			valeur de <i>p</i>
		Tous les patients (n = 47)	absente à minimale (n = 21)	modérée à sévère (n = 26)	
<b>Echographie</b>					
FEVG (%)	avant	45,3 ± 9,4	50 ± 7,318	41,6 ± 9,3	0,004*
	après	52,4 ± 10,3	57,3 ± 5	49,1 ± 11,7	0,008*
	diff. avant-après	7,56 ± 5,84****	7,38 ± 3,83**	7,68 ± 4,36***	0,7
- FEVG altérée < ou = 45%	avant	26 (55,3)	8 (28,1)	18 (69,2)	0,04*
	après	9 (21,4)	1 (5,9)	8 (32)	0,06
Profil mitral (n, %)					
- Profil restrictif	avant	4 (8,7)	0	4 (16)	0,3
	après	6 (15,4)	0	6 (26,1)	0,1
Grade de dysfonction diastolique					
- Grade 3	avant	5 (10,9)	1 (4,76)	4 (16)	0,4
	après	7 (17,5)	0	7 (29,2)	0,04*
Rapport E/A	avant	1,21 ± 0,49	1,03 ± 0,28	1,36 ± 0,58	0,05*
	après	1,28 ± 0,63	1,13 ± 0,34	1,39 ± 0,76	0,7
	diff. avant-après	-0,1 ± -0,94	-0,22 ± -1,78	-0,004 ± -2,02	0,6
E	avant	58,7 ± 23,7	54,6 ± 27	63 ± 19,7	0,2
	après	74,3 ± 18,2	75,6 ± 20,1	73,4 ± 17,5	0,6
	diff. avant-après	9,95 ± 2,48*	14,2 ± 2,84*	6,75 ± 1,14	0,9
e' septal	avant	6,2 ± 1,95	6,74 ± 2,04	5,6 ± 1,67	0,4
	après	8,5 ± 2,7	9,5 ± 2,8	7,6 ± 2,3	0,1
	diff. avant-après	1,8 ± 4,423**	2,25 ± 3,61	1,2 ± 4,77	0,3
e' latéral	avant	8,04 ± 2,86	9,17 ± 2,80	6,825 ± 2,48	0,04*
	après	10,5 ± 2,9	11,5 ± 3	9,8 ± 2,8	0,2
	diff. avant-après	2,47 ± 2,87**	1,99 ± 1,82	3,25 ± 2,13	0,5
Rapport E/e' septal	avant	10,92 ± 2,8	10,45 ± 3,84	11,28 ± 1,72	0,2
	après	8,8 ± 3	8,1 ± 2,2	9,4 ± 3,7	0,6
	diff. avant-après	-2,51 ± -2,10	0,18 ± 0,12	-4,66 ± -4,27	0,05*
Rapport E/E' latéral	avant	8,49 ± 2,84	6,82 ± 1,56	9,93 ± 2,92	0,0001****
	après	7,9 ± 2,8	6,9 ± 2,8	8,6 ± 2,7	0,03*
	diff. avant-après	-0,39 ± 0,888	0,007 ± 0,009	-0,72 ± -1,34	0,5
<b>Biologie</b>					
BNP (pg/ml)	avant	274,1 ± 225,5	164,4 ± 127,1	350 ± 248,6	0,002**
	après	199,2 ± 275,6	118,2 ± 90,6	257,6 ± 344,4	0,1
	diff. avant-après	-78,07 ± -2,04****	-46,28 ± -2,08*	-100,96 ± -1,58**	0,02*
BNP anormal (n, %)	avant	15 (31,9)	1 (4,76)	14 (53,8)	0,0004***
	après	6 (12,8)	1 (4,8)	5 (19,2)	0,2

\*: *p* < 0,05, \*\*: *p* < 0,01, \*\*\*: *p* < 0,001, \*\*\*\*: *p* < 0,0001

#### 4. RELATION ENTRE OMV ET FEVG

Pour déterminer si les résultats obtenus pour l'OMV étaient influencés par la différence de FEVG au sein des deux groupes, nous avons étudié l'OMV en fonction de la FEVG supérieure ou inférieure à 40 %.

Les résultats de l'analyse bivariée et multivariée par régression logistique avec l'OMV sévère et la FEVG < 40% expliquant les critères de fonction diastolique sont résumés dans le tableau 7.

En analyse bivariée, il existait une association significative entre l'OMV sévère et l'élévation du rapport E/e' latéral > 10 (7,27; IC 95% [1,31 ; 40,43] p = 0,02\*) et entre l'OMV sévère et un BNP > 300pg/ml (4,64 ; IC95% [1,19 ; 18,11] p = 0,03\*).

La FEVG ≤ 40% était significativement associée à un TDE < 160 ms (7,13 ; IC95% [1,18 ; 43, 15] p = 0,03\*), un rapport E/A > 2 (4,38; IC95% [1,05 ; 18,30] p = 0,04\*), un taux de BNP > 300pg/ml (11 ; IC95% [2,59 ; 46,79] p = 0,001\*) et une altération du % de la VO2 maximale < 60% de la théorique (5 ; IC95% [1,23 ; 20,41] p = 0,03\*).

Le rapport VE/VCO2 > 40, l'onde e' septale < 7 et l'onde e' latérale <10 n'étaient pas associés de manière significative à l'OMV sévère ni à l'altération de la FEVG.

En analyse multivariée, seule l'association entre OMV sévère et rapport E/e' latéral > 10 persistait (5,97 ; IC95% [1,00001 ; 35,55] p=0,0496\*). L'altération de la FEVG restait statistiquement associée avec un taux de BNP > 300pg/ml (9,79 ; IC95% [2,17 ; 44,13] p = 0,003\*) et avec une altération de la VO2 maximale inférieure à 60% de la théorique (4,29 ; IC95% [1,01 ; 18,23] p = 0,05\*).



**Tableau 7**

Etude de la FEVG < 40% et de l'OMV sévère comme variables explicatives des critères de dysfonction diastolique : résultats de l'analyse bivariée et multivariée par régression logistique.

variable expliquée	variables explicatives	analyse bivariée		analyse multivariée	
		OR (IC 95%)	p-value	OR ajusté (IC 95%)	p-value
TDE < 160ms	OMV sévère	3,23 ( 0,55 ; 18,96 )	0,19	2,15 ( 0,32 ; 14,40 )	0,43
	<b>FEVG ≤ 40%</b>	<b>7,13 ( 1,18 ; 43,15 )</b>	<b>0,03</b>	6,00 ( 0,95 ; 37,95 )	0,57
E/A > 2	OMV sévère	0,14 ( 0,04 ; 0,48 )	0,07	3,12 ( 0,66 ; 14,68 )	0,15
	<b>FEVG ≤ 40%</b>	<b>4,38 ( 1,05 ; 18,30 )</b>	<b>0,04</b>	3,49 ( 0,79 ; 15,38 )	0,10
E/e' latéral > 10	<b>OMV sévère</b>	<b>7,27 ( 1,31 ; 40,43 )</b>	<b>0,02</b>	<b>5,97 ( 1,00 ; 35,55 )</b>	<b>0,0496</b>
	FEVG ≤ 40%	3,15 ( 0,72 ; 13,73 )	0,13	1,86 ( 0,37 ; 9,34 )	0,45
e' septal < 7	OMV sévère	0,19 ( 0,02 ; 1,62 )	0,13	0,12 ( 0,01 ; 1,56 )	0,11
	FEVG ≤ 40%	1,33 ( 0,19 ; 9,31 )	0,77	2,84 ( 0,24 ; 33,86 )	0,41
e' latéral <10	OMV sévère	1,67 ( 0,61 ; 4,59 )	0,44	1,97 ( 0,27 ; 14,18 )	0,50
	FEVG ≤ 40%	0,65 ( 1,48 ; 0,27 )	8,27	1,20 ( 0,19 ; 7,48 )	0,85
BNP > 300pg/ml	<b>OMV sévère</b>	<b>4,64 ( 1,19 ; 18,11 )</b>	<b>0,03</b>	3,83 ( 0,82 ; 17,99 )	0,09
	<b>FEVG ≤ 40%</b>	<b>11,00 ( 2,59 ; 46,79 )</b>	<b>0,001</b>	<b>9,79 ( 2,17 ; 44,14 )</b>	<b>0,003</b>
VO2 < 60% de la t.	OMV sévère	2,67 ( 0,68 ; 10,54 )	0,16	1,89 ( 0,44 ; 8,21 )	0,40
	<b>FEVG ≤ 40%</b>	<b>5,00 ( 1,23 ; 20,41 )</b>	<b>0,03</b>	<b>4,29 ( 1,01 ; 18,23 )</b>	<b>0,05</b>
VE/VCO2 > 40	OMV sévère	2,44 ( 0,67 ; 8,90 )	0,18	2,15 ( 0,56 ; 8,22 )	0,26
	FEVG ≤ 40%	2,00 ( 0,56 ; 7,15 )	0,29	1,64 ( 0,43 ; 6,19 )	0,47

## 5. ANALYSE MULTIVARIEE

Les résultats de l'analyse multivariée par régression logistique sont résumés dans le tableau 8.

Les variables expliquées reflétaient la dysfonction diastolique ou l'altération des la capacité à l'effort. Les variables explicatives étaient l'OMV sévère, la FEVG < 40%, l'âge, l'IMC, l'HTA, la diabète, la dyslipidémie.

L'analyse bivariée permettait la sélection des variables significatives à un seuil de 20%, et leur inclusion dans le modèle de régression logistique multivariée.

Après analyse multivariée, l'OMV sévère n'était significativement associée à aucune des variables testées.

L'OMV comme déterminant du rapport E/A > 2 était à la limite de la significativité (11,21 ; IC 95% [ 0,97 ; 129,3 ] p = 0,05) et indépendant de la FEVG.

L'OMV comme déterminant du rapport E/e' > 10 se rapprochait également du seuil de significativité (7,08 IC 95% [ 0,89 ; 56,25 ] p = 0,06).

La FEVG < 40 % était significativement associée à un pic de VO<sub>2</sub> < 60% de la théorique (28,33 ; IC 95% [ 1,16 ; 692,4 ] p = 0,04) et à un BNP < 300pg/ml ( 9,1 IC 95% [ 1,99 ; 41,66 ] p = 0,004).

Pour le rapport E/e' > 10, seul l'âge > 60 ans restait significativement associé après analyse multivariée (10,05 ; IC 95% [ 1,23 ; 83,31 ] p = 0,03), de même pour le rapport VE/VCO<sub>2</sub> > 40, (4,21 IC 95% [ 1,02 ; 17,31 ] p = 0,05).

Tableau 8

Résultats de l'analyse bivariée et multivariée par régression logistique sur les critères échographiques d'évaluation de la fonction diastolique.

variable expliquée	variables explicatives	analyse bivariée		p-value	analyse multivariée		p-value
		OR (IC 95%)			OR ajusté (IC 95%)		
E/A > 2	<b>OMV SEVERE</b>	<b>4,00</b>	( <b>0,90</b> ; <b>17,74</b> )	<b>0,07</b>	OMV SEVERE	11,21 ( 0,97 ; 129,3 )	0,05
	<b>FEVG &lt; 40</b>	<b>4,38</b>	( <b>1,05</b> ; <b>18,30</b> )	<b>0,04</b>	FEVG < 40	1,41 ( 0,19 ; 10,41 )	0,73
	AGE > 60 ans	0,56	( 0,13 ; 2,49 )	0,45	AGE > 60	0,87 ( 0,10 ; 7,30 )	0,90
	SURPOIDS	0,83	( 0,15 ; 4,54 )	0,83	SURPOIDS	1,35 ( 0,17 ; 10,80 )	0,77
	HTA	1,04	( 0,23 ; 4,80 )	0,95			
	DIABETE	2,90	( 0,54 ; 15,70 )	0,22			
	<b>DYSLIPIDEMIE</b>	<b>2,96</b>	( <b>0,73</b> ; <b>12,10</b> )	<b>0,13</b>			
e' latéral <10	OMV SEVERE	2,10	( 0,32 ; 13,62 )	0,44	OMV SEVERE	2,09 ( 0,29 ; 15,36 )	0,47
	FEVG < 40	1,48	( 0,27 ; 8,27 )	0,65	FEVG < 40	1,17 ( 0,18 ; 7,53 )	0,87
	AGE > 60 ans	3,38	( 0,52 ; 21,73 )	0,20	HTA	5,00 ( 0,48 ; 51,54 )	0,18
	SURPOIDS	2,3 <sup>^</sup> -6	( 0,00 ; . )	0,97			
	<b>HTA</b>	<b>4,90</b>	( <b>0,49</b> ; <b>49,24</b> )	<b>0,18</b>			
	DIABETE	2,8 <sup>-</sup> 5	( 0,00 ; . )	0,98			
	DYSLIPIDEMIE	1,13	( 0,21 ; 6,05 )	0,89			
PROFIL MITRAL RESTRCTIF	OMV SEVERE	3,60	( 0,32 ; 40,24 )	0,30	OMV SEVERE	2,58 ( 0,21 ; 31,26 )	0,46
	<b>FEVG &lt; 40</b>	<b>5,25</b>	( <b>0,47</b> ; <b>59,30</b> )	<b>0,18</b>	FEVG < 40	4,22 ( 0,35 ; 50,70 )	0,26
	AGE > 60 ans	2,14	( 0,25 ; 18,50 )	0,49			
	SURPOIDS	0,50	( 0,04 ; 9,77 )	0,65			
	HTA	3,40	( 0,38 ; 30,66 )	0,28			
	DYSLIPIDEMIE	3,60	( 0,32 ; 40,23 )	0,30			
DYSFONCTION GRADE 3	OMV SEVERE	1,88	( 0,28 ; 12,60 )	0,52	OMV SEVERE	1,59 ( 0,16 ; 16,10 )	0,70
	FEVG < 40	2,65	( 0,39 ; 18,00 )	0,32	FEVG < 40	1,67 ( 0,15 ; 18,90 )	0,68
	AGE > 60 ans	3,00	( 0,44 ; 20,44 )	0,26	HTA	3,53 ( 0,38 ; 32,67 )	0,27
	SURPOIDS	0,88	( 0,07 ; 11,32 )	0,92	DYSLIPIDEMIE	4,40 ( 0,39 ; 50,24 )	0,23
	<b>HTA</b>	<b>6,00</b>	( <b>0,84</b> ; <b>43,10</b> )	<b>0,07</b>			
	DIABETE	7,1 <sup>^</sup> -6	( 0,00 ; . )	0,97			
	<b>DYSLIPIDEMIE</b>	<b>6,28</b>	( <b>0,64</b> ; <b>62,20</b> )	<b>0,12</b>			
E/E' latéral > 10	<b>OMV SEVERE</b>	<b>7,27</b>	( <b>1,31</b> ; <b>40,43</b> )	<b>0,02</b>	OMV SEVERE	7,08 ( 0,89 ; 56,25 )	0,06
	<b>FEVG &lt; 40</b>	<b>3,15</b>	( <b>0,72</b> ; <b>13,73</b> )	<b>0,13</b>	FEVG < 40	3,58 ( 0,45 ; 28,79 )	0,23
	<b>AGE &gt; 60 ans</b>	<b>5,70</b>	( <b>1,20</b> ; <b>27,12</b> )	<b>0,03</b>	<b>AGE &gt; 60</b>	<b>10,05</b> ( <b>1,23</b> ; <b>83,31</b> )	<b>0,03</b>
	SURPOIDS	0,38	( 0,05 ; 3,40 )	0,30	HTA	4,02 ( 0,60 ; 26,93 )	0,15
	<b>HTA</b>	<b>4,17</b>	( <b>0,91</b> ; <b>19,18</b> )	<b>0,07</b>			
VO2 < 60% DE LA THEORIQUE	<b>OMV SEVERE</b>	<b>2,67</b>	( <b>0,68</b> ; <b>10,54</b> )	<b>0,16</b>	OMV SEVERE	0,41 ( 0,02 ; 7,73 )	0,55
	<b>FEVG &lt; 40</b>	<b>5,00</b>	( <b>1,23</b> ; <b>20,40</b> )	<b>0,02</b>	<b>FEVG &lt; 40</b>	<b>28,33</b> ( <b>1,16</b> ; <b>692,40</b> )	<b>0,04</b>
	AGE > 60 ans	2,18	( 0,57 ; 8,32 )	0,25	SURPOIDS	0,05 ( 0,00 ; 1,15 )	0,06
	<b>SURPOIDS</b>	<b>0,21</b>	( <b>0,03</b> ; <b>1,39</b> )	<b>0,11</b>	DYSLIPIDEMIE	2,72 ( 0,18 ; 41,36 )	0,47
	HTA	1,63	( 0,39 ; 6,85 )	0,51	AGE	5,12 ( 0,32 ; 82,03 )	0,25
	DIABETE	2,58	( 0,49 ; 13,74 )	0,27			
	<b>DYSLIPIDEMIE</b>	<b>3,39</b>	( <b>0,85</b> ; <b>13,49</b> )	<b>0,08</b>			
VE/CO2 > 40	<b>OMV SEVERE</b>	<b>2,44</b>	( <b>0,67</b> ; <b>8,90</b> )	<b>0,18</b>	OMV SEVERE	1,96 ( 0,48 ; 8,03 )	0,35
	FEVG < 40	2,00	( 0,56 ; 7,15 )	0,29	FEVG < 40	2,25 ( 0,52 ; 9,76 )	0,28
	<b>AGE &gt; 60 ans</b>	<b>3,56</b>	( <b>0,96</b> ; <b>13,14</b> )	<b>0,06</b>	<b>AGE &gt; 60</b>	<b>4,21</b> ( <b>1,02</b> ; <b>17,31</b> )	<b>0,05</b>
	SURPOIDS	0,81	( 0,17 ; 3,86 )	0,79			
	HTA	1,20	( 0,29 ; 4,90 )	0,80			
	DIABETE	1,97	( 0,38 ; 10,30 )	0,42			
	DYSLIPIDEMIE	0,90	( 0,26 ; 3,18 )	0,87			
BNP > 300 pg/ml	<b>OMV SEVERE</b>	<b>4,64</b>	( <b>1,19</b> ; <b>18,11</b> )	<b>0,03</b>	OMV SEVERE	3,78 ( 0,80 ; 17,86 )	0,09
	<b>FEVG &lt; 40</b>	<b>11,00</b>	( <b>2,59</b> ; <b>46,79</b> )	<b>0,001</b>	<b>FEVG &lt; 40</b>	<b>9,10</b> ( <b>1,99</b> ; <b>41,66</b> )	<b>0,004</b>
	AGE > 60 ans	1,40	( 0,40 ; 4,91 )	0,60	DYSLIPIDEMIE	1,64 ( 0,36 ; 7,47 )	0,46
	SURPOIDS	0,47	( 0,09 ; 2,40 )	0,36			
	HTA	2,10	( 0,54 ; 8,18 )	0,28			
	DIABETE	1,39	( 0,27 ; 7,15 )	0,70			
	<b>DYSLIPIDEMIE</b>	<b>2,30</b>	( <b>0,66</b> ; <b>8,11</b> )	<b>0,19</b>			

## VII. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons étudié les paramètres échographiques, EECR et biologiques de patients ayant eu un STEMI traité par angioplastie pour évaluer leur fonction diastolique, leur réponse à l'effort et à un programme de réadaptation cardiaque, en fonction de leur degré d'obstruction microvasculaire.

Notre hypothèse était que l'OMV altérerait le remplissage, la PAPS, le BNP, la réponse à l'effort et la récupération après réadaptation cardiaque, indépendamment de la FEVG.

Nous avons mis en évidence une altération plus sévère de la fonction diastolique, de la réponse à l'effort et du BNP en post-infarctus, mais la récupération après un programme de réadaptation cardiaque ne semblait pas limitée chez les patients ayant une OMV modérée à sévère, par rapport à ceux ayant une OMV absente à minime. Ces résultats ne semblaient pas indépendants de la FEVG.

### 1. OMV ET FONCTION DIASTOLIQUE

L'OMV induit une réaction inflammatoire, des modifications vasomotrices et un oedème qui altèrent les propriétés myocardiques d'élasticité et de distensibilité du VG. Ce phénomène s'est traduit dans des études antérieures par une altération du strain mesuré en IRM et en échographie cardiaque [9, 25]. Les anomalies de compliance et de relaxation du VG définissent la dysfonction diastolique et sont à l'origine d'anomalies de son remplissage pouvant engendrer une élévation des PRVG, de la POG et des PAPS pouvant compromettre les capacités à l'effort du patient.

Dans notre étude, l'OMV a montré une altération de la fonction diastolique associée à une majoration de la POG et des PRVG, traduites par l'altération de critères échographiques, de la réponse à l'effort et par une augmentation du BNP. Il n'y avait, contrairement à nos attentes, pas de majoration significative du volume OG ni des PAPS. Cette absence de dilatation de l'OG peut s'expliquer par l'élévation aiguë et non

chronique de la POG qui n'engendrait pas de remodelage à ce stade. Concernant les PAPS, le nombre de données recueillies était probablement trop faible pour mettre en évidence une différence statistiquement significative, compte tenu de la fréquente absence de flux d'IT.

Notre population était comparable à celle d'une étude de Zaho et al.<sup>[25]</sup>, dans laquelle étaient analysés 81 patients en post-infarctus et dont le protocole d'évaluation était comparable au nôtre avec IRM et échographie à J8. Dans notre étude, 75% des patients avaient une OMV. Ils étaient 66% dans l'étude de Zaho et al. Les paramètres de fonction diastolique post-infarctus étaient comparables dans nos deux études avec dans l'étude de Zaho and al. un rapport E/A à 1,04 dans le groupe sans OMV et 1,2 dans l'OMV sévère, un rapport E/e' à 7,56 dans le groupe sans OMV 9,27 dans le groupe OMV sévère. Cette étude avait mis en évidence une différence significative du strain circonférentiel mais n'avait pas retrouvé de différence significative en terme de fonction diastolique à l'ETT en fonction de l'OMV, probablement en raison d'échantillons de faible taille car les patients étaient répartis en 3 groupes.

Dans notre étude, plusieurs facteurs étaient significativement altérés en cas d'OMV sévère et traduisaient une dysfonction diastolique. Les patients ayant un rapport E/A significativement élevé et un TDE court <160ms (reflétant une élévation plus importante de la POG) étaient dans le groupe OMV sévère. A l'étude des vitesses en Doppler tissulaire, le nombre de valeurs recueillies était plus important au niveau latéral par rapport au niveau septal ce qui peut expliquer que les résultats soient statistiquement significatifs pour les valeurs latérales mais pas pour les valeurs septales ou moyennées. L'augmentation du rapport E/e' chez les patients atteints d'une OMV sévère semblait être liée à une altération de la vitesse de l'onde e' plutôt qu'à l'augmentation de la vitesse de l'onde E (qui n'était pas significative). Ceci est en faveur d'une altération de la fonction de relaxation du VG et donc une dysfonction diastolique <sup>[63]</sup>. Enfin l'OMV était associée à une élévation du taux de BNP, traduisant la dilatation VG et l'augmentation des PRVG <sup>[57, 81]</sup>. En analyse bivariée, l'élévation du rapport E/e' laté-

ral et du BNP étaient significativement associées à l'OMV sévère, et ce résultat persistait pour l'élévation du rapport  $E/e' > 10$  en analyse multivariée avec OMV sévère et FEVG  $< 40\%$  ( $p=0,05^*$  pour l'OMV contre  $p=0,45$  pour la FEVG). Cette association significative entre dysfonction diastolique et OMV sévère n'était pas retrouvée en analyse multivariée pour les autres marqueurs de fonction diastolique, mais il est à prendre en compte que notre échantillon était de faible taille.

L'ensemble de ces critères est en faveur d'un effet délétère de l'OMV sur la fonction diastolique, et montre sa contribution à un pronostic plus péjoratif chez les patients ayant une OMV sévère en post-infarctus, non indépendamment de la FEVG.

## 2. OMV ET REPONSE A L'EFFORT

Les altérations de fonction systolique et diastolique liées à l'OMV sévère se traduisaient à l'effort par une augmentation de la pente  $VE/VCO_2$  qui reflète une majoration de la PAPS. L'altération du pouls d'oxygène peut quant à elle être expliquée par une diminution du volume d'éjection systolique liée à l'altération du remplissage ventriculaire gauche. Enfin, les patients avec des oscillations respiratoires étaient tous dans le groupe OMV sévère. Le pic de  $VO_2$  n'était pas significativement altéré chez les patients atteints d'OMV dans notre étude, mais celui-ci doit être interprété conjointement avec d'autres critères comme le rapport  $VE/VCO_2$  dont la valeur pronostique est supérieure au pic de  $VO_2$  chez les patients sous BB, soit l'ensemble de notre population au stade initial [75]. Cette pente était significativement plus élevée chez les patients atteints d'OMV sévère.

Ces paramètres sont en faveur d'un retentissement de l'OMV sur le remplissage ventriculaire et sur l'augmentation de la PAPS à l'effort, et sont évocateurs d'une moins bonne réponse à l'effort, malgré un pic de  $VO_2$  n'ayant pas montré de différence significative entre les 2 groupes.

### 3. OMV ET REPONSE A LA READAPTATION

L'activité physique, par le biais de l'amélioration de la fonction endothéliale [87] et de la diminution des phénomènes inflammatoires [88] peut contribuer à améliorer l'OMV dans laquelle ces mécanismes sont prépondérants [16].

#### A. ANALYSE AVANT-APRES READAPTATION

L'analyse avant-après réadaptation montrait une amélioration significative du pic de VO<sub>2</sub> dans les 2 groupes sans différence significative en fonction de l'OMV. Les patients étaient donc « répondeurs » [70] au reconditionnement à l'effort indépendamment de l'OMV, qui ne semblait pas limiter l'amélioration de la capacité à l'effort après réadaptation.

Une étude de Edelman F and al. chez des patients avec insuffisance cardiaque diastolique [92] a montré que l'amélioration du rapport E/e' par la réadaptation était associée à une amélioration du pic de VO<sub>2</sub> et donc que l'amélioration de la fonction diastolique par la réadaptation améliorait la capacité à l'effort. Dans notre étude en post-infarctus, les paramètres échographiques d'évaluation de la fonction diastolique n'évoluaient pas significativement au cours de la réadaptation cardiaque, cependant il n'y avait pas de différence de récupération entre les patients en fonction de leur OMV. Seuls les rapports VE/VCO<sub>2</sub> et E/e' septal évoluaient de manière significativement différente entre les 2 groupes puisqu'ils s'amélioraient dans le groupe OMV sévère et avaient tendance à s'aggraver ou à stagner en cas d'OMV minime sans que ces résultats soient statistiquement significatifs. Trois hypothèses peuvent expliquer cette absence d'amélioration significative des paramètres de fonction diastolique.

La première hypothèse est que la faible taille de nos échantillons rendait plus difficile la mise en évidence de différences significatives sur des faibles variations de ces paramètres. En effet, on observe que les paramètres onde e' septale et onde e' latérale s'amélioraient dans l'ensemble de la population (n=47) avec respectivement p = 0,005 et p = 0,01, sans que cette amélioration soit statistiquement significative dans

chaque groupe malgré une progression en valeur absolue plus importante que dans la population totale.

La deuxième hypothèse est une réelle absence d'amélioration de la fonction diastolique qui persisterait dans les segments atteints d'OMV malgré une amélioration de la fonction systolique <sup>[9]</sup>. En effet, on constate que les paramètres de fonction diastolique restaient tout de même plus altérés dans le groupe OMV sévère après réadaptation par rapport au groupe sans OMV.

La troisième hypothèse, concernant la pente VE/VCO<sub>2</sub>, est liée à sa méthode de mesure. Dans notre étude, cette mesure était réalisée sur la « pente totale » c'est à dire en étudiant tous les points de la courbe de pente VE/VCO<sub>2</sub> du début à la fin de l'effort. Or une autre méthode de mesure qui consiste à ne tenir compte que des points allant du début de l'épreuve d'effort au SV1 peut également être utilisée. Sa valeur pronostique est plus faible, ce pour quoi nous avons choisi d'utiliser la méthode « pente totale », mais elle permet une meilleure évaluation de la progression avant et après réadaptation. En effet, chez les patients n'ayant pas atteint leur SV2 lors de la première EECR en raison par exemple d'un déconditionnement à l'effort, la pente VE/VCO<sub>2</sub> pouvait être sous estimée car elle ne montrait pas la cassure de la courbe vers le haut liée à l'hyperventilation physiologique en fin d'effort. Si ces mêmes patients atteignaient leur SV2 après réadaptation, la pente VE/VCO<sub>2</sub> totale augmentait donc, sans que cela traduise un mauvais pronostic mais plutôt une amélioration des performances. Ceci peut expliquer la tendance à l'augmentation de la pente VE/VCO<sub>2</sub> chez les patients ayant une OMV minime ou absente.

L'OMV ne semblait donc pas altérer la récupération des paramètres échographiques de fonction systolique ou diastolique, ni les paramètres de capacité à l'effort.



## B. ANALYSE APRES READAPTATION

Lors de l'analyse comparant les deux groupes après réadaptation cardiaque, la plupart des critères semblaient s'améliorer et les différences s'atténuaient entre les groupes. Cependant la FEVG, le pouls d'oxygène, le rapport E/e' latéral et le grade de dysfonction diastolique restaient significativement plus altérés dans le groupe OMV sévère. La proportion de patients ayant des critères de mauvais pronostic comme une FEVG < 45%, un profil mitral restrictif, une dysfonction diastolique grade 3, des oscillations respiratoires, une pente VE/VCO<sub>2</sub> >35 ou un pouls d'oxygène altéré était aussi significativement plus importante dans le groupe OMV sévère.

On constatait donc une amélioration de la capacité à l'effort (pic de VO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>) ainsi qu'une normalisation du BNP avec une récupération semblable voire meilleure chez les patients ayant OMV sévère par rapport aux patients ayant une OMV minime, sans amélioration franche des paramètres de fonction diastolique puisque le rapport E/e' et le grade de dysfonction diastolique restaient plus altérés dans l'OMV sévère après réadaptation.

On peut expliquer cette amélioration des paramètres à l'effort par une amélioration de la FEVG, qui restait significativement altérée dans le groupe OMV sévère mais devenait > 45% après réadaptation cardiaque (49,1 ± 11,7). De même, les bienfaits extra-cardiaques de l'activité physique qui ne sont pas limités par l'OMV peuvent permettre l'amélioration du pic de VO<sub>2</sub> [101] comme l'a montré une étude de Smart N and al. [85] qui comparait des patients avec dysfonction systolique versus dysfonction diastolique. La réadaptation cardiaque n'avait pas permis d'amélioration significative des paramètres de fonction diastolique (VE/VCO<sub>2</sub>, E, E/A, E/e'), mais une augmentation significative du pic de VO<sub>2</sub>. Les auteurs expliquaient ce résultat par l'amélioration de paramètres extra-cardiaques permettant d'améliorer la tolérance à l'effort. Une autre explication pourrait être liée à la dysfonction endothéliale. C'est un mécanisme reconnu du phénomène de « no-reflow » qui, par la libération de substances vasoactives limite la vasodilatation périphérique et coronarienne, et contribue à l'intolérance à

l'exercice [48]. L'amélioration de la fonction endothéliale par la réadaptation cardiaque [87, 88], notamment au niveau coronarien, pourrait donc permettre l'amélioration de la capacité à l'effort chez les patients atteints d'OMV.

#### 4. RÔLE DE LA FEVG

Dans notre étude, l'OMV post-infarctus était associée à une altération des paramètres de fonction systolique avec une FEVG post-réadaptation à  $49,1 \pm 11,7\%$  dans le groupe OMV sévère, significativement altérée par rapport à ceux ayant une OMV minimale ou absente ( $p = 0,008$ ). Ce résultat était comparable à celui de l'étude de Abegunewardene N and al. [34] qui montrait en cas d'OMV une FEVG à 1 an à 49%. Ceci constituait un facteur confondant dans l'interprétation des effets de l'OMV notamment sur la capacité à l'effort. En effet, il a été montré que l'OMV est pourvoyeuse de dysfonction systolique. Dans notre étude nous étions en accord avec ces résultats, et nous avons également montré une altération de la fonction diastolique. Or à la fois la dysfonction systolique et diastolique peuvent avoir un retentissement sur la capacité à l'effort. L'analyse multivariée réalisée en vue d'étudier le rôle de la FEVG altérée et de l'OMV sévère a montré que l'élévation du rapport E/e' latéral était plutôt liée à l'OMV sévère, et que l'altération du pic de VO<sub>2</sub> et du BNP étaient plutôt liés à l'altération de la FEVG.

On peut donc conclure que l'altération de la fonction diastolique et de la capacité à l'effort liés à l'OMV n'étaient pas indépendantes de la FEVG.

Cette étude est, à notre connaissance, la première à avoir évalué la fonction diastolique, la capacité à l'effort et la réponse à la réadaptation en fonction de l'OMV. Nous avons montré une altération plus sévère des paramètres de fonction diastolique traduite par une majoration du rapport E/A, du rapport E/e' latéral et du BNP chez les patients ayant une OMV sévère. La réponse à l'effort était également limitée par l'OMV avec une altération de la pente VE/CO<sub>2</sub> et du pouls d'oxygène. En revanche la ré-

ponse à l'activité physique évaluée après un programme de réadaptation cardiaque ne semblait pas limitée par l'OMV. Cette relation entre OMV et altération de la fonction diastolique et de la capacité l'effort ne semblait pas être indépendante de la FEVG. Il ne semblait donc pas que l'OMV en elle-même, indépendamment de la FEVG soit pourvoyeuse de dysfonction diastolique.

Seule une étude d'Azevedo and al. en 2004 avait étudié en IRM chez l'animal la fonction diastolique en fonction de l'OMV par le biais du taux de strain et avait mis en évidence une altération persistante de la dysfonction diastolique malgré une récupération complète de la fonction systolique après infarctus du myocarde [9]. D'autres études ont montré l'impact de l'OMV sur la fonction systolique,<sup>[33]</sup> sur le remodelage VG [96] et son pronostic péjoratif. Les résultats de ce travail de thèse semblent être en accord avec ces études.

On peut donc envisager que l'altération de la fonction diastolique soit associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires et à une évolution péjorative, et favorise notamment le développement d'une insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (HFpEF) chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde. En effet l'altération de la fonction diastolique et le remodelage VG sont des éléments centraux dans la pathogénèse de l'HFpEF [102], et l'effet de l'OMV sur ces deux éléments a été montré respectivement dans cette thèse et dans la thèse de Heger Gzara [96]. Un autre élément important dans la physiopathologie de l'HFpEF est le stress oxydatif dans la microcirculation coronaire induisant une dysfonction endothéliale, qui a également un rôle important dans la physiopathologie de l'OMV. Enfin, la présence d'OMV favorise la persistance des mécanismes inflammatoires après infarctus du myocarde [103] et pourrait par ce mécanisme contribuer à entretenir le stress oxydatif, altérer la récupération à long terme de la fonction diastolique et favoriser le développement de l'HFpEF [103]. Il est donc important d'identifier dès la phase aigüe les patients ayant une obstruction microvasculaire sévère puisque leur fonction diastolique et leur réponse à l'effort sont plus altérées. Ceci permettrait d'ajuster au mieux les thérapeutiques proposées no-

tamment le programme de réadaptation, en vue d'améliorer leur pronostic puisque le bénéfice de cette thérapeutique n'est pas limité et semble même plus important chez les patients ayant une OMV sévère, en dépit d'une faible amélioration de la fonction diastolique.

## 5. LIMITES DE CETTE ETUDE

Les précédentes études menées sur l'OMV ont mis en évidence de nombreux facteurs pronostiques et mécanismes physiopathologiques. Cependant, à ce jour, il existe un nombre limité d'études sur le lien entre l'OMV, capacité à l'effort et fonction diastolique, et aucune avec les mêmes méthodes d'évaluation.

Les avantages de nos méthodes d'évaluation sont nombreux notamment par rapport à l'IRM cardiaque. En effet il s'agit d'examens non invasifs, plus accessibles pour de nombreux centres, dont le coût est relativement plus faible et laissant la possibilité d'une évaluation clinique par un cardiologue dans le même temps que l'examen. Leurs limites peuvent être liées à une mauvaise qualité d'examen pour l'échographie cardiaque en cas d'échogénicité limitée, ou par la réalisation d'une épreuve d'effort sous-maximale en lien avec une cause extra-cardiaque. La principale force de notre étude est donc l'originalité de ses critères d'évaluation et l'accessibilité des méthodes employées pour leur évaluation.

Cette étude présente par ailleurs un certain nombre de limites principalement liées à sa méthodologie.

Concernant le choix de la population, il existe un potentiel biais de sélection lié à l'exclusion des patients n'ayant pas terminé leur programme de réadaptation cardiaque. Nous ne connaissons pas les raisons de l'abandon du programme mais on peut supposer une pénibilité plus importante pour les patients les plus « sévère » qui auraient donc pu être exclus de notre étude. Cependant notre population semblait représentative des patients ayant eu un infarctus du myocarde et les paramètres mesurés comme l'OMV, les paramètres de l'EECR et de l'échographie cardiaque semblaient

correspondre aux caractéristiques de la population d'études antérieures [25, 34, 85]. On notait cependant dans les résultats un tabagisme plus fréquent dans le groupe 1 ce qui n'est pas en accord avec les résultats de la littérature ni avec le lien de causalité établi. Ceci peut s'expliquer dans notre étude par un biais de classement pour le recueil de la consommation tabagique qui n'était pas systématiquement précisée notamment pour son caractère actif, son sevrage et sa quantification.

Concernant le recueil des paramètres de fonction diastolique et de capacité à l'effort, tous les comptes rendus ont été analysés, et les images et courbes des examens échographiques et EECR ont été relus. Cependant cela n'a pas permis d'éliminer un biais d'information notamment sur les paramètres échographiques, lié à de nombreuses données manquantes dans les comptes rendus et à l'absence d'images ou de possibilité de réaliser de nouvelles mesures a posteriori, le logiciel utilisé ne le permettant pas. En effet certains paramètres dont l'analyse aurait pu permettre de préciser la fonction diastolique et les pressions de remplissage n'avaient pas été mesurés comme le temps de relaxation isovolumique, le flux pulmonaire, la vitesse du flux d'insuffisance tricuspide, le volume de l'oreillette gauche ou la réalisation de la manœuvre de Valsalva. Malgré cela, l'ensemble des critères et valeurs étudiés dans notre étude étaient interprétables, validés, reproductibles et en accord avec les études traitant du même sujet et avec les dernières recommandations [54].

Enfin sur le plan statistique, la faible taille de notre échantillon expliquée en majeure partie par les abandons du programme de réadaptation cardiaque et par l'absence de quantification de l'OMV sur les comptes rendus d'IRM n'a pas permis la réalisation de tests paramétriques. En effet, au vu des effectifs < 30 patients par groupe, des tests non paramétriques ont été utilisés avec une plus faible puissance statistique. De même, il était plus difficile de mettre en évidence des différences entre les groupes avec de faibles effectifs pour certains paramètres notamment lors des tests appariés où des faibles de variations n'étaient pas statistiquement significatives. Par ailleurs, l'interprétation des tests de régression logistique multivariée doit rester très prudente.

En effet au vu de nos faibles effectifs on ne peut conclure à une absence d'association de certaines variables même si les résultats de notre étude n'en avaient pas mis en évidence.

C'est pourquoi notre étude constitue avant tout une piste pour de futures recherches avec de plus nombreux effectifs et pour lesquelles la définition et la mesure des paramètres d'évaluation seraient prospectives afin d'obtenir une meilleure précision et reproductibilité des résultats.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Site internet de la Haute Autorité de Santé HAS, mars 2007, <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/infarctus-du-myocarde/>
- [2] Bart BA and al.: Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry. *Eur Heart J* 20: 1182–1190, 1999.
- [3] Cescau A et al.: Early predictive factors of LV remodeling after STEMI: assessment by coronary angiogram and cardiovascular magnetic resonance. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2014 April;6(1):66.
- [4] Pennel DJ and al.: Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*. 2004 Nov;25(21):1940-65.
- [5] Lund GK and al.: Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201TI SPECT imaging. *Radiology*. 2004 Jul; 232(1):49-57
- [6] Kloner RA and al. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974 Dec;54(6):1496-508.
- [7] Ito H and al.: Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992 May;85(5):1699-705.
- [8] Ponikowski P and al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. (2016) 37, 2129–2200
- [9] Azevedo CF and al.: Persistent diastolic dysfunction despite complete systolic functional recovery after reperfused acute myocardial infarction demonstrated by tagged magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2004 Aug;25(16):1419-27.
- [10] Gaertner R and al. Remodelage précoce du ventricule gauche après un accident coronarien aigu. *Érudit M/S : médecine sciences Volume 20, numéro 6-7, juin-juillet 2004, p. 611-717.*
- [11] Jesel L and al. : Role of pre infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI, *International Journal of Cardiology* 121 (2007) 139–147
- [12] Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol*. 1993 Feb;21(2): 537-45.
- [13] Ito H and al.: Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992 May;85(5):1699-705
- [14] Francis Joffre, Pascal Guèret : Imagerie en coupes du cœur et des vaisseaux: Compte rendu des 3es rencontres de la SFC et de la SFR: Paris, 5 et 6 novembre 2009. IRM de la micro-obstruction vasculaire dans l'infarctus du myocarde aigu N. Mewton et P. Croisille. Springer Paris, 2011: XII, 232p. \226
- [15] Yellon DM and al.: Myocardial Reperfusion Injury *N Engl J Med* 2007; 357:1121-1135

- [16] Bouleti C et al. : The no-reflow phenomenon: State of the art , *Volume 108, Issue 12, December 2015, Pages 661-674.*
- [17] Baudin B: Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *mt cardio 2006 ; 2 (1) : 43-52.*
- [18] Reffelmann T. and al: The no reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol (2006) 101: 359.*
- [19] White and al.: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation. 1987;76:44-51*
- [20] Bogaert J and al.: Determinants and Impact of MVO in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction.MRI. *Eur Radiol 2007, Oct;17(10):2572-80.*
- [21] Jehl J et al.: les troubles de la microcirculation en IRM 3T à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde : impact sur le remodelage ventriculaire. *Journées françaises de radiologie Paris 22-26 octobre 2010. site internet : <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2010/1/900d5e07-9b85-4ece-983c-71c86c79ecb1.pdf>*
- [22] V Tarentini G and al.: Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol. 2005 Oct 4;46(7):1229-35*
- [23] Abanador-Kamper N and al.: Proximal culprit lesion and coronary artery occlusion independently predict the risk of microvascular obstruction in acute myocardial infarction *Int J Cardiovasc Imaging 32 (8), 1235-1242. 2016 May 02.*
- [24] Amabile N and al.: Value of a new multiparametric score for prediction of microvascular obstruction lesions in ST-segment elevation myocardial infarction revascularized by percutaneous coronary intervention. *Archives of cardiovascular diseases 103.10 (Oct 2010): 512-521.*
- [25] Zhao H and al.: Impact of intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction on cardiac mechanics in reperfusion injury: a speckle-tracking echographic study, *J Am Soc Echocardiogr. 2016 Oct;29 (10):973-982*
- [26] Garot J.: Apport de l'IRM à l'évaluation des cardiopathies ischémiques. *mt cardio 2005; 1 : 148-57*
- [27] TIMI Study Group : The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med. 1985 Apr 4;312(14):932-6.*
- [28] Traverse JH and al.: NHLBI TIME Trial : Role of Microvascular Obstruction in 2-Year Clinical and MRI Follow-up 2016 . *Scientific Sessions of the AHA. site internet: [https://professional.heart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_489894.pdf](https://professional.heart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_489894.pdf)*
- [29] Bekkers SC and al.: Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 20;55(16):1649-60.*
- [30] Wu KC and al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation. 1998 Mar 3;97(8):765-72.*
- [31] Klug G et al. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson 2012;14:46.*
- [32] Tarantini G and al.: Influence of Transmural, Infarct Size, and Severe Microvascular Obstruction on Left Ventricular Remodeling and Function After Primary Coronary Angioplasty *Am J Cardiol. 2006 Oct 15;98(8):1033-40.*



- [33] Hamirani YS and al.: Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on the LV remodeling and outcomes after myocardial infarction, a systematic review and meta-analysis. *JACC: cardiovascular imaging*, Volume 7, Issue 9, Pages 940-952.
- [34] Abegunewardene N and al.: Serial assessments of microvascular obstruction by contrast-enhanced magnetic resonance predict contractile recovery and clinical outcome after reperfused acute myocardial infarction. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015 Sep 25;62(4):345-57.
- [35] Regenfus M and al.: Six-Year Prognostic Value of Microvascular Obstruction after Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction as Assessed by Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance ; *Am J Cardiol.* 2015 Oct 1;116(7):1022-7.
- [36] Gerber BL and al.: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction ; *Circulation* 2002 ; 106: 1083-9.
- [37] Rochitte C and al.: Magnitude and Time Course of Microvascular Obstruction and Tissue Injury After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1998;98:1006-1014
- [38] Guaricci A and al.: Diagnosis and prognosis of ischemic heart disease: The framework of cardiac magnetic resonance *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015 Oct;16(10):653-62.
- [39] de Waha S and al.: Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction : a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart j Nov 2010 31(21):2660-2668.*
- [40] Nijveldt R and al.: Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: Cardiac MR imaging study *Radiology Feb 2009; 250(2) 363-370.*
- [41] Wong DT and al.: Cardiac magnetic resonance derived late microvascular obstruction assessment post ST-segment elevation myocardial infarction is the best predictor of left ventricular function: a comparison of angiographic and cardiac magnetic resonance derived measurements. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012 Dec;28(8):1971-81.
- [42] de Kam PJ and al. Prediction of 6 months left ventricular dilatation after myocardial infarction in relation to cardiac morbidity and mortality. Application of a new dilatation model to GISSI-
- [43] White HD and al.: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987 Jul;76(1):44-51
- [44] Gerber BL and al.: Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000 Jun 13;101(23):2734-41
- [45] Little WC and al.: Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis.* 1990 Jan-Feb;32(4):273-90.
- [46] Leite Moreira AF and al.: Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure *Heart* 2006; 92:712-718.
- [47] Diamond G and al.: Effect of Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction on Left Ventricular Compliance in Man *Circulation.* 1972;45:11-19.
- [48] Kinova E and al.: Left Ventricular Diastolic Filling Patterns as Predictors of Heart Failure After Myocardial Infarction: A Colour M-Mode Doppler Study ; *Hellenic J Cardiol* 45: 23-31, 2004
- [49] Aurigemma GP and al.: Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):1042-8.

- [50] Kitabatake A and al.: Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J.* 1982 Jan;46(1):92-102.
- [51] Garcia MJ and al.: New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Oct;32(4):865-75.
- [52] Ørn S and al: The presence and persistence of MO can predict how well the LV remodels in the subsequent year. *Stein Ørn and al. Eur Heart J (2009) 30 (16): 1978-1985.*
- [53] Anderson TJ and al.: Close relation of endothelial function in the human coronary artery and peripheral circulations. *JACC Vol. 26, No. 5 1235 November 1, 1995:1235-41*
- [54] Nagueh SF and al. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS 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, *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277-314.
- [55] Kirkpatrick JN and al.: Echocardiography in Heart Failure Applications, Utility, and New Horizons *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 31;50(5):381-96.
- [56] Nishimura RA and al.: Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone. *JACC Vol. 30, No. 1 July 1997:8-18.*
- [57] Krishnaswamy P and al.: Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction *Am J Med.* 2001 Sep;111(4):274-9.
- [58] Whalley GA and al.: Restrictive diastolic filling predicts death after acute myocardial infarction: systemic review and meta-analysis of prospective studies. *Heart* 2006;92:1588-1594.
- [59] Meta-analysis research group in echocardiography (MeERGE) AMI collaborators : Independent prognostic importance of a restrictive ventricular filling pattern after myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: meta-analysis research group in echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:2591-2598).
- [60] Garcia MJ and al.: New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function ; *J Am Coll Cardiol.* 1998 Oct;32(4):865-75.
- [61] Fontes-Carvalho R and al.: Left ventricular diastolic dysfunction and E/E' ratio as the strongest echographic predictors of reduced exercise capacity after acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 38, 4, 222-229 (2015)
- [62] Soyama Y and al: The impact of LV diastolic function and heart rate recovery of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *September 2016 Volume 22, Issue 9, Supplement, Page S191 O28-4.*
- [63] Guazzi M and al.: Cardiopulmonary Exercise Testing Variables Reflect the Degree of Diastolic Dysfunction in Patients With Heart Failure--Normal Ejection Fraction ; *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010 May-Jun;30(3):165-72.
- [64] Rosenberg et Manning : Physiologie de la diastole. *Circulation.* 2012;126:2353-2362
- [65] Acar RD and al.: Effect of cardiac rehabilitation on left atrial functions in patients with acute myocardial infarction. *Echocardiography.* 2015 Mar;32(3):443-7.
- [66] Pavy B and al.: Référentiel des bonnes pratiques de la réadaptation cardiaque de l'adulte en 2011. Groupe exercice réadaptation et sport (G.E.R.S.) de la société française de cardiologie. <http://www.sfcadio.fr/groupes/groupes/exercice-readaptation-sport/>

- [67] Cohen-Solal Alain, Carré François : Guide pratique des épreuves d'effort cardio-respiratoires ; *Editions MASSON*, 25/05/2011. 192 pages.
- [68] Guazzi M and al.: cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognosis assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1883-90.
- [69] Corrà U and al.: Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest*. 2002 May;121(5):1572-80.
- [70] Florea VG and al.: Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000 Jan;21(2):146-53.
- [71] Tabet JY and al.: Absence of exercise capacity improvement after exercise training program: a strong prognostic factor in patients with chronic heart failure. ; *Circ Heart Fail*. 2008 Nov;1(4):220-6.
- [72] Arena R and al.: Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):354-60.
- [73] Moore B and al.: VE/VCO<sub>2</sub> slope in older heart failure patients with normal versus reduced ejection fraction compared with age-matched healthy controls. *J Card Fail*. 2007 May;13(4):259-62.
- [74] Gitt AK, et al.: Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death? *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3079-84.
- [75] Dufay-Bougon C and al.: The prognostic value of the cardiopulmonary exercise test in patients with heart failure who have been treated with beta-blockers. ; *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013 Mar;41(2):105-12. doi: 10.5543/tkda.2013.87404.
- [76] Guazzi M and al.: Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognosis insights. *European Heart Journal* (2008) 29,2751-2759
- [77] Morishima I and al.: Angiographic No-Reflow Phenomenon as a Predictor of Adverse Long-Term Outcome in Patients Treated With Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty for First Acute Myocardial Infarction.; *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1202-9.
- [78] Omland T and al.: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. ; *Circulation*. 1996 Jun 1;93(11):1963-9.
- [79] Hong SN and al.: Usefulness of preprocedural N-terminal pro-brain natriuretic peptide in predicting angiographic no-reflow phenomenon during stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 15;100(4):631-4. *Epub* 2007 Jun 28.
- [80] Kim MK and al.: Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels at the time of hospital admission predict of microvascular obstructions after primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol*. 2011 Feb;24(1):34-41
- [81] Lubien E and al. : Utility of B-Natriuretic Peptide in detecting diastolic dysfunction comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):595-601.
- [82] Appleton CP et al.: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Aug;12(2):426-40.

- [83] O'Connor GT et al.: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80 (2):234–44.
- [84] Bellardinelli R and al.: Randomized, Controlled Trial of Long-Term Moderate Exercise Training in Chronic Heart Failure, effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1173-1182,
- [85] Smart N and al: Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J*. 2007 Apr;153(4):530-6
- [86] Beauvais Florence : Insuffisance cardiaque chronique et réadaptation à l'effort sous bêta-bloquants; Physical training with beta-blockers in chronic heart failure. *Elsevier Masson SAS. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 54 (2010) 229-233.
- [87] Hambrecht R and al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med*. 2000;342:454-460.
- [88] Crimi E et al. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat. Rev. Cardiol*. 6, 292-300 (2009)
- [89] Pina IL and al.: Exercise and heart failure: a statement from the american heart association committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107:1210,1225).
- [90] Doury-Panchout F and al.: VO2max in patients with chronic pain: The effect of a 4-week rehabilitation program. *Ann Phys Rehabil Me*. 2014 Feb;57(1):1:10.
- [91] Sandri M and al.: Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *Eur Heart Journal* (2012) 33 (14), 1758-1768
- [92] Edelmann F et al.: Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction : results of the Ex-DHF (Exercise training in diastolic heart failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58;1780-1791.
- [93] Tabet JY and al.: Greater prognostic value of peak VO2 after exercise training program completion in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):4139-44
- [94] Pouche M and al. Cardiac rehabilitation and 5-year mortality after acute coronary syndromes: The 2005 French FAST-MI study, Pronostic vital à 5 ans après réadaptation cardiaque de patients admis pour infarctus du myocarde : étude FAST-MI 2005. *Archives of Cardiovascular Disease* (2016) 109, 178—187
- [95] Ghroubi S and al. Apport de la réadaptation cardiovasculaire dans les suites d'une angioplastie transluminale. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, Volume 55, Issue null, Page e307 Revue d'épidémiologie et de Santé Publique* 55S (2012) e305–e309
- [96] Heger Gzara. Etude IRM des facteurs prédictifs du remodelage ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde. *Cardiologie et système cardiovasculaire*. 2014.
- [97] Sirol M and al.: Comparison between visual grading and planimetric quantification of microvascular obstruction extent assessment in reperfused acute myocardial infarction ; *Eur Radiol*. 2016 Jul;26(7):2166-75.
- [98] Hong SN and al.: Usefulness of preprocedural N-terminal pro-brain natriuretic peptide in predicting angiographic no-reflow phenomenon during stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 15;100(4):631-4.
- [99] Paulus WJ and al. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *European Heart Journal* (1998) 19, 990–1003.

[100] Tabet JY and al.: A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope in chronic heart failure Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003 Aug;10(4):267-72.

[101] Guazzi M: Abnormalities in Cardiopulmonary Exercise Testing Ventilatory Parameters in Heart Failure: *Pathophysiology and Clinical Usefulness*. *Curr Heart Fail Rep* (2014) 11:80-87

[102] Cokic I : Persistent microvascular obstruction accompanying myocardial infarction leads to chronic iron-driven inflammation. *JACC April 5, 2016 Volume 67, Issue 13 1151-259*

[103] Huet F. and al: CRP et 2nd pic de Troponine-T-hs: quel apport pour le diagnostic de no-reflow dans l'infarctus? *Journées Françaises de l'insuffisance cardiaque 2017*.

[104] Arad M and al.: Brain and atrial natriuretic peptides in patients with ischemic heart disease with and without heart failure. *Cardiology*. 1996 Jan-Feb;87(1):12-7.

## BIBLIOGRAPHIE

FIGURE 1 : Schéma représentant les multiples mécanismes contribuant au phénomène de no-reflow dans les microvaisseaux d'après Reffelmann T et Kloner RA. (18) Reffelmann T. and al: The no reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* (2006) 101: 359.

FIGURE 2 . Classification TIMI (thrombolysis in myocardial infarction. (27) TIMI Study Group : The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985 Apr 4;312(14):932-6.

FIGURE 3: Présence et persistance de l'omv pour prédire le remodelage ventriculaire gauche a 1 an d'après Ørn and al. (52) Ørn S and al: The presence and persistence of MO can predict how well the LV remodels in the subsequent year. *Eur Heart J* (2009) 30 (16): 1978-1985.

FIGURE 4-1. Correlation entre OMV détectée par la Thioflavine-S (A) comparée à l'IRM cardiaque (B) par Rochitte C E et al. (37) Rochitte C and al.: Magnitude and Time Course of Microvascular Obstruction and Tissue Injury After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1998;98:1006-1014

FIGURE 4-2: 2 coupes IRM petit axe écho de gradient d'après Bekkers and al. (29) Bekkers SC and al.: Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Apr 20;55(16):1649-60.

FIGURE 5. Phases d'évolution du remodelage VG d'après Gaertner R and al. (10) Gaertner R and al. Remodelage précoce du ventricule gauche après un accident coronarien aigu. *Érudit M/ S : médecine sciences Volume 20, numéro 6-7, juin-juillet 2004, p. 611-717.*

FIGURE 6. Courbes de survie en fonction du volume télésystolique VG et de la FEVG (19) White and al.: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987;76:44-51

FIGURE 7. Physiologie de la diastolique d'après Rosenberg et Manning (64) Rosenberg et Manning : Physiologie de la diastole. *Circulation.* 2012;126:2353-2362

FIGURE 8. Valeurs normales pour l' évaluation Doppler et la fonction diastolique (54) Nagueh SF and al. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS 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 , *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277-314.

FIGURE 9. Corrélation entre ventriculographie gauche et flux transmitral en échographie trans-thoracique (50) Kitabatake A and al.: Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J.* 1982 Jan; 46(1):92-102.

FIGURE 10. Grades de dysfonction diastolique (54) *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4): 277-314.

FIGURE 11 : Algorithmes pour le diagnostic de la dysfonction diastolique (54, *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277-314

FIGURE 12. EECR chez un patient coronarien à FEVG préservée D'après Cohen-Solal A.Carré F. (67) Cohen-Solal Alain, Carré François : Guide pratique des épreuves d'effort cardio-respiratoires ; *Editions MASSON, 25/05/2011. 192 pages.*

## ANNEXES

## Annexe 1

## Traitement médicamenteux avant et après réadaptation cardiaque

Variable	Tous les patients		Obstruction microvasculaire			
	avant	après	avant	après	avant	après
	(n = 47)		absente à minime (n = 21)		modérée à sévère (n = 26)	
<b>Anticoagulation</b>						
- aspirine + prasugrel	27 (57,5)	/	12 (57,1)	/	15 (57,7)	/
- aspirine + ticagrelor	14 (29,8)	/	7 (33,3)	/	7 (26,9)	/
- aspirine + clopidogrel	4 (8,5)	/	2 (9,5)	/	2 (7,7)	/
- aspirine	1 (2,1)	/	0	/	1 (3,8)	/
- aspirine + rivaroxaban	1 (2,1)	/	0	/	1 (3,8)	/
<b>IEC / ARA2</b>						
- aucun	0	1 (2,1)	0	1 (4,7)	0	0
- ramipril 1,25mg	1 (2,1)	5 (10,6)	1 (4,8)	3 (14,3)	0	2 (7,7)
- ramipril 2,5mg	4 (8,5)	11 (23,4)	2 (9,5)	5 (23,8)	2 (7,7)	6 (23,1)
- ramipril 5mg	13 (27,7)	11 (23,4)	5 (23,8)	5 (23,8)	8 (30,8)	6 (23,1)
- ramipril 7,5mg	10 (21,3)	3 (6,4)	6 (28,6)	1 (4,8)	4 (15,4)	2 (7,7)
- ramipril 10mg	4 (8,5)	5 (10,6)	1 (4,8)	1 (4,8)	3 (11,5)	4 (15,4)
- péridopril 6mg	4 (8,5)	4 (8,5)	1 (4,8)	2 (9,5)	3 (11,5)	2 (7,7)
- péridopril 8mg	6 (12,8)	2 (4,2)	4 (19)	2 (9,5)	2 (7,7)	0
- coversyl 5mg	3 (6,4)	3 (6,4)	1 (4,8)	1 (4,8)	2 (7,7)	2 (7,7)
- valsartan 10mg	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	1 (3,8)	1 (3,8)
- valsartan 40mg	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	1 (3,8)	1 (3,8)
<b>Bêta Bloquants</b>						
- Bisoprolol 1,25mg	1 (2,1)	2 (4,2)	0	1 (4,7)	1 (3,8)	1 (3,8)
- Bisoprolol 2,5mg	7 (14,9)	6 (12,8)	4 (19)	3 (14,3)	3 (11,5)	3 (11,5)
- Bisoprolol 3,75mg	3 (6,4)	3 (6,4)	1 (4,7)	1 (4,7)	2 (7,7)	2 (7,7)
- Bisoprolol 5mg	16 (34)	14 (29,8)	11 (52,4)	10 (47,6)	5 (19,2)	4 (15,4)
- Bisoprolol 6,25mg	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (4,7)	1 (4,7)	0	0
- Bisoprolol 7,5mg	3 (6,4)	4 (8,5)	0	1 (4,7)	3 (11,5)	3 (11,5)
- Bisoprolol 10mg	10 (21,3)	10 (21,3)	2 (9,5)	1 (4,7)	8 (30,8)	9 (34,6)
- Atenolol 50mg	2 (4,2)	3 (6,4)	1 (4,7)	2 (9,5)	1 (3,8)	1 (3,8)
- Atenolol 100mg	2 (4,2)	2 (4,2)	1 (4,7)	1 (4,7)	1 (3,8)	1 (3,8)
- Nebivolol 10	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	1 (3,8)	1 (3,8)
- Acebutolol 100mg	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	1 (3,8)	1 (3,8)
<b>Diurétiques</b>						
- Aucun	27 (57,5)	27 (57,5)	16 (76)	17 (80,9)	11 (42,3)	10 (38,5)
- Eplérénone 25mg	2 (4,2)	3 (6,4)	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (3,8)	2 (7,7)
- Eplérénone 50mg	2 (4,2)	1 (2,1)	1 (4,8)	0	1 (3,8)	1 (3,8)
- Furosémide 20mg	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	1 (3,8)	1 (3,8)
- Furosémide 40mg	10 (21,3)	10 (21,3)	3 (14,3)	3 (14,3)	7 (26,9)	7 (26,9)
- Eplérénone 25mg + Furosémide 20mg	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	0	2 (7,7)
- Eplérénone 25 mg + Furosémide 40mg	3 (6,4)	2 (4,2)	0	0	3 (11,5)	1 (3,8)
- Eplérénone 50mg + Furosémide 60mg	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	1 (3,8)	1 (3,8)

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



**NOM ET PRENOM :** CODIAT Rébecca

**SUJET DE LA THESE :** Obstruction microvasculaire post-infarctus: effets sur la fonction diastolique et la réponse à l'activité physique

**THESE :** MEDECINE

**Qualification :** Médecine Spécialisée

**ANNEE :** 2017

**NUMERO D'IDENTIFICATION :** 2017ANTI0239

**MOTS CLEFS :** Obstruction microvasculaire, Infarctus du myocarde, IRM, Echographie transthoracique, Epreuve d'effort cardiorespiratoire, Fonction diastolique, Capacité à l'effort, Réadaptation.

**INTRODUCTION:** L'obstruction microvasculaire (OMV) est pourvoyeuse de dysfonction systolique et de remodelage ventriculaire gauche, altérant le pronostic post-infarctus. Le but de notre étude était de déterminer l'effet de l'OMV sur la fonction diastolique, la capacité à l'effort et la récupération après réadaptation cardiaque.

**METHODE:** 47 patients ayant bénéficié d'un programme de réadaptation pour un infarctus du myocarde (STEMI) ont été inclus. L'OMV était quantifiée visuellement en IRM cardiaque, la fonction diastolique et la capacité à l'effort étaient évaluées par échographie transthoracique (ETT) et par épreuve d'effort cardiorespiratoire (EECR) avant et après réadaptation. Les patients étaient répartis en 2 groupes selon la sévérité de l'OMV.

**RESULTATS:** Chez les patients ayant une OMV sévère, la fonction diastolique était altérée avec une diminution de l'onde e' latérale ( $p = 0,04$ ), une augmentation de E/A ( $p = 0,05$ ), E/e' latéral ( $p < 0,0001$ ) et du BNP ( $p = 0,002$ ). La capacité à l'effort était altérée avec une pente VE/VCO<sub>2</sub> augmentée ( $p = 0,0009$ ) et un pouls d'oxygène diminué ( $p = 0,002$ ). Le pic de VO<sub>2</sub> n'était pas significativement altéré ( $p=0,3$ ), tandis que sa récupération ( $p < 0,0001$ ), celle de la charge atteinte ( $p < 0,0001$ ) et du BNP ( $p = 0,004$ ) n'étaient pas limitées par l'OMV. La fonction diastolique après réadaptation restait altérée en cas d'OMV sévère avec une dysfonction diastolique grade 3 ( $p = 0,04$ ) et un E/e' latéral augmenté ( $p = 0,003$ ). Après analyse multivariée, seule l'association entre OMV sévère et E/e' latéral  $> 10$  persistait, indépendamment de la fonction systolique (FEVG) ( $p = 0,0496$ ), qui était plus altérée avant et après réadaptation (respectivement ( $p = 0,004$ ) et ( $p = 0,008$ )) en cas d'OMV.

**DISCUSSION:** L'OMV est à l'origine d'une altération de la fonction diastolique et de la capacité à l'effort post-infarctus mais ne limite pas la récupération après réadaptation. Ces résultats ne semblent pas indépendants de la FEVG.

.....  
**JURY : Président : Pr LOGEART Damien**

**Juges : Pr CARRE François**

**: Pr SIROL Marc**

**: Dr INAMO Jocelyn**

**Directeur : Pr COHEN-SOLAL Alain**  
 .....