



HAL
open science

Intérêt du strain longitudinal global ventriculaire gauche pour le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques asymptomatiques

Grégoire Albenque

► To cite this version:

Grégoire Albenque. Intérêt du strain longitudinal global ventriculaire gauche pour le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques asymptomatiques. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2021. dumas-03552954

HAL Id: dumas-03552954

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03552954v1>

Submitted on 2 Feb 2022

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 DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MÉDECINE D'AMIENS

Thèse n° : 2021-210

Année : 2021

**THESE D'ETAT
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE SPECIALITE CARDIOLOGIE ET
MALADIES VASCULAIRES**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2021

Par **Grégoire ALBENQUE**
Né le 10/05/1992 à Toulouse

**INTERET DU STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL VENTRICULAIRE
GAUCHE POUR LE DEPISTAGE DE L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE
SILENCIEUSE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES
ASYMPTOMATIQUES**

Thèse sous forme d'article
Article soumis à publication, en deuxième révision

PRÉSIDENT DU JURY : **Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE**

MEMBRES DU JURY : **Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE**
Monsieur le Professeur Marcel PELTIER
Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT
(DIRECTEUR DE THÈSE)

Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cardiologie)

Responsable du service Unité de Soins Intensifs de Cardiologie et Unité de Douleur Thoracique

Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

Merci pour votre bienveillance, votre énergie et votre entrain quotidien.

Votre disponibilité, vos conseils pendant les gardes à l'USIC m'auront permis d'acquérir une expérience médicale.

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Thérapeutique)

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie de la transmission de votre expérience, votre enseignement et votre enthousiasme lors des séances en ETO. Être à vos côtés lors des procédures de MITRA/TRIclips a été très enrichissant.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

Monsieur le Dr Yohann Bohbot

Praticien Hospitalo-Universitaire (Cardiologie)

Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée très rapidement dans mon internat pour ce projet.

J'ai adoré tout le long de mon cursus discuter sur la recherche en cardiologie avec toi.

Au quotidien ta disponibilité sans faille, ta patience, ta gentillesse et ta réflexion médicale ont été pour moi source d'inspiration.

Tu es un exemple pour moi et nous tous.

J'espère pouvoir continuer à partager avec toi notre passion commune pour la cardiologie.

A ma famille,

A mes parents, grâce à l'équilibre de votre union, votre intelligence et l'éducation acharnée pour vos fils, vous avez bâti une famille unie et protégée par l'Amour qui y règne. Je vous aime.

A mon frère, je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui si tu n'avais pas été là. Dans nos différences réside ce lien fraternel indissociable. Je t'aime.

A ma Léa, d'un amour platonique né sur les bancs de la fac il y a bientôt 10 ans, s'est développé une symbiose. Tu es mon équilibre au quotidien, mon amie et mon amour. Je t'aime.

A mes grands-mères, merci pour ces moments passés à vos côtes durant mon enfance et le partage de votre amour.

In memorium à mes grands-pères, vous êtes partis trop tôt, j'ai rêvé de nombreuses fois votre présence à ce beau moment. J'espère que vous êtes fier de là où vous êtes.

A mon père ce cardiologue brillant, mon grand-père paternel, mon arrière-grand-père paternel, j'ai l'honneur et la lourde tâche d'être le quatrième de cette lignée Albenque à devenir médecin. J'espère ne pas vous décevoir.

A toute ma famille et belle famille.

A mes ami(e)s,

A la team FERMAT, toujours là après tant d'années... C'est bien parti pour durer.

A « la team BAC » du ski et surtout Mathieu, franchement on a eu tellement de chance de se rencontrer et de vivre ces moments. On va faire en sorte que ça continue.

Au Crew, ce qui fait notre force c'est qu'on a vécu à la fois des moments incroyables et des moments difficiles. Force à nous.

Aux potes sur Paris venant du Sud, la migration a été plus douce à vos côtes.

A mes colocs sur Amiens, que la bonne humeur continue à résider dans le palace de Mr Priam.

Aux potes d'Amiens notamment ceux de l'internat et du foot.

A mes Co-internes,

A Chloé, tu es la première à m'avoir tendu la main lors de mes débuts sur Amiens, je t'en remercie. Cela révèle la belle personne que tu es.

A Ahmad Tea, tu es celui avec lequel j'ai le plus partagé mes semestres en cardiologie et j'en ai été ravi, tu feras un excellent cardiologue. Ravis d'avoir partagé mon premier (et probablement dernier) goûter « chips-thé » avec toi.

A Laura, ode à notre partage sur les richesses du Sud-Ouest, surtout le magret, qui comme on l'a souvent dit, est excellent pour les coronaires.

A Paul ou « Polo », rares sont les personnes qui connaissent les horaires de Direct Auto, Auto Moto et Turbo. On partage incontestablement une passion commune. (**Pierre** est inclus)

A Wahiba, un peu déçu d'avoir pu partager ces bons moments seulement au dernier semestre. Tu es ma râleuse préférée.

A tous les autres internes en cardiologies sur Amiens des promotions en dessous notamment ceux avec qui j'ai partagé d'excellentes soirées récemment !

A la team « Réa Compiègne COVID19 – 1ère vague », on a probablement vécu ensemble une des plus grandes expériences de notre carrière...

A Camille et Juliette pour le semestre en cardio pédiatrie,

Aux internes de Marie Lannelongue, un sacré groupe bien soudé, indispensable lors du second confinement.

A mes chefs de cardiologie,

A Gagan, Quentin, Alexis, Floriane, Audrey, Thomas, Fanny, merci pour tout !

Aux PH enUSIC, semestre intense forcément, mais très formateur. J'ai adoré !

Au Pr Tribouilloy, merci pour le dévouement que vous portez à notre formation.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du CHU d'Amiens.

A tous ceux que j'aurais pu oublier mais que je porte dans mon cœur.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	7
MATERIEL ET METHODES	8
1. Critères d’inclusion et d’exclusion.....	8
2. Recueil des données	8
3. Protocoles des examens de stress	9
4. Données échocardiographiques et analyse du strain	10
5. Analyses statistiques	11
RESULTATS	13
1. Caractéristiques des patients	13
2. Caractéristiques et résultats de l’examen de stress.....	13
3. Facteurs prédictifs de positivité de l’examen de stress	15
4. Résultats coronarographiques	19
DISCUSSION	20
CONCLUSION	25
BIBLIOGRAPHIE	26
RESUME.....	31
ABSTRACT	32

LISTE DES ABREVIATIONS

BBG : Bloc de Branche Gauche

ECG : Électrocardiogramme

ETT : Échocardiographie Trans Thoracique

FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

HbA1c : Hémoglobine glycosylée

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IRM : Image de Résonance Magnétique

IVA : artère InterVentriculaire Antérieure

LDL: Low Density Lipoprotein

SLG: Strain Longitudinal Global

VG : Ventricule Gauche

INTRODUCTION

Le diabète est un trouble métabolique chronique caractérisé par des index glycémiques élevés. C'est un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires (1-5) tel que la maladie coronarienne, mais peut également être à l'origine d'une cardiomyopathie diabétique spécifique (6).

Le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques asymptomatiques a logiquement été longtemps considéré comme une étape primordiale dans la prévention de la morbi-mortalité cardio-vasculaire, mais sa pertinence est aujourd'hui controversée. Les recommandations américaines n'encouragent pas au dépistage systématique (7) de cette dernière en raison du manque de preuve, tandis que les recommandations européennes proposent une approche basée sur les facteurs de risque (3) ou « risk factors-based approach ». À ce jour, l'échocardiographie Trans Thoracique (ETT) n'est pas recommandée pour identifier les patients diabétiques qui pourraient bénéficier du dépistage de la maladie coronarienne (2,7). Cependant, les recommandations françaises des sociétés de cardiologie et de diabétologie ont récemment ajouté dans leur algorithme de dépistage, la notion de « ventricule gauche (VG) anormal » comme facteur devant faire considérer le patient à « très haut risque coronarien » (3). De plus, la section "gaps in evidence" des recommandations européennes, souligne l'importance d'étudier la valeur pronostique des techniques d'imagerie avancées, telle que le strain longitudinal global du VG (SLG) (2).

Le SLG est un marqueur précoce établi de la dysfonction cardiaque dans diverses pathologies cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, la cardiopathie hypertrophique, les valvulopathies et chez les patients recevant une chimiothérapie (8-13). Il fournit une information pronostique supplémentaire sur le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire à long terme dans la population générale (14).

Dans ce contexte, nous avons l'objectif d'évaluer l'intérêt du SLG pour prédire la positivité de l'ETT de stress dans une population de patients diabétiques asymptomatiques adressés pour un dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse.

MATERIEL ET METHODES

1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus entre janvier 2017 et décembre 2018, les patients diabétiques asymptomatiques et âgés d'au moins 18 ans, adressés dans notre laboratoire pour une ETT de stress. Les indications du dépistage de l'ischémie silencieuse étaient basées sur les recommandations des sociétés françaises de cardiologie et de diabétologie en vigueur au moment de l'étude (15) :

- Diabète de type 2 après 60 ans ou évoluant depuis plus de 10 ans et présence d'au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire
- Diabète de type 1 après 45 ans et évoluant depuis au moins 15 ans avec au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire
- Diabète avec athérome des membres inférieurs/athérome carotidien/protéinurie ou diabète avec microalbuminurie et ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaire

Les patients présentant une maladie coronarienne connue, une symptomatologie cardio-pulmonaire (douleur thoracique, dyspnée), une cardiopathie valvulaire plus que minime ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $< 50\%$ ont été exclus.

Trois cent deux patients éligibles ont été inclus dans une base de données électronique. Vingt-neuf patients ont été secondairement exclus en raison d'un SLG non exploitable, pour un nombre d'inclusion finale de 273 patients.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local et menée conformément aux politiques institutionnelles, aux exigences légales nationales et aux principes révisés de la Déclaration d'Helsinki.

2. Recueil des données

Les caractéristiques cliniques et démographiques de départ ont été recueillies rétrospectivement concernant : la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le type de diabète, le contrôle glycémique (évalué par le taux récent [< 3 mois] d'hémoglobine glycosylée [HbA1c]), le traitement et la présence d'anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) (bloc de branche gauche [BBG] ou troubles de la repolarisation).

Nous avons également relevé les principales complications du diabète, telles que la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique avec ou sans insuffisance rénale chronique

(ainsi que le taux de créatinine récent) et la présence d'athérome au niveau carotidien ou des membres inférieurs.

3. Protocoles des examens de stress

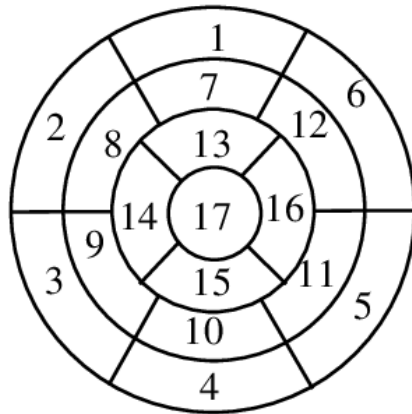
Toutes les ETT de stress ont été réalisées par des cardiologues expérimentés à l'aide d'un appareil d'échocardiographie cardiaque disponible dans le commerce (Vivid e9, GE, Milwaukee WI, USA). L'ETT à l'effort a été préférée à la Dobutamine lorsque les patients étaient en capacité de réaliser un exercice physique significatif. L'ETT à l'effort s'effectuait à l'aide d'un vélo ergométrique semi-allongé, sur une table d'exercice inclinable dédiée (Ergoselect 1200 EL, Ergoline, Bitz, Allemagne), avec une charge incrémentale de 25 watts toutes les 2 minutes. Les images ont été acquises au repos, à faible effort, à l'effort maximal et pendant la phase de récupération.

L'ETT de stress à la Dobutamine ($\leq 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ par minute avec co-administration d'atropine $\leq 1 \text{ mg}$) était réalisée selon des protocoles bien définis (17). Les images ont été acquises au repos, à environ 100 battements par minute, entre 85 % et 100 % de la fréquence cardiaque maximale basée sur l'âge [$220 - \text{âge}$] et pendant la phase de récupération après l'administration de 1,25 à 5 mg d'Aténolol.

L'ECG à 12 dérivations était surveillé en continu et la pression artérielle mesurée au repos et toutes les 2 minutes pendant l'exercice. La charge de travail maximale (Watts et METS) et le produit fréquence-pression maximal ou double produit (fréquence cardiaque \times pression artérielle systolique) ont été enregistrés (18). L'imagerie échocardiographique bidimensionnelle et Doppler était disponible pendant toute la durée du test. Toutes les données échocardiographiques ont été obtenues en format numérique et stockées pour une analyse hors ligne.

Les critères d'interruption de l'épreuve de stress étaient l'apparition de symptômes limitant l'exercice, une hypertension ou une hypotension sévère, des arythmies supraventriculaires ou ventriculaires soutenues. La positivité de l'épreuve de stress était définie comme l'apparition ou l'aggravation, sous l'effet du stress, de troubles de la cinétique segmentaire du VG. Les troubles de la cinétique segmentaire ont été analysés à l'aide d'un modèle à 17 segments et d'une échelle à 4 points du VG (*Figure 1*). Un produit de contraste améliorant l'échogénicité (SonoVue, Bracco, Milan, Italie) a été utilisé lorsque >2 segments contigus n'étaient pas interprétables.

Modèle à 17 segments



- | | | |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 1. Base. Antérieur | 7. Médian. Antérieur | 13. Apical. Antérieur |
| 2. Base. Antéro-septal | 8. Médian. Antéro-septal | 14. Apical. Septum |
| 3. Base. Inféro-septal | 9. Médian. Inféro-septal | 15. Apical. Inférieur |
| 4. Base. Inférieur | 10. Médian. Inférieur | 16. Apical. Latéral |
| 5. Base. Inféro-latéral | 11. Médian. Inféro-latéral | 17. Apex |
| 6. Base. Antéro-latéral | 12. Médian. Antéro-latéral | |

Figure 1 : Parois ventriculaires gauches schématisées sur un œil de bœuf

4. Données échocardiographiques et analyse du strain

Toutes les ETT au repos ont été analysées hors ligne, par deux opérateurs, qui ont mesuré le diamètre du VG, la FEVG et le SLG de tous les patients. Les résultats des tests n'étaient pas connus des opérateurs qui ont réalisés ces mesures en aveugle. La présence de calcifications a été évaluée visuellement au niveau de la valve et de la racine aortique, de la valve et de l'anneau mitral. Quatre degrés de sévérité ont été proposés : aucune, légère, modérée et sévère (*figure 2*). L'analyse par Speckle-Tracking a été réalisée hors ligne à l'aide d'un logiciel dédié (EchoPAC, GE, Milwaukee WI, USA). Le SLG a été mesuré manuellement tout comme la valeur segmentaire moyenne basée sur trois vues apicales. Pour chacune des vues apicales (vues à deux, trois et quatre cavités), trois points ont été placés manuellement au niveau de l'anneau mitral septal, l'anneau mitral latéral et de l'endocarde apical. Une région d'intérêt a été générée par le logiciel, qui a été ensuite ajustée manuellement pour fournir un « tracking » optimal. La fermeture de la valve aortique définissait la fin de la systole.

La masse du VG a été calculée à l'aide de la formule corrigée de l'American Society of Echocardiography : masse VG (corrigée) = $0,8 [1,04 (DIVGd + SIVd + PPd)^3 - DIVGd^3] + 0,6$ gramme et a été indexée sur la surface corporelle : $MVG (corrigé) = 0,8 [1,04 (DIVGd + SIVd + PPd)^3 - DIVGd^3] + 0,6$ grammes.

On définit les abréviations suivantes : MVG : *Masse Ventriculaire Gauche* ; DIVGd : *Diamètre Interne Ventriculaire Gauche télédiastolique* ; SIVd : *Épaisseur du Septum Inter Ventriculaire Gauche en diastole* ; PPd : *Épaisseur Paroi Postérieure en diastole*.
VG : *Ventricule Gauche*.

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) a été définie comme un indice de masse du VG $>115 \text{ g/m}^2$ chez les hommes et $>95 \text{ g/m}^2$ chez les femmes (19).

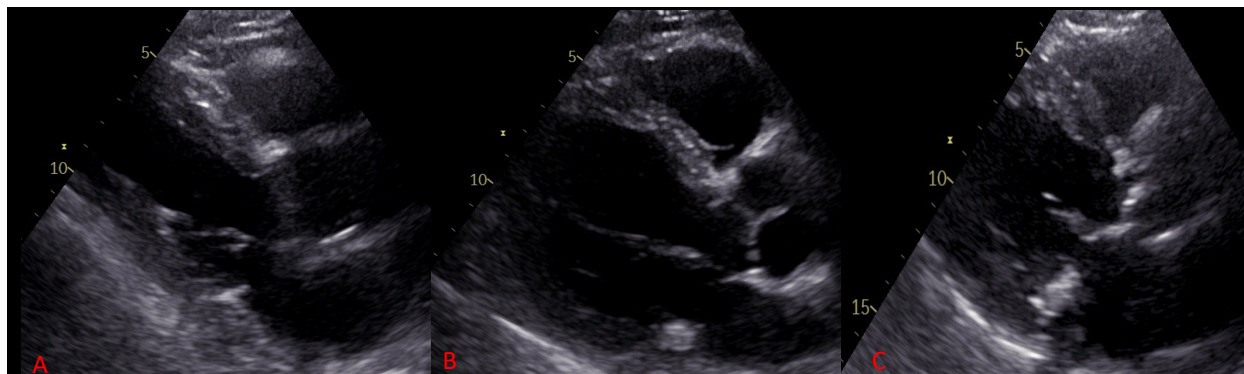


Figure 2 : Exemples de calcifications valvulaires mitrales

A : calcification minimale ; B : calcification modérée ; C : calcification sévère

5. Analyse statistique

Les logiciels SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, NY) et STATA (version 12, StataCorp LP, College Station, TX, USA) ont été utilisés pour l'analyse statistique. Les variables continues sont exprimées sous forme de valeurs moyennes ± 1 DS et les variables catégorielles sont affichées sous forme de pourcentages de fréquences et d'effectifs. La population étudiée a été divisée en deux groupes selon les résultats des tests. Les relations entre les variables continues et les 2 groupes (test positif ou négatif) ont été explorées par le test t de Student (pour les variables à distribution normale) ou le test U de Mann-Whitney (pour les variables à distribution non normale). Nous avons utilisé la statistique du χ^2 de Pearson ou le test exact de Fisher pour évaluer l'association entre les variables catégorielles et les 2 groupes. Les facteurs prédictifs de la positivité de l'ETT de stress ont été identifiés à l'aide d'un modèle de régression logistique. Toutes les variables significatives dans l'analyse univariée avec $p < 0,1$ ont été incluses dans l'analyse multivariée. Pour évaluer la valeur pronostique additive potentielle du SLG et d'autres paramètres, nous avons évalué la capacité de ces paramètres à

améliorer la prédiction de la positivité de l'ETT de stress en comparant la valeur de l'aire sous la courbe (AUC) du modèle combiné par rapport au modèle de base. Étant donné le petit nombre d'événements dans notre population, une validation interne du modèle a été effectuée par un rééchantillonnage en utilisant la technique du bootstrap, fournissant une AUC corrigée du biais à l'aide du " package cvAUROC " dans STATA. Nous avons considéré que $p < 0,05$ était significatif. Tous les tests étaient bilatéraux.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques de base de la population étudiée (âge moyen de 62 ans, 57,1 % d'hommes) sont présentées dans le *tableau 1*. La durée moyenne d'évolution du diabète était de $10,6 \pm 9,9$ ans et la moyenne de l'HbA1c était de $7,5 \pm 1,6\%$. Les autres facteurs de risque cardiovasculaire étaient fréquents : 65,6 % des patients souffraient d'hypertension, 67,8 % de dyslipidémie et 32,2 % étaient fumeurs. Cent vingt patients (44%) étaient sous insulinothérapie. En ce qui concerne les complications du diabète, une rétinopathie diabétique était décrite chez 22% des patients, une néphropathie chez 25,6%, un athérome carotidien chez 34,4% et un athérome des membres inférieurs chez 21,2% des patients. L'ECG a montré un BBG ou des troubles de la repolarisation chez 39 patients (14,3 %). La FEVG moyenne était de $60 \pm 4\%$ et le SLG moyen était de $-18,8 \pm 2,2\%$. Trente-sept (13,6 %) patients présentaient des calcifications aortiques et/ou mitrales modérées à sévères évaluées en ETT et 44 (16,1 %) présentaient une HVG (*tableau 1*). Il n'y avait pas de relation entre la pression artérielle systolique et le SLG au repos ($r=0,10$, $p=0,09$).

2. Caractéristiques et résultats de l'examen de stress

Une ETT d'effort a été réalisée chez 177 patients (64,8 %) et une ETT à la Dobutamine chez 96 patients (35,2 %). La fréquence cardiaque maximale moyenne était de $85 \pm 12\%$ de la fréquence cardiaque maximale théorique basée sur l'âge. Chez les patients ayant réalisé une épreuve d'effort, la durée moyenne du test était de $7,5 \pm 2,5$ minutes, le double produit moyen était de 26000 ± 14000 et la charge moyenne était de $5,3 \pm 1,4$ METS. Vingt-huit patients (10,3 %) ont eu une ETT de stress positive. (*Tableau 2*)

Variabiles	n=273
Caractéristiques cliniques	
Homme, (% , n)	57.1 (156)
Age, années	62 ± 11
Indice Masse Corporel (kg/m ²)	29.6 ± 5.1
Durée du diabète, années	10.6±9,9
Hypertension, (% , n)	65.6 (179)
Fumeur, (% , n)	32.2 (88)
Dyslipidémie, (% , n)	67.8 (185)
Athérome carotidien, (% , n)	34.4 (94)
Artérite oblitérante des membres inférieurs, (% , n)	21.2 (58)
Insuffisance rénale, (% , n)	17.2 (47)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral, (% , n)	4.8 (13)
Antécédent de fibrillation atriale, (% , n)	4.0 (11)
Néphropathie diabétique, (% , n)	25.6 (70)
Rétinopathie diabétique, (% , n)	22.0 (60)
Pression artérielle systolique (mmHg)	136 ±17
Fréquence cardiaque (battements/min)	77±12
Médicaments	
Insuline, (%)	44
IEC ou ARAII, (% , n)	58.6 (160)
Beta bloquant, (% , n)	30.4 (83)
Inhibiteur calcique, (% , n)	22 (60)
Diurétique, (% , n)	28.9 (70)
Statine, (% , n)	57.9 (158)
Antiagrégant plaquettaire, (% , n)	42.9 (117)
Anticoagulant, (% , n)	7.3 (20)
Metformine, (% , n)	70.7 (193)
Autres antidiabétiques oraux, (% , n)	38.1 (104)
Électrocardiogramme	
Troubles de la repolarisation ou BBG (% , n)	14.3 (39)
Caractéristiques biologiques	
HbA1c (%)	7.5 ± 1.6
Créatinine, µmol/L	94.5
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73 m ²)	88 ± 32
LDL, mmol/l	0.99
Caractéristiques échocardiographiques	
Troubles de la cinétique au repos, (% , n)	0.7 (2)
FEVG, %	60±4
DTDVG, mm	42.9 ± 6.3
DTSVG, mm	30.2 ± 6.7
Masse ventriculaire gauche indexé (g/m ²)	81 ± 29
HVG (% , n)	16.1 (44)
Calcification mitrale, (% , n)	26.0 (71)
Calcification aortique, (% , n)	19.8 (54)
Calcification mitrale ou aortique modérée à sévère (% , n)	13.6 (37)
SLG au repos, (%)	-18.8±2.2%

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques de la population.

ARAII : antagonistes de l'angiotensine II ; DTDVG : diamètre télé-diastolique du ventricule gauche ; DTSVG : diamètre télé-systolique du ventricule gauche ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HVG : hypertrophie du ventricule gauche ; HbA1c : Hémoglobine glycosylée ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; LDL : Low Density Lipoprotein ; SLG : Strain Longitudinal Global

Variables	n=273
Types d'échocardiographie de stress	
Effort physique, (% , n)	64.8 (177)
Dobutamine, (% , n)	35.2 (96)
Test positif, (% , n)	10.3 (28)
Paramètres du stress	
Durée du stress (minutes)	7.5 ± 2.5
Watts	102.8 ± 33.7
Mets	5.3 ± 1.4
Pic de pression artérielle systolique (mmHg)	176 ± 33
Pourcentage de la fréquence cardiaque maximale théorique (%)	85 ± 12
Double produit	26013 ± 14382

Tableau 2 : Résultats des échocardiographies de stress

3. Facteurs prédictifs de positivité de l'examen de stress

La comparaison des patients selon les résultats de l'examen de stress est présentée dans le *tableau 3*. Les patients dont l'ETT de stress était positive étaient plus susceptibles d'être fumeurs (60,7 % contre 29 % ; $p=0,001$), d'avoir un diabète connu depuis plus de 10 ans (71,4 % contre 35,1 %, $p<0,001$), un athérome carotidien (57,1 % contre 32,2 %, $p=0,009$), une néphropathie diabétique (50,0 % contre 22,9 %, $p=0,002$) ou une rétinopathie diabétique (57,1 % contre 18,0 %, $p<0,001$) que ceux dont l'ETT de stress était négative. Le BBG ou les anomalies de repolarisation étaient plus fréquents chez les patients dont l'examen était positif que chez ceux dont l'examen était négatif (32,1 % vs 12,2 % ; $p=0,009$) (*tableau 3*).

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour les paramètres biologiques (tous les $p>0,20$). Concernant les paramètres échocardiographiques, la FEVG et les diamètres du VG étaient comparables entre les groupes mais les calcifications mitrales et les calcifications aortiques ou mitrales modérées à sévères étaient plus fréquentes chez les patients avec un test positif ($p=0,032$ et $p=0,014$ respectivement) ainsi que l'HVG ($p=0,015$). Le SLG au repos était d'avantage altéré chez les patients dont le test était positif que chez ceux dont le test était négatif ($-16,7\pm 2,9\%$ vs $-19,0\%\pm 1,9\%$, $p<0,001$) (*Figure 2*). Le SLG au repos était inférieur à -18 % chez 67,9 % des patients avec une épreuve de stress positive contre 21,2 % des patients avec une épreuve de stress négative (*tableau 3*).

Variables	Test positif (n=28)	Test négatif (n=245)	P value
Caractéristiques cliniques			
Homme, (% , n)	46.4 (13)	58.4 (143)	0.227
Age, années	62 ± 8	62 ± 11	0.924
Indice Masse Corporel (kg/m ²)	28.5 ± 5.2	29.4 ± 3.7	0.120
Durée du diabète >10 ans, (% , n)	71.4 (20)	35.1 (86)	<0.001
Hypertension, (% , n)	64.3 (18)	65.7 (161)	0.88
Fumeur, (% , n)	60.7 (17)	29.0 (71)	0.001
Dyslipidémie, (% , n)	64.3 (18)	68.2 (167)	0.67
Athérome carotidien, (% , n)	57.1 (16)	32.2 (78)	0.009
Artérite oblitérante des membres inférieurs, (% , n)	25.0 (7)	20.8 (51)	0.608
Insuffisance rénale, (% , n)	7.1 (2)	18.4 (45)	0.136
Antécédent d'accident vasculaire cérébral, (% , n)	3.6 (1)	4.9 (12)	0.755
Antécédent de fibrillation atriale, (% , n)	7.1 (2)	3.7 (9)	0.376
Néphropathie diabétique, (% , n)	50.0 (14)	22.9 (56)	0.002
Rétinopathie diabétique, (% , n)	57.1 (16)	18.0 (44)	<0.001
Pression artérielle systolique (mmHg)	139 ± 19	136 ± 16	0.336
Fréquence cardiaque (battements/min)	80 ± 13	77 ± 12	0.226
Médicaments			
IEC ou ARA II, (% , n)	50.0 (14)	59.6 (146)	0.329
Beta bloquant, (% , n)	28.6 (8)	30.6 (75)	0.824
Inhibiteur calcique, (% , n)	14.3 (4)	22.9 (56)	0.299
Insuline, (%)	42.9 (12)	44.1 (108)	0.902
Électrocardiogramme			
Troubles de la repolarisation ou BBG (% , n)	32.1 (9)	12.2 (30)	0.009
Caractéristiques biologiques			
HbA1c (%)	7.8 ± 1.7	7.5 ± 1.6	0.366
Creatinine, µmol/L	72 ± 14	97 ± 101	0.221
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73 m ²)	92 ± 22	87 ± 33	0.466
LDL, mmol/l	1.00 ± 0.37	0.99 ± 0.88	0.955
Caractéristiques échocardiographiques			
FEVG, %	60 ± 5	60 ± 4	0.607
DTDVG, mm	42 ± 6	43 ± 6	0.695
DTSVG, mm	30 ± 7	30 ± 7	0.918
Masse ventriculaire gauche indexé (g/m ²)	93 ± 35	80 ± 27	0.040
HVG (% , n)	32.1 (9)	14.3 (35)	0.015
Calcification mitrale, (% , n)	42.9 (12)	24.1 (59)	0.032
Calcification aortique, (% , n)	32.1 (9)	18.4 (45)	0.083
Calcification mitrale ou aortique modérée à sévère (% , n)	28.6 (8)	11.8 (29)	0.014
SLG au repos, (%)	-16.7 ± 2.9	-19.0 ± 1.9	<0.001
SLG au repos < 18% , (% , n)	67.9 (19)	21.2 (52)	<0.001
SLG au pic de l'effort (%) *	-18.1 ± 3.1	-20.5 ± 2.2	<0.001

Table 3 : Caractéristiques de base de la population étudiées en analyse univariée selon les résultats de l'examen de stress.

ARAII : antagonistes de l'angiotensine II ; DTDVG : diamètre télé-diastolique du ventricule gauche ; DTSVG : diamètre télé-systolique du ventricule gauche ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HVG : hypertrophie du ventricule gauche ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; HbA1c : Hémoglobine glycosylée ; LDL : Low Density Lipoprotein ; SLG : Strain Longitudinal Global
* disponible pour 180 patients (66%).

La valeur en gras indique $p < 0,10$

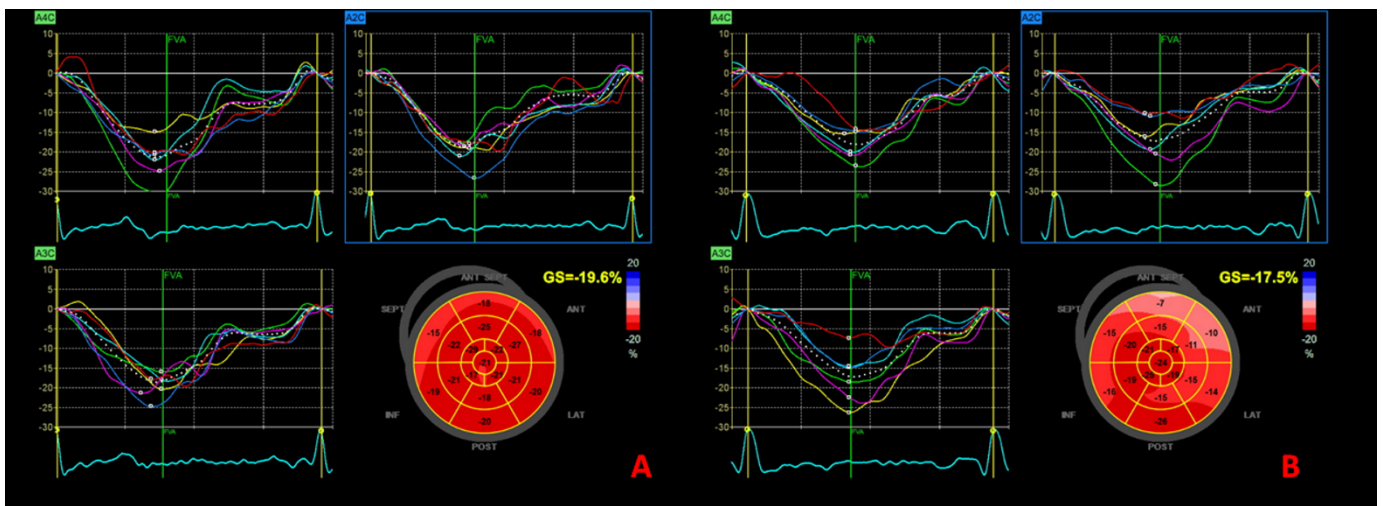


Figure 3 : Strain longitudinal global ventriculaire gauche au repos de 2 patients

A : SLG d'une patiente de 62 ans avec une ETT d'effort négative : diabète de type II évoluant depuis 12 ans, hypertension et dyslipidémie. SLG au repos à -19,6%.

B : SLG d'un patient de 67 ans avec une ETT d'effort positive : diabète de type II évoluant depuis 11 ans, tabagisme actif et insuffisance rénale modérée. SLG au repos à -17,5%. Apparition d'une hypokinésie septo-apicale, antéro-apicale et antéro-septale moyenne pendant l'exercice. La coronarographie a révélé une sténose significative du tronc commun.

Dans l'analyse de régression logistique multivariée, l'évolution d'un diabète depuis plus de 10 ans (OR [95%CI] =3,69 [1,29-10,51] ; p=0,015), le tabagisme (OR [95%CI] =3,68 [1,38-9,82] ; p=0,009), la rétinopathie diabétique (OR [95%CI] =3,40 [1,19-9,70] ; p=0,022), l'HVG (OR [95%CI] =3,60 [1,18-10,97] ; p=0,024) et l'altération du SLG (OR [95%CI] =0,72 [0,59-0,88] par % de diminution ; p=0,001) sont restés indépendamment associés à une ETT de stress positive (Tableau 4). Après exclusion des 5 patients présentant un BBG, le SLG est resté significativement plus bas chez les patients ayant une ETT de stress positive (p<0,001) et un SLG altéré (OR [95%CI] =0,69 [0,55-0,85] par % de diminution ; p=0,001) est resté indépendamment associé à une ETT de stress positive.

Variables	OR (IC 95%)	P value
Durée du diabète de plus de 10 ans (oui vs non)	3.69 (1.29-10.51)	0.015
Fumeur (oui vs non)	3.68 (1.38-9.82)	0.009
Athérome carotidien (oui vs non)	1.01 (0.36-2.80)	0.985
Néphropathie diabétique (oui vs non)	1.27 (0.46-3.53)	0.648
Rétinopathie diabétique (oui vs non)	3.40 (1.19-9.70)	0.022
Troubles de la repolarisation ou BBG (oui vs non)	1.59 (0.50-5.10)	0.435
HVG (oui vs non)	3.60 (1.18-10.97)	0.024
Calcification aortique ou mitrale modérée à sévère (oui vs non)	2.49 (0.80-7.71)	0.114
SLG (par % de diminution)	0.72 (0.59-0.88)	0.001

Tableau 4 : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique. IC : Intervalle de confiance ; OR : odd ratio;

Nous avons ensuite testé l'utilité de l'ajout progressif de différents paramètres au modèle clinique de base (durée du diabète > 10 ans et tabagisme) afin de prédire les résultats de l'examen de stress. Le modèle clinique (modèle 1, AUC=0.7589) a été significativement amélioré par l'ajout des complications du diabète (modèle 2 : +athérome carotidien, rétinopathie diabétique et néphropathie diabétique, AUC=0.825). Le modèle 2 a été amélioré par l'ajout des anomalies ECG, des calcifications valvulaires modérées à sévères et de l'HVG (modèle 3, AUC=0,8729). Le modèle 3 a été amélioré par l'ajout du SLG (en tant que variable continue) (modèle 4, AUC=0,8883) ($p<0,001$) (Figure 4). L'AUC corrigée du biais du modèle 4 après bootstrapping était de 0,8418 (95%CI :0,7533-0,8926).

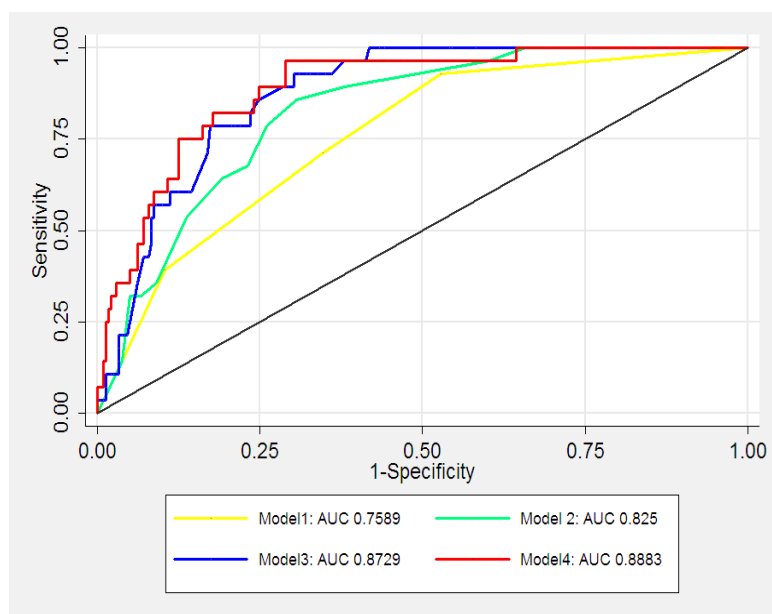


Figure 4 : Courbes ROC comparant 4 modèles différents et leur aire sous la courbe (AUC) pour prédire un examen de stress positif (modèle 1 : évolution du diabète >10 ans et tabagisme ; modèle 2 : modèle 1 + athérome carotidien, rétinopathie et néphropathie diabétiques, modèle 3 : modèle 2+ troubles de repolarisation, calcification valvulaire modérée à sévère et hypertrophie ventriculaire gauche, modèle 4 : modèle 3+ strain longitudinal global au repos)

L'AUC pour prédire la positivité du test était de 0,74 (0,63-0,85 ; $p<0,001$) pour le SLG (Figure 5). Le meilleur seuil de SLG était de -18,0 % (sensibilité de 68 %, spécificité de 78 %). Dans la régression logistique multivariée, après ajustement à toutes les variables ayant une valeur $p<0,10$ dans l'analyse univariée (tableau 3), un SLG inférieur à -18% était associé de manière très puissante à un test positif (OR [95%CI] =5,16 [1,96-13,59] ; $p<0,001$) alors que l'HVG ne l'était pas ($p=0,065$).

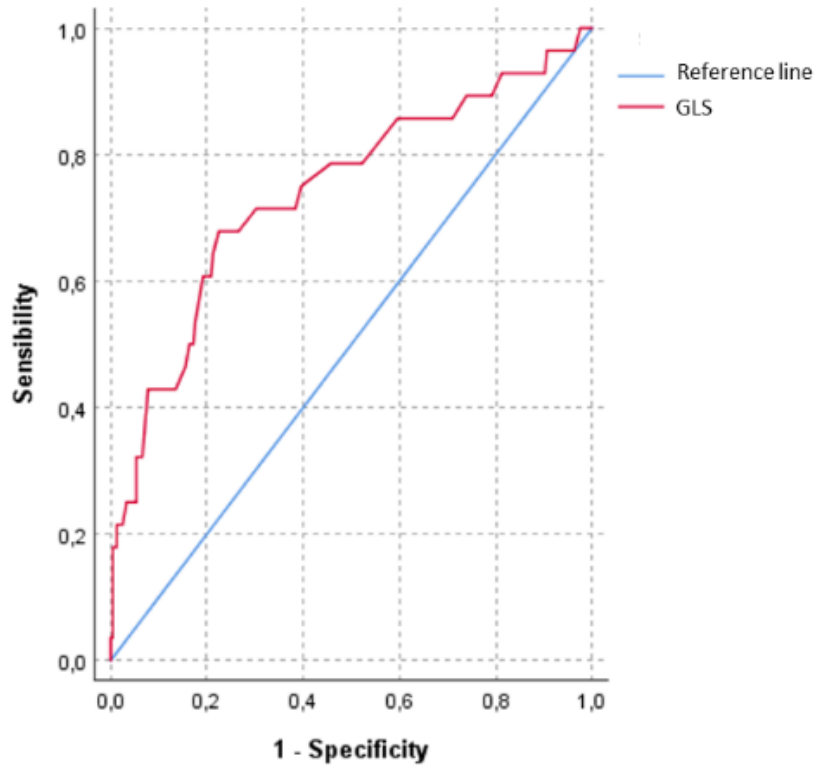


Figure 5 : Courbe ROC du strain longitudinale global

4. Résultats coronarographiques

Parmi les 28 patients dont l'épreuve de stress était positive, 20 ont eu une coronarographie (non réalisée dans les autres cas en raison d'une ischémie myocardique limitée). Seize ont révélé des sténoses coronaires significatives. Une a visualisé un pont musculaire sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et les trois autres ont révélé des artères calcifiées sans sténose significative mais grêles au niveau distal, suggérant une atteinte probable de la microcirculation coronaire.

DISCUSSION

Notre étude confirme que l'ischémie silencieuse reste relativement peu fréquente dans cette population. Toutefois, il existe des prédispositions communes qui pourraient permettre d'identifier les patients à risque et inciter au dépistage d'une ischémie silencieuse myocardique.

En effet, certains paramètres déjà rapportés dans la littérature, tels que le tabagisme ou la rétinopathie diabétique, sont associés à une augmentation significative du risque relatif de test positif. A notre connaissance, il s'agit de la première étude ayant démontré qu'un SLG plus altéré augmente la probabilité d'ischémie myocardique silencieuse.

Plusieurs facteurs prédictifs ont déjà été rapportés comme étant associés au risque de maladie coronaire et d'ischémie silencieuse, tels que la durée d'évolution du diabète (20,21) ou la présence d'une rétinopathie diabétique (22). Xiao-Rong et al (22) ont rapporté que la rétinopathie diabétique était associée à un test d'ischémie positif dans une population de 614 patients diabétiques dépistés par scintigraphie myocardique. Les supports physiopathologiques qui sous-tendent cette association ne sont pas connus, cependant plusieurs hypothèses ont été formulées. Tout d'abord, les complications microvasculaires et macrovasculaires partagent des mécanismes communs tels que le dysfonctionnement endothélial, le stress oxydatif et l'inflammation. De plus, la rétinopathie diabétique est le reflet de l'atteinte microvasculaire myocardique et enfin, l'ischémie myocardique n'est pas seulement liée à l'atteinte coronarienne mais aussi à la microangiopathie myocardique. Ceci peut s'illustrer au travers des cas de coronarographie normale malgré un test d'ischémie positif. Dans notre étude, une évolution prolongée du diabète au-delà de 10 ans et la présence d'une rétinopathie étaient associées à un risque accru d'ETT de stress positive.

L'utilité du SLG a été soulevé dans de nombreuses études au cours des deux dernières décennies (9-14). Initialement développé comme un nouvel outil de recherche, il est maintenant utilisé dans la pratique clinique quotidienne. Par exemple, le SLG joue un rôle important dans le diagnostic étiologique d'une cardiomyopathie hypertrophique (23) ou dans le suivi des patients sous chimiothérapie (8).

Le SLG a également été étudié chez des diabétiques asymptomatiques. Ng et al. (24) ont montré que les patients diabétiques asymptomatiques ont un SLG altéré en comparaison aux témoins sains, malgré des FEVG similaires. Cependant, dans une cohorte de 34 patients diabétiques asymptomatiques présentant une fonction systolique et diastolique du VG normale, comparés à 17 témoins appariés selon l'âge et le sexe, le SLG au repos et à l'effort ne différait pas significativement malgré un pic de VO₂ réduit chez les patients atteints de

diabète. Ce résultat suggère que la capacité d'exercice peut être réduite en l'absence de dysfonctionnement cardiaque subclinique chez ces patients (25). Ernande et al. (26) ont mis en évidence que, les patients diabétiques sans cardiopathie sous-jacente présentent une altération subclinique de la fonction systolique radiale et longitudinale du VG, même après ajustement à la pression artérielle, à l'âge et à l'indice de masse corporelle. De même, au sein d'une population de 42 hommes avec diabète de type 2 et sans maladie coronaire silencieuse, ceux présentant une teneur élevée en triglycérides myocardiques quantifiée par spectroscopie de résonance magnétique cardiaque, présentaient une plus grande altération du strain myocardique du VG (27). Ernande et al. (28) ont également décrit que le SLG peut être altéré malgré une fonction diastolique normale chez les patients atteints de diabète, ce qui souligne que la dysfonction diastolique ne doit pas être considérée comme le principal marqueur d'une forme préclinique de cardiomyopathie diabétique (27). En accord avec ces études, le SLG moyen était relativement faible, à $-18,8 \pm 2,2$ % dans notre population.

Le SLG a une valeur pronostique dans le diabète. Une étude portant sur des diabétiques asymptomatiques avec une FEVG > 50 %, sans autre maladie cardiaque, et une ETT de stress négative, a démontré qu'un SLG altéré ($> -18,9$ %) était associé à la mortalité toutes causes confondues (29). Dans une étude prospective portant sur 703 patients atteints de diabète sans antécédent cardiaque, l'indice d'allongement systolique précoce, qui est un marqueur sensible de la dysfonction myocardique, n'a été associé à des événements cardiovasculaires majeurs que chez les patients présentant un SLG altéré (> -18 %) (30). Cependant, à notre connaissance, le rôle du SLG dans le dépistage de l'ischémie silencieuse n'a jamais été étudié auparavant.

Nos résultats démontrent que l'altération du SLG est associée au risque d'ischémie silencieuse. De plus, le SLG joue un rôle supplémentaire par rapport aux facteurs de risque classiques de la maladie coronarienne chez les diabétiques asymptomatiques. Nous n'avons pas d'explication directe au lien entre l'altération du SLG au repos et l'ischémie myocardique silencieuse, mais nous supposons que les patients souffrant d'ischémie silencieuse présentent un dysfonctionnement cardiaque subclinique qui peut être détecté par le SLG. Une dysfonction myocardique subclinique évaluée par la déformation du VG a été associée à une perfusion microvasculaire coronaire altérée dans une étude par Image de Résonance Magnétique (IRM) sur 71 patients atteints de diabète de type 2 non compliqué (31). Une autre explication pourrait être la présence d'une fibrose diffuse chez les patients présentant une ischémie silencieuse qui peut être détectée par le SLG. En effet, dans la cardiomyopathie hypertrophique, les patients présentant une ischémie silencieuse ont un volume extracellulaire

accru (32) évalué par IRM, et il existe une bonne corrélation entre le SLG et la cartographie T1 chez les patients atteints de diabète (33). D'autres études IRM sont nécessaires chez les patients présentant une ischémie silencieuse pour confirmer cette hypothèse. En outre, le SLG peut également aider à détecter un infarctus du myocarde silencieux chez les patients atteints de diabète. Dans l'étude de Swoboda et al (34), le SLG était altéré chez les patients atteints de diabète et présentant un infarctus du myocarde silencieux confirmé par IRM, alors que seulement 23 % d'entre eux présentaient des ondes Q sur l'ECG.

Les indications du dépistage de l'ischémie silencieuse étaient basées sur les recommandations des sociétés françaises de cardiologie et de diabétologie en vigueur au moment de l'étude (15), elles préconisaient le dépistage de l'ischémie silencieuse uniquement chez les patients à haut risque (diabète de type 2 après 60 ans ou évoluant depuis plus de 10 ans et ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaire, diabète de type 1 après 45 ans et évoluant depuis au moins 15 ans avec ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaire, diabète avec athérome des membres inférieurs/athérome carotidien/protéinurie ou diabète avec microalbuminurie et ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaire). Cependant, le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse reste controversé suite aux résultats de plusieurs études n'ayant pas montré de bénéfice sur la survenue d'événements cardiovasculaires (19,20,35,36). Les recommandations américaines sont pragmatiques. Elles ne préconisent pas de dépistage systématique en raison de l'absence de données concernant les résultats bénéfiques dans cette population (7). Les dernières recommandations françaises publiées en 2021 (3) suivent les recommandations européennes (2) et ont une approche moins catégorique utilisant une stratégie basée sur les facteurs de risque pour envisager un traitement médical plus intensif si nécessaire. Une telle stratégie préventive pourrait réduire le retard dans la prise en charge des patients à un stade avancé de la maladie. Cette présentation, plus fréquente qu'il n'y paraît, entraîne des séjours hospitaliers plus longs et plus coûteux qu'à un stade plus précoce de la maladie (3). Les dernières recommandations françaises ont introduit pour la première fois, comme facteur de risque très important, une anomalie du ventricule gauche à l'ETT, ce qui devrait conduire à dépister une ischémie silencieuse par un autre examen avant une éventuelle coronarographie (3). En effet, selon ces directives, les patients présentant une hypertrophie et/ou une dysfonction du ventricule gauche, devraient être dépistés (3). Ainsi, nous avons constaté que l'HVG était associée à un risque plus que trois fois supérieur d'ETT de stress positive. Si les anomalies de cinétique du VG ou une altération de la FEVG doivent incontestablement conduire à la recherche d'une maladie coronarienne, il semble important d'identifier d'autres marqueurs, potentiellement plus précoces, de l'ischémie myocardique silencieuse.

D'autre part, la valeur du score calcique échocardiographique pour prédire les événements cardiaques durs a été précédemment suggérée dans une cohorte de sujets sans maladie coronaire connue ayant réalisé une ETT de stress pour suspicion de coronaropathie (37). Néanmoins, si les calcifications valvulaires modérées à sévères étaient associées à une épreuve positive dans notre étude en analyse univariée, cette association n'était plus retrouvée après ajustement. A l'inverse, le SLG était associé de manière indépendante au risque d'ischémie myocardique silencieuse. Par conséquent, le SLG pourrait être un nouvel outil potentiel pour la stratification du risque d'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques asymptomatiques. D'autres études sont nécessaires pour confirmer nos résultats et pour évaluer la valeur pronostique du SLG chez les patients asymptomatiques adressés pour une ETT de stress.

Limites

Notre étude présente les limites inhérentes aux analyses rétrospectives. Il s'agit d'une étude monocentrique avec un nombre relativement faible de patients, qui inclut des patients diabétiques asymptomatiques ayant réalisé une ETT de stress dans notre laboratoire entre janvier 2017 et décembre 2018. Vingt-neuf patients ont été exclus parce que la SLG n'était pas réalisable. De plus, la coupe parasternale petit axe du VG n'était pas systématique et l'analyse de la déformation radiale n'a donc pas été réalisée. Chez les patients ayant été adressés pour une ETT de stress, les données sur la fonction diastolique n'étaient souvent pas disponibles et les coupes apicales étaient centrées sur le VG, ce qui rendait la mesure de l'oreillette gauche peu fiable. Nous n'avons pas utilisé de méthode numérisée pour identifier les calcifications valvulaires. Cela peut avoir entraîné un biais et affecté la reproductibilité de l'identification des calcifications. Seulement 10% des ETT de stress étaient positives dans notre population, une prévalence plus faible que dans les études plus anciennes incluant des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire plus sévères. Compte tenu du faible nombre de tests positifs et de l'absence de validation dans un groupe indépendant, la sensibilité et la spécificité du SLG au repos pour prédire la positivité du test doivent être interprétées avec prudence et confirmées par des études plus importantes. Les indications pour le dépistage de l'ischémie silencieuse étaient basées sur les dernières directives françaises recommandant de ne dépister que les patients asymptomatiques à haut risque. Par conséquent, nos résultats ne s'appliquent pas aux patients diabétiques à plus faible risque. Les patients dont l'ETT de stress était négative n'ont pas eu d'examen de confirmation. De ce fait, une autre limite est que nous ne connaissons pas le nombre d'épreuves d'effort faussement négatives. Il est difficile d'évaluer l'impact clinique de nos résultats dans la pratique quotidienne et d'autres grandes études

prospectives sont nécessaires pour essayer de mieux identifier les patients diabétiques asymptomatiques qui pourraient bénéficier d'un dépistage de l'ischémie silencieuse, idéalement avec le développement d'un score de risque. Enfin, le score calcique coronaire par tomographie à densité électronique cardiaque n'était pas disponible et nous ne pouvons pas évaluer l'utilité du SLG comme complément du score calcique.

CONCLUSION

Le dépistage de la maladie coronarienne chez les patients diabétiques asymptomatiques est complexe et controversé. Une stratégie basée sur la stratification des facteurs de risque semble être une approche préventive raisonnable afin d'éviter de potentielles complications. Dans ce contexte, il est crucial d'identifier les marqueurs précoces de la maladie coronarienne pour cette population. Notre étude suggère que, le Strain Longitudinal Global du ventricule gauche est associé à la présence d'une ischémie myocardique silencieuse et pourrait être un des nouveaux paramètres à évaluer systématiquement chez ces patients. De futurs essais sont nécessaires pour valider nos résultats dans des cohortes plus importantes et avec des données pronostiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes* 2012; 3:110-7.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Heart J*. 2020; 41:4317.
3. Valensi P, Henry P, Boccara F, Cosson E, Prevost G, Emmerich J, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Diabetes Metab* 2021; 47:101185.
4. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015; 132:691-718.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314:52-60.
6. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68:85-9.
7. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1): S103-S123.
8. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27:911-39.

9. Saito M, Khan F, Stoklosa T, Iannaccone A, Negishi K, Marwick TH. Prognostic Implications of LV Strain Risk Score in Asymptomatic Patients With Hypertensive Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9:911-21.
10. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJW, Boersma E, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31(13):1640-7.
11. Liu H, Pozios I, Haileselassie B, Nowbar A, Sorensen LL, Phillip S, et al. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017; 120:670-5.
12. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12:84-92.
13. Kim HM, Cho G-Y, Hwang I-C, Choi H-M, Park J-B, Yoon YE, et al. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11:1235-44.
14. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017 ;10:e005521 15.
15. Charbonnel B, Bouhanick B, Le Feuvre C ; SFC/ALFEDIAM Groupe de travail. Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. Recommandations, argumentaire, références [SFC/ALFEDIAM (French Cardiology Society/French-speaking Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases) guidelines on the management of the diabetic patient seen by a cardiologist. Recommendations, rationale, references]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004 Mar;97(3):229-49.
16. Coisne A, Levy F, Malaquin D, Richardson M, Quéré JP, Montaigne D, et al.

Feasibility of Doppler hemodynamic evaluation of primary and secondary mitral regurgitation during exercise echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31:291-9.

17. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:415-37.

18. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1694-740.

19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28:1-39.e14..

20. Young LH, Wackers FJTh, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 301:1547.

21. Wackers FJTh, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects: The DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27:1954-61.

22. Xiao-Rong Z, Hui-Rong Z, Mei L, Zhen Z, Wei L, Jing L, et al. Risk of silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) among asymptomatic Chinese patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2019;98: e15618.

23. Cikes M, Sutherland GR, Anderson LJ, Bijnens BH. The role of echocardiographic deformation imaging in hypertrophic myopathies. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:384-96.

24. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from Left Ventricular Strain and Strain Rate Imaging in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 104:1398-401.
25. Roberts TJ, Barros-Murphy JF, Burns AT, MacIsaac RJ, MacIsaac AI, Prior DL, et al. Reduced exercise capacity in diabetes mellitus is not associated with impaired deformation or twist. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33:481-9.
26. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L, et al. Impaired Myocardial Radial Function in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Speckle-Tracking Imaging Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:1266-72.
27. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Hooi Ewe S, et al. Myocardial Steatosis and Biventricular Strain and Strain Rate Imaging in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2010; 122:2538-44.
28. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, PignonBlanc PG, et al. Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Is It Really the First Marker of Diabetic Cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24:1268-1275.e1.
29. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2015; 101:1061-6.
30. Brainin P, Biering-Sorensen T, Jensen MT, Mogelvang R, Fritz-Hansen T, Vilsboll T, et al. Prognostic value of early systolic lengthening by strain imaging in type 2 diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2021; 34:127-35.
31. Liu X, Yang ZG, Gao Y, Xie LJ, Jiang L, Hu BY, et al. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17:139.
32. Malahfji M, Senapati A, Debs D, Angulo C, Zhan Y, Nagueh SF, et al. Examining the

impact of inducible ischemia on myocardial fibrosis and exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2020; 10:15977.

33. Ng AC, Auger D, Delgado V, van Elderen SG, Bertini M, Siebelink HM, et al. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T₁ mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5:51-9.

34. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Haaf P, Kidambi A, Fent GJ et al. A Novel and Practical Screening Tool for the Detection of Silent Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:3316-23.

35. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JAC, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of Screening for Coronary Artery Disease Using CT Angiography on Mortality and Cardiac Events in High-Risk Patients With Diabetes: The FACTOR-64 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014; 312:2234.

36. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: An open-label randomized pilot study. *Am Heart J* 2005;149:e1-6.

37. Gaibazzi N, Porter TR, Agricola E, Cioffi G, Mazzone C, Lorenzoni V, et al. Prognostic Value of Echocardiographic Calcium Score in Patients With a Clinical Indication for Stress Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8:389-96.

RESUME

Introduction : Le dépistage de la maladie coronaire silencieuse chez les patients diabétiques asymptomatiques est complexe et controversé. Dans ce contexte, il semble crucial d'identifier les marqueurs précoces d'ischémie myocardique silencieuse.

Méthodes : Nous avons cherché à étudier l'apport du Strain Longitudinal Global (SLG) au repos comme facteur prédictif de positivité de l'échocardiographie trans thoracique (ETT) de stress (exercice ou Dobutamine) chez 273 patients diabétiques asymptomatiques à haut risque. La positivité de l'ETT de stress était définie comme des anomalies de la cinétique du ventricule gauche (nouvelles ou aggravées des anomalies préexistantes).

Résultats : Comparés aux patients avec un examen de stress négatif, les patients avec un examen de stress positif (n=28 ; 10%) étaient plus souvent fumeurs (71% vs 17%), avaient des antécédents de diabète de longue date, un athérome carotidien fréquent, une néphropathie diabétique, une rétinopathie diabétique (57,1% vs 18,0%), des calcifications aortiques ou mitrales modérées/sévères et un SLG plus altéré ($-16,7 \pm 2,9$ vs $-19,0 \pm 1,9\%$) que ceux avec un test négatif (tous $p \leq 0,014$). Dans l'analyse par régression logistique multivariée, la durée du diabète >10 ans, la rétinopathie diabétique, l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'altération du SLG (OR[95%CI]=0,72 [0,59-0,88] par % de diminution, OR[95%CI]=5,16[1,96-13,59] pour un SLG inférieur à -18%) étaient indépendamment associés à une ETT de stress positive. L'AUC pour prédire la positivité du test était de 0,74 pour le SLG avec un seuil de -18,0 % (se=68 %, spe=78 %). L'AUC du modèle multivariée pour prédire les résultats du test a été améliorée par l'ajout du SLG ($p < 0,001$) avec une AUC corrigée du biais après bootstrapping de 0,8418 [95%CI:0,7533-0,8926].

Conclusion : Notre étude suggère que le SLG au repos est associé à la présence d'une ischémie myocardique silencieuse et pourrait être utile pour mieux identifier les patients diabétiques asymptomatiques candidat au dépistage de la maladie coronarienne.

Mots clés : Diabète ; maladie coronarienne ; échocardiographie de stress ; ischémie myocardique silencieuse ; strain longitudinal global.

ABSTRACT

Title: Usefulness of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Identifying Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Patients with Diabetes mellitus

Background: Screening silent coronary artery disease (CAD) in asymptomatic patients with diabetes mellitus (DM) is challenging and controversial. In this context, it seems crucial to identify early markers of CAD.

Methods: We aimed to investigate the incremental value of resting global longitudinal strain (GLS) for the prediction of stress TTE (exercise or Dobutamine) positivity in 273 consecutive asymptomatic high-risk patients with diabetes mellitus (DM). Stress TTE positivity was defined as stress-induced left ventricular wall motion abnormalities (new or worsening of pre-existing abnormalities).

Results: Compared to patients with negative stress test, patients with positive stress test (n=28; 10%) were more often smokers (71% vs. 17%), had long-standing history of diabetes, frequent carotid atheroma, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy (57.1% vs 18.0%), moderate/severe aortic or mitral calcifications and worse GLS (-16.7 ± 2.9 vs. $-19.0\pm 1.9\%$) than those with a negative test (all $p\leq 0.014$). On multivariable logistic regression analysis, DM duration >10 years, diabetic retinopathy, left ventricular hypertrophy and impaired GLS (OR[95%CI]=0.72 [0.59-0.88] per % decrease, OR[95%CI]=5.16[1.96-13.59] for GLS worse than -18%) were independently associated with a positive stress TTE. The AUC to predict the test positivity was 0.74 for GLS with a cutoff of -18.0% (se=68%, spe=78%). The AUC of the multivariable model to predict test results was improved by the addition of GLS ($p<0.001$) with a bias-corrected AUC after bootstrapping of 0.8418 [95%CI:0.7533-0.8926].

Conclusion: Our study suggests that resting GLS is associated with the presence of silent ischemia and could be useful to better identify asymptomatic DM patients who might benefit from CAD screening.

Keywords: Diabetes mellitus; coronary artery disease; stress echocardiography; silent ischemia; global longitudinal strain.